



(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

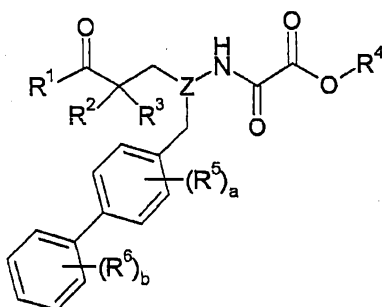
(11) 
1-0020658

(51)⁷ **A61K 31/165**, 31/215, A61P 5/00, 9/00, (13) **B**
C07C 231/02, 233/56, 241/04, 243/30,
271/22, 317/40

-
- (21) 1-2014-01640 (22) 01.11.2012
(86) PCT/US2012/063036 01.11.2012 (87) WO2013/067163 10.05.2013
(30) 61/554,625 02.11.2011 US
(45) 25.03.2019 372 (43) 27.10.2014 319
(73) Theravance Biopharma R&D IP, LLC (US)
901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) HUGHES, Adam (US), FENSTER, Erik (CA), FLEURY, Melissa (CA), GENDRON, Roland (CA), MORAN, Edmund, J. (US)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) **HỢP CHẤT ỨC CHẾ NEPRILYSIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



(I)

trong đó R¹-R⁶, a, b, và Z là như được nêu trong bản mô tả, hoặc muối được dụng của nó. Các hợp chất này có hoạt tính ức chế neprilysin. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình và các chất trung gian để điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

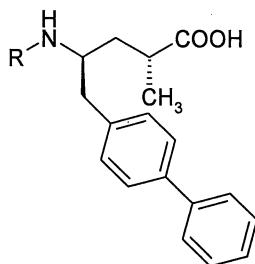
Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có hoạt tính ức chế neprilysin. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất này, quy trình và các chất trung gian để điều chế hợp chất này. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất này được dùng để điều trị các bệnh như bệnh cao huyết áp, bệnh suy tim, bệnh cao huyết áp động mạch phổi, và bệnh thận.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Neprilysin (endopeptidaza trung tính, EC 3.4.24.11) (NEP), là một Zn^{2+} metallopeptidaza gắn kết với màng nội mô được tìm thấy ở nhiều cơ quan và mô, bao gồm não, thận, phổi, đường dạ dày ruột, tim, và hệ mạch ngoại vi. NEP làm giảm và bất hoạt một số peptit nội sinh, như enkephalin, bradykinin trong hệ tuần hoàn, peptit angiotensin, và peptit kích thích bài tiết trong nước tiểu, peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu có một vài tác dụng bao gồm, ví dụ, giãn mạch máu và tăng bài niệu natri/tăng bài niệu, cũng như là ức chế phì đại tim và xơ hóa tâm thất. Do đó, NEP đóng một vai trò quan trọng trong cân bằng nội mô huyết áp và sức khỏe bệnh tim mạch.

Các chất ức chế NEP, như thiorphan, candoxatril, và candoxatrilat, đã được nghiên cứu làm các chất điều trị tiềm năng. Hợp chất mà ức chế cả NEP và enzym chuyển hóa angiotensin-I (angiotensin-I converting enzyme-ACE) cũng đã được biết đến, và bao gồm omapatrilat, gempatrilat, và sampatrilat. Được mô tả như là các chất ức chế vaso-peptidaza, nhóm hợp chất ức chế cả NEP và enzym chuyển hóa angiotensin-I được bộc lộ trong tài liệu Robl et al. (1999) *Exp. Opin. Ther. Patents* 9(12): 1665-1677.

Ksander và các đồng tác giả (1995) *J. Med. Chem.* 38:1689-1700 mô tả chất ức chế NEP dipeptit của axit dicarboxylic có công thức:



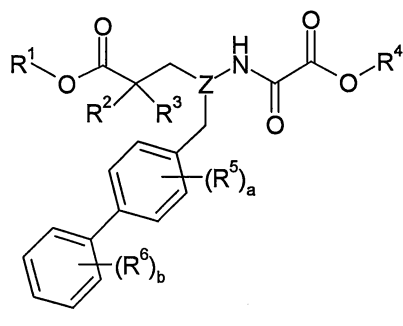
Hợp chất	R	IC ₅₀ (nM)
21g	-C(O)-CH ₂ -COOH	92
21a (R,S)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	5
21b (S,R)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	190
21c (R,R)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	700
21d (S,S)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	27
21e	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	90
21f	-C(O)-(CH ₂) ₄ -COOH	324

Hợp chất có công thức 21a, mà có phần tử thể axit succinic, là hợp chất có hoạt tính mạnh nhất, với IC₅₀ bằng 5nM. Các tác giả đã quan sát thấy rằng "axit succinic xuất hiện ở vị trí P₂' là tối ưu vì sự kéo dài chuỗi axit carboxylic bằng một (21e) và hai (21f) đơn vị metylen làm giảm hoạt tính từ 18 đến 65 lần." Các tác giả còn lưu ý rằng "việc làm giảm chiều dài chuỗi bằng một metylen (21g) cũng cho thấy hoạt tính bị giảm 18 lần." (trang 1692, cột thứ hai).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

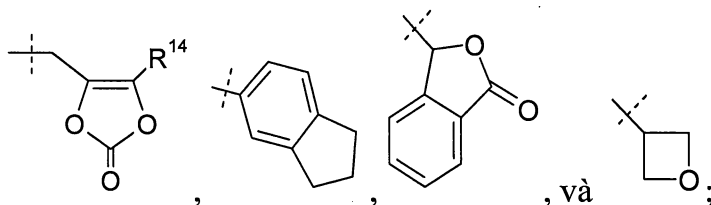
Sáng chế đề cập đến hợp chất mới mà đã được phát hiện là có hoạt tính ức chế enzym neprilysin (NEP). Do đó, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu dụng và thích hợp làm các chất điều trị để điều trị các bệnh như bệnh cao huyết áp và bệnh suy tim.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylen- C_{6-10} aryl, $-C_{1-3}$ alkylen- C_{1-9} heteroaryl, $-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ alkylen- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ alkylen- $NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-6}$ alkylen- $C(O)R^{13}$, $-C_{0-6}$ alkylenmorpholinyl, $-C_{1-6}$ alkylen- SO_2-C_{1-6} alkyl,



R^{10} được chọn từ $-C_{1-6}$ alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-O-C_{3-7}$ xycloalkyl, phenyl, $-O$ -phenyl, $-NR^{11}R^{12}$, $-CH(R^{15})-NH_2$, $-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ alkyl, và $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; và R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}$ alkyl, và benzyl; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nhau tạo thành $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$, hoặc $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{13} được chọn từ $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-O$ -benzyl, và $-NR^{11}R^{12}$; và R^{14} là $-C_{1-6}$ alkyl hoặc $-C_{0-6}$ alkylen- C_{6-10} aryl; R^{15} là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl;

R^2 là $-OR^{21}$ hoặc $-CH_2OR^{21}$; và R^3 là H hoặc $-CH_3$; trong đó R^{21} là H, $-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)-CH(R^{22})-NH_2$, $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}$ alkyl, hoặc $-P(O)(OR^{23})_2$; R^{22} là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl; R^{23} là H, $-C_{1-6}$ alkyl, hoặc phenyl; hoặc

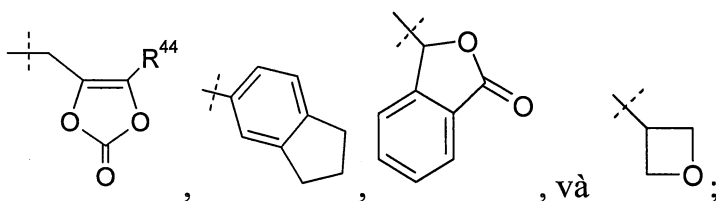
R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$ hoặc $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$, và R^3 được chọn từ H và $-CH_3$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}$ alkyl, và $-O-C_{3-7}$ xycloalkyl, hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nhau tạo thành $=O$; hoặc

R^2 cùng với R^3 tạo thành $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; hoặc

R^2 và R^3 đều là $-\text{CH}_3$;

Z được chọn từ $-\text{CH}-$ và $-\text{N}-$;

R^4 được chọn từ H, $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{1-9}\text{heteroaryl}$, $-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{O]}_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-OC(O)R}^{40}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-C(O)R}^{43}$, $-\text{C}_{0-6}\text{alkylenmorpholinyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,



R^{40} được chọn từ $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-\text{O-C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, phenyl, $-\text{O-phenyl}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{CH(R}^{45}\text{)-NH}_2$, $-\text{CH(R}^{45}\text{)-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{alkyl}$, và $-\text{CH(NH}_2\text{)CH}_2\text{COOCH}_3$; và R^{41} và R^{42} độc lập được chọn từ H, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, và benzyl; hoặc R^{41} và R^{42} cùng với nhau tạo thành $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_3-$, hoặc $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; R^{43} được chọn từ $-\text{O-C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O-benzyl}$, và $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$; và R^{44} là $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_{0-6}\text{alkylen-C}_{6-10}\text{aryl}$; R^{45} là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl;

a là 0 hoặc 1; R^5 được chọn từ halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, và $-\text{CN}$;

b là 0 hoặc một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3; mỗi R^6 độc lập được chọn từ halo, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, và $-\text{CF}_3$;

trong đó mỗi nhóm alkyl trong R^1 và R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo; và

trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc xyclopropyl;

hoặc muối được dụng của nó.

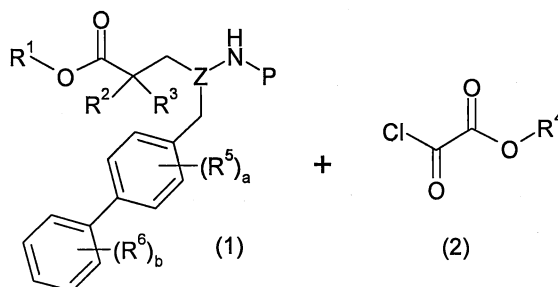
Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm này có thể tùy ý chứa các chất điều trị khác. Do đó, cũng theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế làm chất điều trị thứ nhất, một hoặc nhiều chất điều trị thứ hai, và chất mang dược dụng. Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hỗn hợp các hoạt chất, gồm có hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai. Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cùng với (các) chất khác hoặc riêng rẽ so với (các) chất khác. Nếu được bào chế riêng rẽ, chất mang dược dụng có thể được bao gồm với (các) chất khác. Do đó, một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hỗn hợp dược phẩm, hỗn hợp này chứa: dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng thứ nhất; và dược phẩm thứ hai chứa chất điều trị thứ hai và chất mang dược dụng thứ hai. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit chứa dược phẩm này, ví dụ trong đó dược phẩm thứ nhất và dược phẩm thứ hai là các dược phẩm riêng rẽ.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enzym NEP, và do đó được cho là hữu dụng làm các chất điều trị để điều trị các bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn mà được điều trị bằng cách ức chế enzym NEP hoặc bằng cách làm tăng lượng cơ chất peptit của nó. Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn mà được điều trị bằng cách ức chế enzym NEP. Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh cao huyết áp, bệnh suy tim, hoặc bệnh thận. Một khía cạnh khác của sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế enzym NEP ở động vật có vú bao gồm cho động vật có vú này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế để ức chế enzym NEP.

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế NEP, nên chúng cũng hữu dụng làm công cụ nghiên cứu. Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng làm công cụ nghiên cứu, trong đó hợp chất theo sáng chế được dùng để tiến hành thử nghiệm sinh học. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để đánh giá các hợp chất hóa học mới. Do đó, một

khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp đánh giá hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm sinh học, bao gồm: (a) tiến hành thử nghiệm sinh học với hợp chất thử nghiệm để thu được giá trị thử nghiệm thứ nhất; (b) tiến hành thử nghiệm sinh học với hợp chất theo sáng chế để thu được giá trị thử nghiệm thứ hai; trong đó bước (a) được tiến hành hoặc trước, sau hoặc đồng thời với bước (b); và (c) so sánh giá trị thử nghiệm thứ nhất thu được từ bước (a) với giá trị thử nghiệm thứ hai thu được từ bước (b). Các thử nghiệm sinh học được lấy làm ví dụ bao gồm thử nghiệm ức chế enzyme NEP. Một khía cạnh khác của sáng chế cũng đề cập đến phương pháp nghiên cứu hệ hoặc mẫu sinh học chứa enzyme NEP, trong đó phương pháp này bao gồm: (a) cho hệ hoặc mẫu sinh học tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế; và (b) xác định các tác dụng của hợp chất này đến hệ hoặc mẫu sinh học.

Một khía cạnh khác của sáng chế cũng đề cập đến quy trình hữu dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế; sáng chế còn đề cập đến các chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế. Do đó, một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I, bao gồm bước liên hợp hợp chất có công thức 1 với hợp chất có công thức 2:

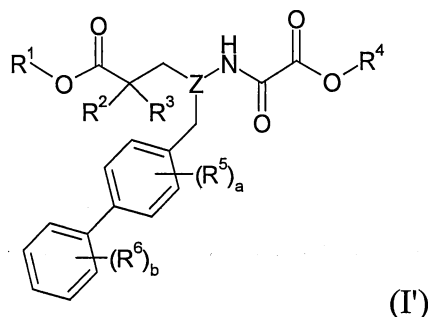


để tạo ra hợp chất có công thức I; trong đó P là H hoặc nhóm bảo vệ amino được chọn từ *t*-butoxycarbonyl, trityl, benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, formyl, trimethylsilyl, và *t*-butyldimethylsilyl; và trong đó quy trình này còn bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức 1, nếu P là nhóm bảo vệ amino; và trong đó R¹-R⁶, a, b, và Z là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I. Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối được dụng của hợp chất có công thức I, bao gồm cho hợp chất có công

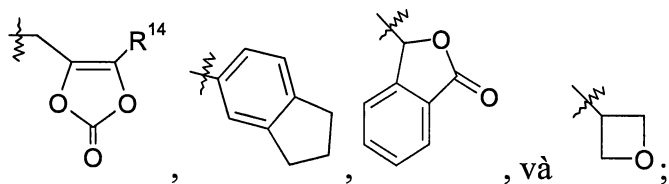
thức I ở dạng axit hoặc bazơ tự do tiếp xúc với bazơ hoặc axit được dùng. Theo các khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất sản phẩm được sản xuất bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả ở đây, cũng như là các chất trung gian mới được sử dụng trong các quy trình này. Theo một khía cạnh của sáng chế, các chất trung gian mới có công thức 1 hoặc muối của nó, như được mô tả ở đây.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó được dùng để sản xuất thuốc, cụ thể là để sản xuất thuốc hữu dụng để điều trị bệnh cao huyết áp, bệnh suy tim, hoặc bệnh thận. Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng để ức chế enzym NEP ở động vật có vú. Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng làm công cụ nghiên cứu. Các khía cạnh và phương án khác theo sáng chế được mô tả ở đây.

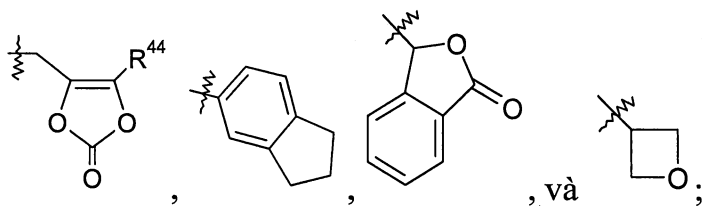
Một nhóm cụ thể về các hợp chất có công thức I được mô tả trong đơn tạm thời của Mỹ số 61/554,625, được nộp ngày 2/11/2011. Nhóm này bao gồm các hợp chất có công thức I'; trong đó:



trong đó: R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylen- C_{6-10} aryl, $-C_{1-3}$ alkylen- C_{1-9} heteroaryl, $-C_{3-7}$ cycloalkyl, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ alkylen- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ alkylen- $NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-6}$ alkylen- $C(O)R^{13}$, $-C_{0-6}$ alkylenmorpholinyl, $-C_{1-6}$ alkylen- SO_2 - C_{1-6} alkyl,



R^{10} được chọn từ $-C_{1-6}alkyl$, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}xycloalkyl$, $-O-C_{3-7}xycloalkyl$, phenyl, $-O-phenyl$, $-NR^{11}R^{12}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}alkyl$, và $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; và R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}alkyl$, và benzyl; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nhau tạo thành $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$, hoặc $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{13} được chọn từ $-O-C_{1-6}alkyl$, $-O-benzyl$, và $-NR^{11}R^{12}$; và R^{14} là $-C_{1-6}alkyl$ hoặc $-C_{0-6}alkylen-C_{6-10}aryl$; R^2 được chọn từ $-OH$, $-CH_2OH$, $-OP(O)(OH)_2$, và $-CH_2OP(O)OH$; và R^3 được chọn từ H và $-CH_3$; hoặc R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$ hoặc $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$, và R^3 được chọn từ H và $-CH_3$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}alkyl$, và $-O-C_{3-7}xycloalkyl$, hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nhau tạo thành $=O$; hoặc R^2 cùng với R^3 tạo thành $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$; hoặc cả R^2 và R^3 là $-CH_3$; Z được chọn từ $-CH-$ và $-N-$; R^4 được chọn từ H, $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-C_{6-10}aryl$, $-C_{1-3}alkylen-C_{1-9}heteroaryl$, $-C_{3-7}xycloalkyl$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}alkylen-OC(O)R^{40}$, $-C_{1-6}alkylen-NR^{41}R^{42}$, $-C_{1-6}alkylen-C(O)R^{43}$, $-C_{0-6}alkylenmorpholiny$, $-C_{1-6}alkylen-SO_2-C_{1-6}alkyl$,



R^{40} được chọn từ $-C_{1-6}alkyl$, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}xycloalkyl$, $-O-C_{3-7}xycloalkyl$, phenyl, $-O-phenyl$, $-NR^{41}R^{42}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}alkyl$, và $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; và R^{41} và R^{42} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}alkyl$, và benzyl; hoặc R^{41} và R^{42} cùng với nhau tạo thành $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$, hoặc $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{43} được chọn từ $-O-C_{1-6}alkyl$, $-O-benzyl$, và $-NR^{41}R^{42}$; và R^{44} là $-C_{1-6}alkyl$ hoặc $-C_{0-6}alkylen-C_{6-10}aryl$; a là 0 hoặc 1; R^5 được chọn từ halo, $-CH_3$, $-CF_3$, và $-CN$; b là 0 hoặc một số nguyên nằm trong khoảng

từ 1 đến 3; mỗi R^6 độc lập được chọn từ halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, và -CF₃; và trong đó mỗi nhóm alkyl trong R^1 và R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo; và; trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm -C₁₋₆alkyl hoặc xyclopropyl; hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Khi mô tả hợp chất, dược phẩm, phương pháp và quy trình theo sáng chế, các thuật ngữ dưới đây có nghĩa sau trừ khi được quy định theo cách khác. Ngoài ra, như được sử dụng, các thuật ngữ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ rõ trong ngữ cảnh sử dụng. Thuật ngữ "chứa", "bao gồm," và "có" được hiểu là bao gồm và có nghĩa là có các yếu tố khác ngoài các yếu tố được liệt kê. Tất cả các số thể hiện lượng của các thành phần, các thuộc tính như trọng lượng phân tử, điều kiện phản ứng, và v.v. được sử dụng ở đây được hiểu là được thay đổi trong tất cả các trường hợp bởi thuật ngữ "khoảng," trừ khi được quy định theo cách khác. Do đó, các số nêu ở đây là các con số xấp xỉ mà có thể khác nhau tùy thuộc vào các thuộc tính mong muốn được tìm kiếm thu được bởi sáng chế. Ít nhất, và không làm hạn chế ứng dụng của học thuyết đương lượng ở phạm vi yêu cầu bảo hộ, ít nhất mỗi số nên được giải thích về các con số có ý nghĩa được nêu và bằng cách sử dụng các kỹ thuật làm tròn thông thường.

Thuật ngữ "alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm alkyl này thường chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon và bao gồm, ví dụ, -C₁₋₄alkyl, -C₁₋₅alkyl, -C₂₋₅alkyl, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₈alkyl, và -C₁₋₁₀alkyl. Các nhóm alkyl tiêu biểu bao gồm, bằng cách ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, isobutyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-dexyl và nhóm tương tự.

Nếu số nguyên tử cacbon cụ thể được đi kèm với một thuật ngữ cụ thể trong sáng chế, thì số nguyên tử cacbon được đề trước thuật ngữ này ở dạng chỉ số dưới. Ví dụ, thuật ngữ "-C₁₋₆alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl có từ 1 đến 6

nguyên tử cacbon, và thuật ngữ " $-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$ " có nghĩa là nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, tương ứng, trong đó nguyên tử cacbon nằm trong cấu trúc chấp nhận được bất kỳ.

Thuật ngữ "alkylen" có nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa hóa trị hai mà có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm alkylen này thường chứa từ 0 đến 10 nguyên tử cacbon và bao gồm, ví dụ, $-C_{0-1}\text{alkylen-}$, $-C_{0-6}\text{alkylen-}$, $-C_{1-3}\text{alkylen-}$, và $-C_{1-6}\text{alkylen-}$. Các nhóm alkylen tương ứng bao gồm, bằng cách ví dụ, metylen, etan-1,2-diyl ("etylen"), propan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl, butan-1,4-diyl, pentan-1,5-diyl và nhóm tương tự. Cần hiểu rằng nếu thuật ngữ alkylen bao gồm 0 cacbon như $-C_{0-1}\text{alkylen-}$, thì các thuật ngữ này được dùng để chỉ sự không có mặt nguyên tử cacbon, tức là, nhóm alkylen không có mặt ngoại trừ liên kết cộng hóa trị gắn các nhóm được cách nhau bởi thuật ngữ alkylen.

Thuật ngữ "aryl" có nghĩa là hydrocacbon thơm hóa trị một có một vòng (tức là, phenyl) hoặc một hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Hệ vòng ngưng tụ bao gồm hệ vòng mà không được bão hòa hoàn toàn (ví dụ, naphtalen) cũng như là hệ vòng mà không được bão hòa một phần (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen). Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm aryl này thường chứa từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng và bao gồm, ví dụ, $-C_{6-10}\text{aryl}$. Các nhóm aryl tiêu biểu bao gồm, bằng cách ví dụ, phenyl và naphtalen-1-yl, naphtalen-2-yl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon vòng cacbon bão hòa hóa trị một. Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm xycloalkyl này thường chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon và bao gồm, ví dụ, $-C_{3-5}\text{xycloalkyl}$, $-C_{3-6}\text{xycloalkyl}$ và $-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$. Các nhóm xycloalkyl tiêu biểu bao gồm, bằng cách ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "halo" có nghĩa là flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ dị vòng không bão hòa (thơm)

hóa trị một có một vòng hoặc hai vòng ngưng tụ. Dị vòng không bão hòa hóa trị một cũng thường được dùng để chỉ nhóm "heteroaryl". Trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm heteroaryl thường chứa tổng cộng từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng, trong đó từ 1 đến 9 là các nguyên tử cacbon trong vòng, và từ 1 đến 4 là các nguyên tử khác loại trong vòng, và bao gồm, ví dụ, -C₁₋₉heteroaryl và -C₅₋₉heteroaryl. Các nhóm heteroaryl tiêu biểu bao gồm, bằng cách ví dụ, pyrol (ví dụ, 3-pyrol-yl và 2H-pyrol-3-yl), imidazol (ví dụ, 2-imidazol-yl), furan (ví dụ, 2-furyl và 3-furyl), thiophen (ví dụ, 2-thienyl), triazol (ví dụ, 1,2,3-triazol-yl và 1,2,4-triazol-yl), pyrazol (ví dụ, 1H-pyrazol-3-yl), oxazol (ví dụ, 2-oxazol-yl), isoxazol (ví dụ, 3-isoxazol-yl), thiazol (ví dụ, 2-thiazol-yl và 4-thiazol-yl), và isothiazol (ví dụ, 3-isothiazol-yl), pyridin (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl, và 4-pyridyl), pyridylimidazol, pyridyltriazol, pyrazin, pyridazin (ví dụ, 3-pyridazinyl), pyrimidin (ví dụ, 2-pyrimidinyl), tetrazol, triazin (ví dụ, 1,3,5-triazinyl), indolyl (ví dụ, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-4-yl và 1H-indol-5-yl), benzofuran (ví dụ, benzofuran-5-yl), benzothiophen (ví dụ, benzo[*b*]thien-2-yl và benzo[*b*]thien-5-yl), benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, benzotriazol, quinolin (ví dụ, 2-quinolyl), isoquinolin, quinazolin, quinoxalin và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nhóm đang được nói đến có thể không được thế hoặc có thể được thế một hoặc vài lần, như từ 1 đến 3 lần, hoặc 1 đến 5 lần, hoặc 1 đến 8 lần. Ví dụ, nhóm alkyl mà "tùy ý được thế" bằng nguyên tử flo có thể không được thế, hoặc có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử flo;. Tương tự, một nhóm mà "tùy ý được thế" bằng một hoặc hai nhóm -C₁₋₆alkyl, có thể không được thế, hoặc có thể chứa một hoặc hai nhóm -C₁₋₆alkyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "có công thức" hoặc "có cấu trúc" được dự định là giới hạn và được sử dụng theo cùng một cách mà thuật ngữ "chứa" thường được sử dụng. Ví dụ, nếu một cấu trúc được mô tả, cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể và các dạng đồng phân hồ biến được đề cập, trừ

khi được quy định theo cách khác.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng để chỉ nguyên liệu mà chấp nhận được về mặt sinh học hoặc mặt khác nếu được sử dụng trong sáng chế. Ví dụ, thuật ngữ "chất mang dược dụng" được dùng để chỉ nguyên liệu mà được đưa vào chế phẩm và được sử dụng cho bệnh nhân mà không gây ra các tác dụng sinh học không chấp nhận được hoặc tương tác với các thành phần khác của chế phẩm theo cách không chấp nhận được. Các nguyên liệu dược dụng này thường đáp ứng tiêu chuẩn cần thiết về độc tính và thử nghiệm sản xuất, và bao gồm các nguyên liệu được xác định là các thành phần bất hoạt thích hợp bởi cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ.

Thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là muối được điều chế từ bazơ hoặc axit mà được chấp nhận để sử dụng cho bệnh nhân, như động vật có vú (ví dụ, muối có độ an toàn trên động vật có vú chấp nhận được đối với phác đồ liều dùng nhất định). Tuy nhiên, cần hiểu rằng các muối được đề cập bởi sáng chế không nhất thiết phải là muối dược dụng, như các muối của các hợp chất trung gian mà không được định dùng cho bệnh nhân. Muối dược dụng có thể thu được từ bazơ hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng và từ axit hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng. Ngoài ra, nếu hợp chất có công thức I chứa cả nhóm bazơ, như amin, pyridin hoặc imidazol, và nhóm axit như axit carboxylic hoặc tetrazol, ion lưỡng tính có thể được tạo thành và được bao gồm trong thuật ngữ "muối" như được sử dụng ở đây. Muối thu được từ bazơ vô cơ dược dụng bao gồm các muối amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan (II), kali, natri, và kẽm, và muối tương tự. Các muối thu được từ bazơ hữu cơ dược dụng bao gồm các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, kể cả amin được thế, amin vòng, amin có nguồn gốc tự nhiên và amin tương tự, như arginin, betain, cafein, cholin, *N,N*-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminioetanol, 2-dimetylaminioetanol, etanolamin, etylendiamin, *N*-etylmorpholin, *N*-etylpiiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperadin, nhựa polyamin, procain, purin,

theobromin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin, tromethamin và muối tương tự. Muối thu được từ axit vô cơ được dùng bao gồm các muối của axit boric, cacbonic, hydrohalic (bromhydric, clohydric, flohydric hoặc hydroiodic), nitric, phosphoric, sulfamic và sulfuric. Muối thu được từ axit hữu cơ được dùng bao gồm các muối của axit hydroxyl béo (ví dụ, axit xitric, gluconic, glycolic, lactic, lactobionic, malic, và tartaric), axit monocarboxylic béo (ví dụ, axit axetic, butyric, formic, propionic và trifloaxetic), axit amin (ví dụ, axit aspartic và glutamic), axit carboxylic thơm (ví dụ, axit benzoic, *p*-clobenzoic, diphenylaxetic, gentisic, hippuric, và triphenylaxetic), axit hydroxyl thơm (ví dụ, axit *o*-hydroxybenzoic, *p*-hydroxybenzoic, 1-hydroxynaphtalen-2-carboxylic và 3-hydroxynaphtalen-2-carboxylic), ascorbic, axit dicarboxylic (ví dụ, axit fumaric, maleic, oxalic và succinic), các axit glucoronic, mandelic, muxic, nicotinic, orotic, pamoic, pantothenic, sulfonic (ví dụ, các axit benzensulfonic, camphosulfonic, edisyllic, etansulfonic, isethionic, metansulfonic, naphtalensulfonic, naphtalen-1,5-disulfonic, naphtalen-2,6-disulfonic và *p*-toluensulfonic), axit xinafoic, muối tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiền dược chất" thường được dùng để chỉ tiền dược chất không có hoạt tính mà được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính trong cơ thể trong các điều kiện sinh lý, ví dụ, bằng các quy trình chuyển hóa thông thường. Các hợp chất này có thể không có hoạt tính dược lý đối với NEP, nhưng có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và do đó được chuyển hóa trong cơ thể tạo thành hợp chất mà có hoạt tính dược lý đối với NEP. Nếu được sử dụng qua đường miệng, hợp chất này cũng có thể tạo ra phân đoạn được hấp thu tốt hơn (tức là, các thuộc tính pK tốt hơn) để phân phối đến thận, so với việc sử dụng dạng có hoạt tính qua đường miệng. Tiền dược chất được lấy làm ví dụ bao gồm este như C₁₋₆alkyleste và aryl-C₁₋₆alkyleste. Theo một phương án, hợp chất có hoạt tính có nhóm carboxyl tự do và tiền dược chất này là một dẫn xuất este của nó, tức là, tiền dược chất là một este như -C(O)OCH₂CH₃. Sau đó, tiền dược chất este này được chuyển hóa bằng cách phân ly trong dung môi hoặc dưới các điều kiện sinh lý là hợp chất

carboxyl tự do. Thuật ngữ "tiền dược chất" cũng được dùng để chỉ tiền dược chất có hoạt tính kém mà được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính hơn trong cơ thể. Ví dụ, tiền dược chất nhất định có thể có hoạt tính dược lý đối với NEP, nhưng không nhất thiết ở mức mong muốn; hợp chất này được chuyển hóa trong cơ thể thành dạng có mức hoạt tính mong muốn. Thuật ngữ này cũng được dùng để chỉ các dẫn xuất được bảo vệ nhất định của hợp chất có công thức I mà có thể được tổng hợp trước giai đoạn khử bảo vệ cuối cùng.

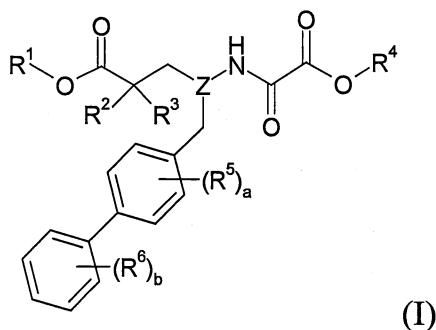
Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là lượng đủ để thu được tác dụng điều trị nếu được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, tức là, lượng dược chất cần để thu được tác dụng điều trị mong muốn. Ví dụ, lượng hữu hiệu để điều trị bệnh cao huyết áp là lượng hợp chất cần để, ví dụ, làm giảm, ức chế, loại trừ, hoặc ngăn ngừa các triệu chứng của bệnh cao huyết áp, hoặc để điều trị nguyên nhân cơ bản của bệnh cao huyết áp. Theo một phương án, lượng hữu hiệu để điều trị là lượng dược chất cần để làm giảm huyết áp hoặc lượng dược chất cần để duy trì huyết áp bình thường. Ngược lại, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng đủ để thu được kết quả mong muốn, mà có thể không nhất thiết phải là kết quả điều trị. Ví dụ, khi nghiên cứu hệ chứa enzym NEP, "lượng hữu hiệu" có thể là lượng cần để ức chế enzym này.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh (như bệnh cao huyết áp) ở bệnh nhân, như động vật có vú (cụ thể là người) mà bao gồm một hoặc nhiều khía cạnh sau: (a) ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh khỏi xảy ra, tức là, ngăn ngừa sự tái phát bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc điều trị dự phòng bệnh nhân mà bị mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh; (b) làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, loại trừ hoặc gây thoái lui bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân; (c) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là làm chậm hoặc kìm hãm sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân; hoặc (d) làm dịu các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân. Ví dụ, thuật ngữ "điều trị bệnh cao huyết áp" sẽ bao gồm ngăn ngừa bệnh cao huyết áp khỏi xảy ra, làm thuyên giảm bệnh cao huyết áp, ức chế bệnh

cao huyết áp, và làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh cao huyết áp (ví dụ, làm giảm huyết áp). Thuật ngữ "bệnh nhân" được dùng để chỉ động vật có vú, như người, mà cần điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc được điều trị sớm để ngăn ngừa bệnh hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, cũng như là các đối tượng thử nghiệm, trong đó hợp chất theo sáng chế được đánh giá hoặc được sử dụng trong thử nghiệm, ví dụ mẫu động vật.

Tất cả các thuật ngữ khác được sử dụng ở đây được hiểu là có nghĩa thông thường như được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" bao gồm tất cả các hợp chất có công thức I như các hợp chất được thể hiện bằng công thức Ia và Ib, cũng như là các hợp chất được thể hiện bằng công thức IIa-IIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể cũng chứa một vài nhóm axit hoặc bazơ (ví dụ, các nhóm amin hoặc carboxyl) và do đó, các hợp chất này có thể tồn tại ở dạng bazơ tự do, axit tự do, hoặc ở dạng các muối khác nhau. Tất cả các dạng muối được dụng này được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Ngoài ra, hợp chất mô tả ở đây cũng có thể tồn tại ở dạng tiền được chất. Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thấy rằng hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ, "hợp chất theo sáng chế" hoặc "hợp chất có công thức I" bao gồm hợp chất có công thức I cũng như là muối được dụng của hợp chất đó trừ khi được quy định theo cách khác. Ngoài ra, thuật ngữ "hoặc muối được dụng và/hoặc tiền được chất của nó" được dùng để chỉ tất cả các phép hoán vị của

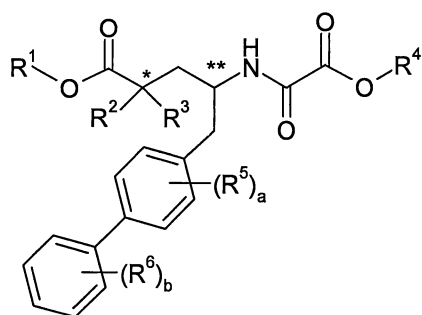
muối được dụng và tiền được chất, như muối được dụng của tiền được chất. Ngoài ra, solvat của hợp chất có công thức I được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó, các hợp chất này có thể được điều chế và được sử dụng ở dạng chất đồng phân lập thể khác nhau. Do đó, sáng chế cũng đề xuất hỗn hợp raxemic, chất đồng phân lập thể tinh khiết (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang), hỗn hợp giàu chất đồng phân lập thể, và hỗn hợp tương tự trừ khi được quy định theo cách khác. Nếu cấu trúc hóa học được mô tả ở đây mà không có hóa học lập thể, cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có được mô tả bởi cấu trúc này. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "hợp chất có công thức I," "hợp chất có công thức II," và v.v., được dùng để chỉ tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có của hợp chất. Tương tự, nếu chất đồng phân lập thể cụ thể được thể hiện hoặc được nói rõ ở đây, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng lượng nhỏ các chất đồng phân lập thể khác có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế trừ khi được quy định theo cách khác, miễn là tính hữu dụng của toàn bộ chế phẩm không bị mất đi khi có mặt các chất đồng phân khác này. Các chất đồng phân lập thể riêng biệt có thể được tạo ra bằng một số phương pháp mà đã biết rõ trong lĩnh vực này, bao gồm sắc ký không đối xứng sử dụng giá thể hoặc pha tĩnh không đối xứng thích hợp, hoặc bằng cách chuyển hóa hóa học chúng thành chất đồng phân không đối quang, tách chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp thông thường như sắc ký hoặc tái kết tinh, sau đó tái tạo chất đồng phân lập thể ban đầu.

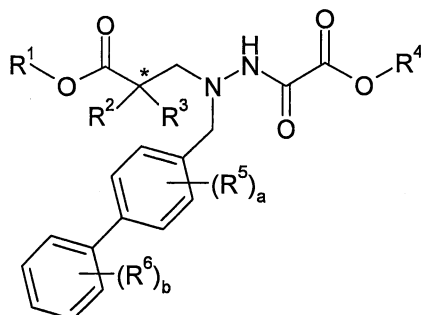
Ngoài ra, trong đó thích hợp là, tất cả các chất đồng phân *cis-trans* hoặc *E/Z* (chất đồng phân dị hình), các dạng đồng phân hữ biến và các dạng chất đồng phân tô pô của hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi sáng chế trừ khi được quy định theo cách khác.

Cụ thể hơn là, hợp chất có công thức I có thể chứa ít nhất hai tâm không đối xứng nếu nhóm "Z" là -CH-, và có thể chứa ít nhất một tâm không đối xứng

nếu nhóm "Z" là -N-. Các tâm không đối xứng này được thể hiện bằng ký hiệu * và ** trong các công thức Ia và Ib dưới đây:



(Ia) và



(Ib).

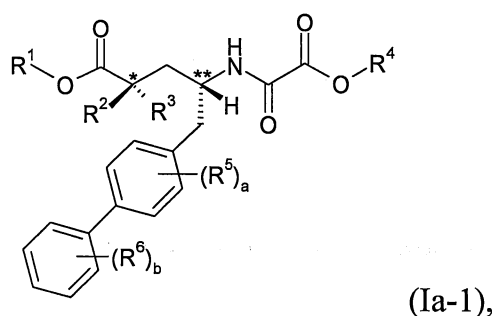
Tuy nhiên lưu ý rằng không có * tâm không đối xứng nếu R^2 cùng với R^3 tạo thành $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, hoặc cả R^2 và R^3 đều là $-\text{CH}_3$.

Trong một chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức Ia, cả hai nguyên tử cacbon được thể hiện bằng các ký hiệu * và ** đều có cấu hình (*R*). Theo phương án này, hợp chất có cấu hình (*R,R*) ở các nguyên tử cacbon * và ** nguyên tử cacbon hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình (*R,R*) ở các nguyên tử cacbon này. Trong chất đồng phân lập thể khác của hợp chất có công thức Ia, cả hai nguyên tử cacbon được thể hiện bằng các ký hiệu * và ** có các cấu hình (*S*). Theo phương án này, các hợp chất có cấu hình (*S,S*) ở các nguyên tử * và ** hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình (*S,S*) ở các nguyên tử cacbon này. Cũng trong chất đồng phân lập thể khác của hợp chất có công thức Ia, nguyên tử cacbon được thể hiện bằng ký hiệu * có cấu hình (*S*) và nguyên tử cacbon được thể hiện bằng ký hiệu ** có cấu hình (*R*). Theo phương án này, các hợp chất có cấu hình (*S,R*) ở các nguyên tử cacbon * và ** hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình (*S,R*) ở các nguyên tử cacbon này. Trong chất đồng phân lập thể khác của hợp chất có công thức Ia, nguyên tử cacbon được thể hiện bằng ký hiệu * có cấu hình (*R*) và nguyên tử cacbon được thể hiện bằng ký hiệu ** có cấu hình (*S*). Theo phương án này, các hợp chất có cấu hình (*R,S*) ở các nguyên tử cacbon * và ** hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình (*R,S*) ở các nguyên tử cacbon này.

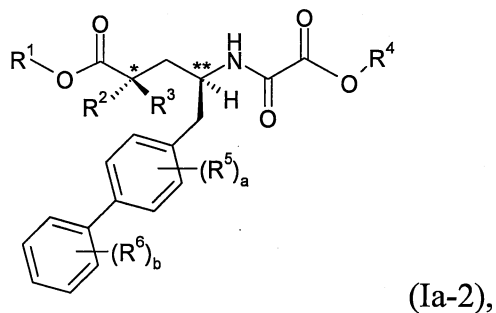
Trong một chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức Ib, nguyên tử

cacbon được thể hiện bằng ký hiệu * có cấu hình (*R*). Theo phương án này, hợp chất có cấu hình (*R*) ở nguyên tử cacbon * hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình (*R*) ở nguyên tử cacbon này. Trong chất đồng phân lập thể khác của hợp chất có công thức Ib, nguyên tử cacbon được thể hiện bằng ký hiệu * có cấu hình (*S*). Theo phương án này, hợp chất có cấu hình (*S*) ở nguyên tử cacbon * hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình (*S*) ở nguyên tử cacbon này.

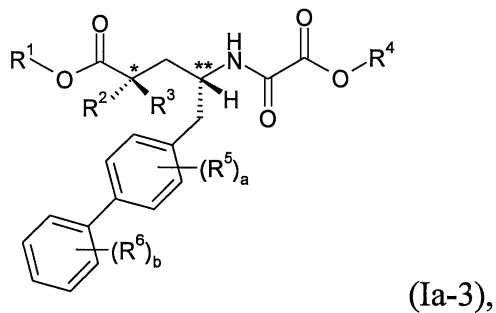
Các phương án khác nhau này có thể được thể hiện dưới dạng công thức Ia-1:



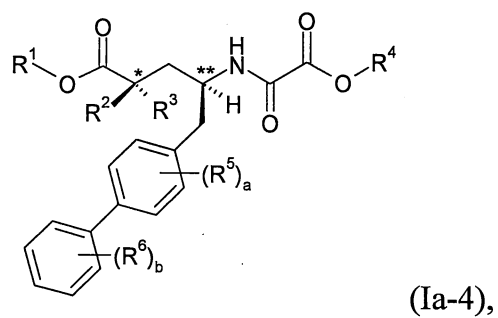
công thức Ia-2:



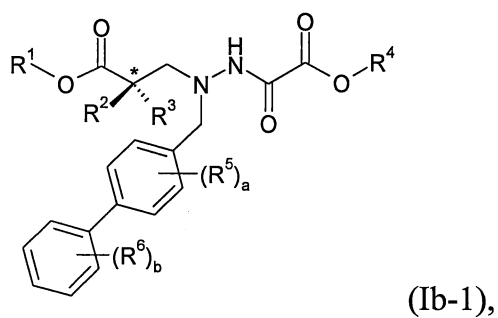
công thức Ia-3:



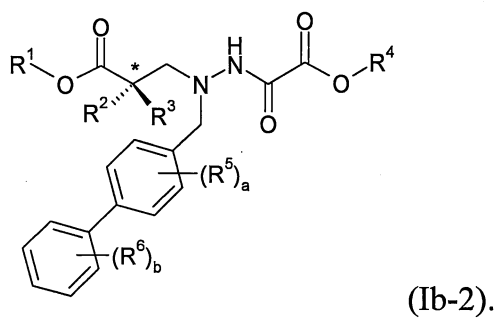
công thức Ia-4:



công thức Ib-1:



và công thức Ib-2:



Công thức	R ²	R ³	*	**
Ia-1	-OR ²¹	H	(R)	(R)
Ia-1	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	(R)
Ia-1	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	(S)
Ia-1	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	(R)
Ia-1	R ² cùng với R ¹ tạo thành -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	(R)

Công thức	R^2	R^3	*	**
Ia-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(R)	(R)
Ia-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	H	(S)	(S)
Ia-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(R)	(S)
Ia-2	$-\text{OR}^{21}$	H	(S)	(S)
Ia-2	$-\text{OR}^{21}$	$-\text{CH}_3$	(S)	(S)
Ia-2	$-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$	H	(R)	(R)
Ia-2	$-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$	$-\text{CH}_3$	(R)	(S)
Ia-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$	H	(S)	(S)
Ia-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(S)	(S)
Ia-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	H	(R)	(R)
Ia-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(S)	(R)
Ia-3	$-\text{OR}^{21}$	H	(S)	(R)
Ia-3	$-\text{OR}^{21}$	$-\text{CH}_3$	(S)	(R)
Ia-3	$-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$	H	(R)	(S)
Ia-3	$-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$	$-\text{CH}_3$	(R)	(R)
Ia-3	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$	H	(R)	(S)
Ia-3	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(R)	(S)
Ia-3	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	H	(S)	(R)
Ia-3	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(R)	(R)
Ia-4	$-\text{OR}^{21}$	H	(R)	(S)

Công thức	R^2	R^3	*	**
Ia-4	$-OR^{21}$	$-CH_3$	(R)	(S)
Ia-4	$-CH_2OR^{21}$	H	(S)	(R)
Ia-4	$-CH_2OR^{21}$	$-CH_3$	(S)	(S)
Ia-4	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$	H	(S)	(R)
Ia-4	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$	$-CH_3$	(S)	(R)
Ia-4	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$	H	(R)	(S)
Ia-4	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$	$-CH_3$	(S)	(S)
Ib-1	$-OR^{21}$	H	(R)	NA
Ib-1	$-OR^{21}$	$-CH_3$	(R)	NA
Ib-1	$-CH_2OR^{21}$	H	(S)	NA
Ib-1	$-CH_2OR^{21}$	$-CH_3$	(S)	NA
Ib-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$	H	(R)	NA
Ib-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$	$-CH_3$	(R)	NA
Ib-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$	H	(S)	NA
Ib-1	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$	$-CH_3$	(S)	NA
Ib-2	$-OR^{21}$	H	(S)	NA
Ib-2	$-OR^{21}$	$-CH_3$	(S)	NA
Ib-2	$-CH_2OR^{21}$	H	(R)	NA
Ib-2	$-CH_2OR^{21}$	$-CH_3$	(R)	NA
Ib-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$	H	(S)	NA
Ib-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$	$-CH_3$	(S)	NA

Công thức	R^2	R^3	*	**
Ib-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	H	(R)	NA
Ib-2	R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$	$-\text{CH}_3$	(R)	NA

Theo một vài phương án, để làm tối ưu hoạt tính điều trị của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, để điều trị bệnh cao huyết áp, có thể mong muốn rằng nguyên tử cacbon được thể hiện bằng các ký hiệu * và ** có cấu hình cụ thể hoặc được làm giàu dạng đồng phân lập thể có cấu hình này. Do đó, theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất mỗi chất đồng phân đối ảnh riêng biệt hoặc sáng chế đề xuất hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh chủ yếu chứa một chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân đối ảnh khác. Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế có mặt ở dạng hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh.

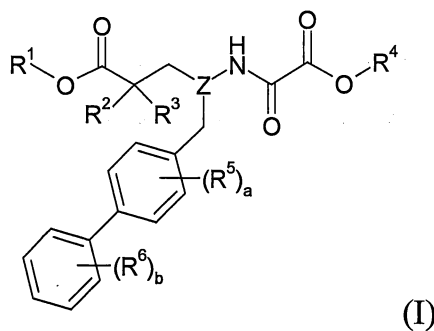
Hợp chất theo sáng chế, cũng như là các hợp chất được sử dụng trong quy trình tổng hợp chúng, cũng có thể bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị, tức là, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu các nguyên tử có khối lượng nguyên tử khác khối lượng nguyên tử chủ yếu được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào hợp chất có công thức I, ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , và ^{18}F . Đặc biệt quan tâm là hợp chất có công thức I được làm giàu triti hoặc cacbon-14 mà có thể được sử dụng, ví dụ, trong các nghiên cứu phân bố ở mô; hợp chất có công thức I được làm giàu đơteri đặc biệt ở vị trí chuyển hóa dẫn đến hợp chất có độ ổn định chuyển hóa tốt hơn; và hợp chất có công thức I được làm giàu đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , mà có thể được sử dụng, ví dụ, trong nghiên cứu chụp ảnh cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Topography-PET).

Danh pháp được sử dụng ở đây để đặt tên hợp chất theo sáng chế được

nêu trong phần ví dụ ở đây. Danh pháp này thu được nhờ sử dụng phần mềm AutoNom sẵn có trên thị trường (MDL, San Leandro, California).

Các phần tử thể dưới đây và các giá trị được dự định đề xuất các ví dụ tiêu biểu về các khía cạnh và phương án khác nhau theo sáng chế. Các giá trị tiêu biểu này được dự định để bộc lộ và minh họa thêm các khía cạnh và các phương án và không ngoại trừ các phương án khác hoặc không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Về mặt này, việc thể hiện giá trị hoặc phần tử thể cụ thể được ưu tiên là không được dự định loại trừ các giá trị hoặc phần tử thể khác mà chỉ được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ dưới đây theo cách bất kỳ khỏi sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



Nhóm R¹ được chọn từ:

H;

-C₁₋₈alkyl, ví dụ, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃, và -(CH₂)₆CH₃;

-C₁₋₃alkylen-C₆₋₁₀aryl, ví dụ, benzyl;

-C₁₋₃alkylen-C₁₋₉heteroaryl, ví dụ, -CH₂-pyridinyl và -(CH₂)₂-pyridinyl;

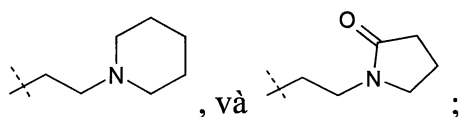
-C₃₋₇xycloalkyl, ví dụ, xyclopentyl;

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, ví dụ, -(CH₂)₂OCH₃ và -[(CH₂)₂O]₂CH₃;

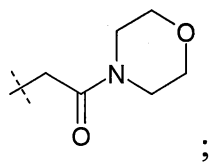
-C₁₋₆alkylen-OC(O)R¹⁰, ví dụ, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃,

-CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-xyclopentyl, -CH₂OC(O)O-xyclopropyl, -CH(CH₃)-OC(O)-O-xyclohexyl, -CH₂OC(O)O-xyclopentyl, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-phenyl, -CH₂OC(O)O-phenyl, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, và -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃;

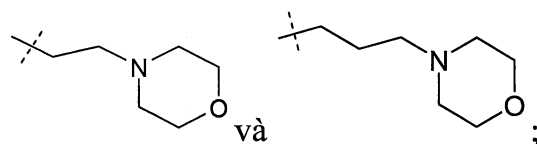
-C₁₋₆alkylen-NR¹¹R¹², ví dụ, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



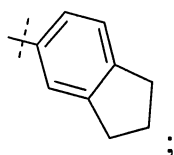
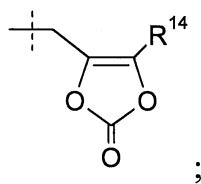
-C₁₋₆alkylen-C(O)R¹³, ví dụ, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-benzyl, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, và

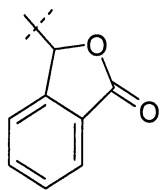


-C₀₋₆alkylenmorpholin, ví dụ, -(CH₂)₂-morpholin và -(CH₂)₃-morpholin:

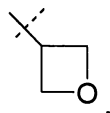


-C₁₋₆alkylen-SO₂-C₁₋₆alkyl, ví dụ, -(CH₂)₂SO₂CH₃;





; và



Nhóm R^{10} được chọn từ:

$-C_{1-6}$ alkyl, ví dụ, $-CH_3$ và $-CH_2CH_3$;

$-O-C_{1-6}$ alkyl, ví dụ, $-OCH_3$, $-O-CH_2CH_3$, và $-O-CH(CH_3)_2$;

$-C_{3-7}$ cycloalkyl, ví dụ, cyclopentyl);

$-O-C_{3-7}$ cycloalkyl, ví dụ, $-O$ -cyclopropyl, $-O$ -cyclohexyl, và $-O$ -cyclopentyl;

phenyl;

$-O$ -phenyl;

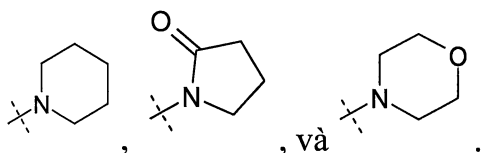
$-NR^{11}R^{12}$;

$-CH(R^{15})-NH_2$, ví dụ, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$;

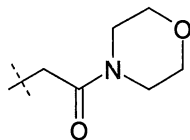
$-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ alkyl, ví dụ, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$; và

$-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$.

Các nhóm R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}$ alkyl (ví dụ, CH_3), và benzyl. Theo cách khác, các nhóm R^{11} và R^{12} có thể cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$, hoặc $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, ví dụ tạo thành nhóm như:



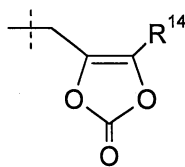
Nhóm R^{13} được chọn từ $-O-C_{1-6}$ alkyl, ví dụ, $-OCH_3$, $-O$ -benzyl, và $-NR^{11}R^{12}$, ví dụ, $-N(CH_3)_2$, và



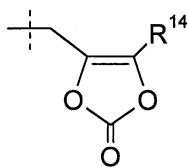
Nhóm R^{14} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$ (ví dụ, $-\text{CH}_3$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) hoặc $-C_{0-6}\text{alkylen-}$
 $C_{6-10}\text{aryl}$. Nhóm R^{15} là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl.

Ngoài ra, mỗi nhóm alkyl trong R^1 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo. Ví dụ, nếu R^1 là $-C_{1-8}\text{alkyl}$, thì R^1 cũng có thể là nhóm như $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-6}\text{alkylen-}$
 $\text{OC}(\text{O})R^{10}$, và



trong đó R^{10} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O}-C_{1-6}\text{alkyl}$, hoặc $-\text{CH}[R^{15}]-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{14}
 là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{15} là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; và mỗi nhóm alkyl trong R^1 tùy ý được thế bằng
 1 đến 8 nguyên tử flo. Theo một phương án cụ thể, R^1 được chọn từ H,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$, và

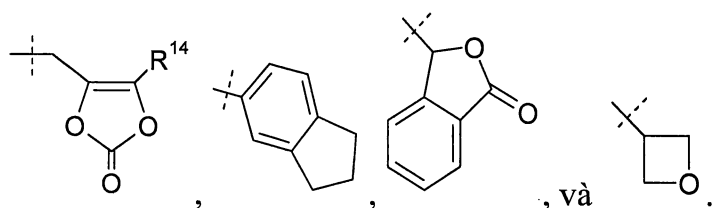


trong đó R^{14} là $-\text{CH}_3$. Theo các phương án khác, các hợp chất này có công thức
 IIa-IIId, Ili-IIIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd.

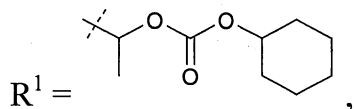
Theo một phương án, R^1 là H. Theo các phương án khác, các hợp chất này

có công thức IIa-IIId, Iii-IIIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd.

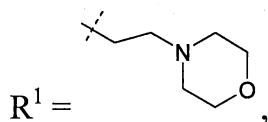
Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-C_{6-10}aryl$, $-C_{1-3}alkylen-C_{1-9}heteroaryl$, $-C_{3-7}xycloalkyl$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}alkylen-OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}alkylen-NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-6}alkylen-C(O)R^{13}$, $-C_{0-6}alkylenmorpholiny$, $-C_{1-6}alkylen-SO_2-C_{1-6}alkyl$,



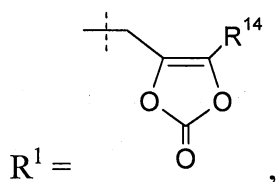
Theo các phương án khác, các hợp chất này có công thức IIa-IIId, Iii-IIIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd. Các hợp chất này có thể được dùng làm tiền dược chất hoặc làm các chất trung gian trong quy trình tổng hợp được mô tả ở đây. Ví dụ cụ thể về các nhóm tiền dược chất này bao gồm trong đó R^1 là $-C_{1-6}alkylen-OC(O)R^{10}$, như $-CH(CH_3)OC(O)-O-xyclohexyl$:



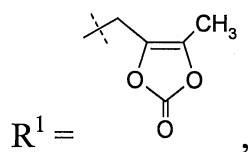
tạo ra hợp chất este xilexetil; hoặc R^1 là $-C_{0-6}alkylenmorpholin$ như $-(CH_2)_2-morpholin$:



tạo ra hợp chất có công thức 2-morpholinoethyl hoặc este mofetil; hoặc

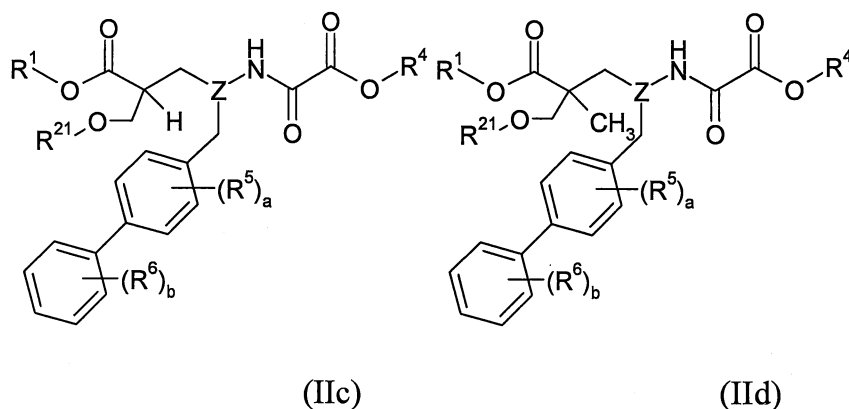
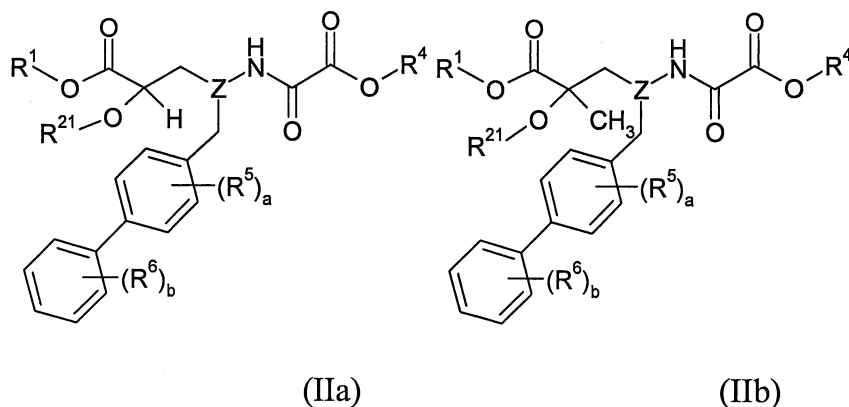


như $-CH_2-5-metyl-[1,3]dioxol-2-on$:



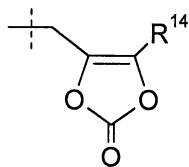
tạo ra hợp chất este medoxomil.

Theo một phương án, R^2 là $-OR^{21}$ hoặc $-CH_2OR^{21}$, và R^3 là H hoặc $-CH_3$. Các phương án này có thể được mô tả bằng các công thức IIa-IId:

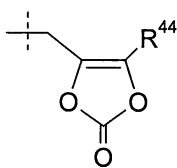


Nhóm R^{21} là H, $-C(O)-C_{1-6}alkyl$, $-C(O)-CH(R^{22})-NH_2$, $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}alkyl$, hoặc $-P(O)(OR^{23})_2$; và theo một phương án cụ thể, nhóm R^{21} là H. Nhóm R^{22} là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl. Nhóm R^{23} là H, $-C_{1-6}alkyl$, hoặc phenyl.

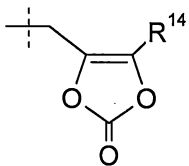
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIa, và theo một phương án được lấy làm ví dụ, R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-6}alkylen-OC(O)R^{10}$, và



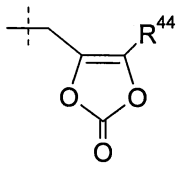
trong đó R¹⁰ là -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, hoặc -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-C₁₋₆alkyl; R¹⁴ là -C₁₋₆alkyl; R¹⁵ là -CH(CH₃)₂; và mỗi nhóm alkyl trong R¹ tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo; Z được chọn từ -CH- và -N-; R⁴ được chọn từ H, -C₁₋₈alkyl, -C₁₋₃alkylen-O-C₁₋₈alkyl, -C₁₋₃alkylen-O-C₆₋₁₀aryl, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, và



trong đó R⁴⁴ là -C₁₋₆alkyl; và mỗi nhóm alkyl trong R⁴ tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo; a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R⁶ là halo; hoặc a là 0, b là 2, và một nhóm R⁶ là halo và nhóm R⁶ còn lại là halo hoặc -CH₃; hoặc a là 1, R⁵ là halo, và b là 0; hoặc a là 1, R⁵ là halo, b là 1, và R⁶ là halo; hoặc a là 1, R⁵ là halo, b là 2, và mỗi nhóm R⁶ là halo; và trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng hai nhóm -CH₃; và theo một phương án được lấy làm ví dụ khác, R¹ được chọn từ H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃, và



trong đó R¹⁴ là -CH₃; R⁴ được chọn từ H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃, -(CH₂)₂-O-phenyl, -(CH₂)₂OCH₃, và



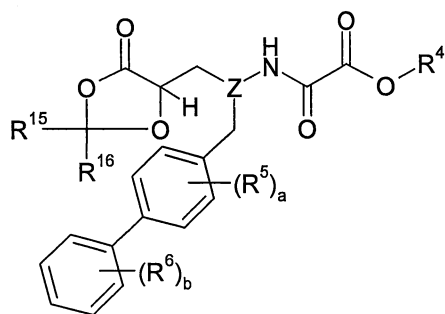
trong đó R^{44} là $-\text{CH}_3$; và a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo; hoặc a là 0, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo hoặc 2'-metyl, 5'-clo hoặc 2',5'-diclo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, và b là 0; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 1, và R^6 là 3'-clo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIb, và theo một phương án được lấy làm ví dụ, H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; Z là $-\text{N}-$; R^4 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; và a và b là 0; và theo một phương án được lấy làm ví dụ khác, R^1 và R^4 là H.

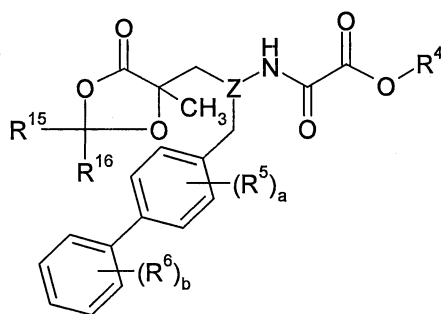
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIc, và theo một phương án được lấy làm ví dụ, R^1 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; Z là $-\text{CH}-$; R^4 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; a là 0 hoặc a là 1 và R^5 là halo; b là 0 hoặc b là 1 hoặc 2 và R^6 là halo; và trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng hai nhóm $-\text{CH}_3$; và theo một phương án được lấy làm ví dụ khác, R^1 là H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; R^4 là H; a là 0 hoặc a là 1 và R^5 là 3-clo; b là 0 hoặc b là 1 và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IId, và theo một phương án được lấy làm ví dụ, R^1 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; Z là $-\text{CH}-$; R^4 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; a là 0; và b là 0, hoặc b là 1 và R^6 là halo; và theo một phương án được lấy làm ví dụ khác, R^1 là H hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^4 là H hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; và b là 0, hoặc b là 1 và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo.

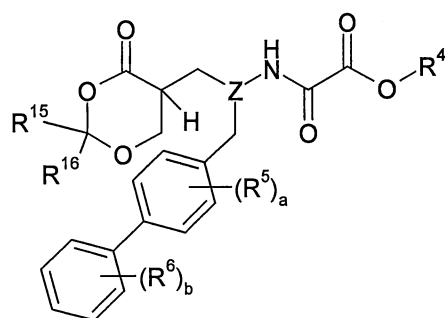
Theo một phương án khác, R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$, và R^3 được chọn từ H và $-\text{CH}_3$. Các nhóm R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ H, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, và $-\text{O}-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nhau tạo thành $=\text{O}$. Các nhóm này có thể được thể hiện dưới dạng các công thức IIe-IIIh:



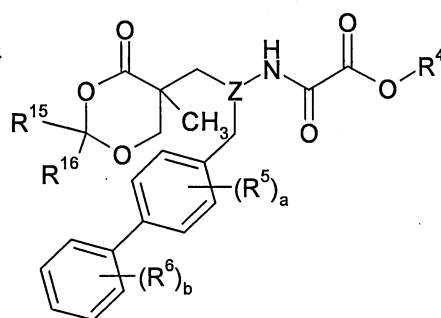
(IIe)



(IIf)



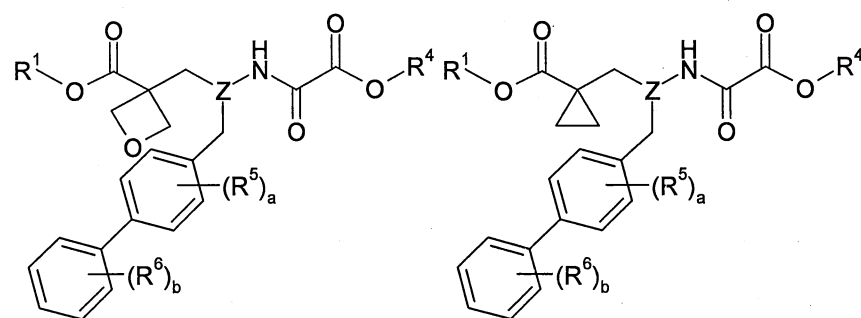
(IIg)



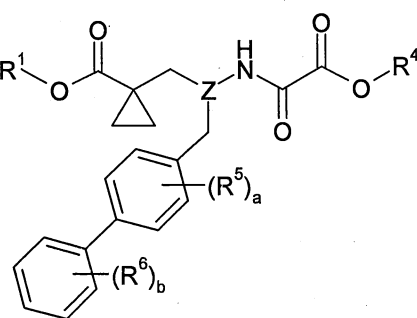
(IIh)

Các hợp chất này có thể được dùng làm tiền dược chất hoặc làm các chất trung gian trong quy trình tổng hợp được mô tả ở đây. Hợp chất trong đó R^2 là $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ cũng có thể có tính hữu dụng làm tiền dược chất. Theo một phương án về hợp chất có công thức IIe, IIf, IIg, và IIh, Z là $-\text{CH}-$, R^4 là H, a là 0, b là 1, R^6 là 3'-Cl, và R^{15} và R^{16} là H.

Theo một phương án khác, R^2 cùng với R^3 tạo thành $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, mà có thể được thể hiện lần lượt dưới dạng các công thức IIi và IIj,:

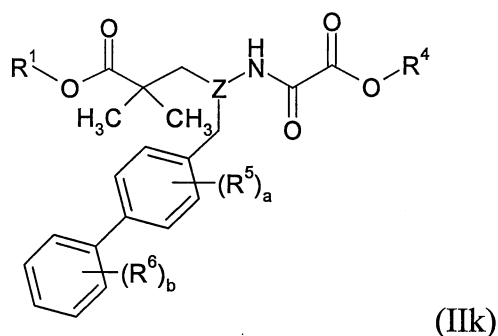


(IIi)



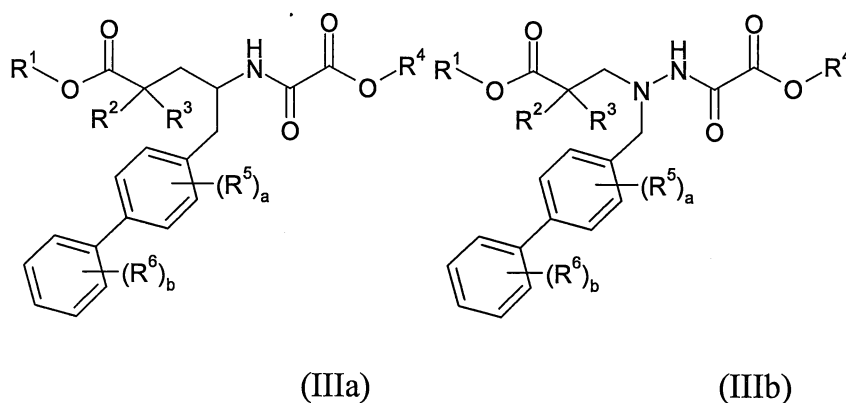
(IIj)

Theo một phương án khác, R^2 và R^3 đều là $-\text{CH}_3$, mà có thể được thể hiện dưới dạng công thức IIk:



Theo một phương án về hợp chất có công thức Iii, Iij, và IIk, R^1 là H, Z là $-\text{CH}-$, R^4 là $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$ (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), a là 0, b là 1, và R^6 là 3'Cl.

Nhóm Z được chọn từ $-\text{CH}-$ và $-\text{N}-$. Các phương án này có thể được thể hiện dưới dạng các công thức IIIa và IIIb:



Nhóm R^4 được chọn từ:

H;

$-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, ví dụ, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, và $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$;

$-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{1-8}\text{alkyl}$ ví dụ, $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$;

$-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{6-10}\text{aryl}$, ví dụ, benzyl;

$-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{6-10}\text{aryl}$, ví dụ, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-phenyl}$;

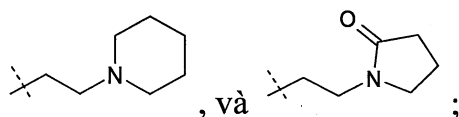
$-C_{1-3}$ alkylen- C_{1-9} heteroaryl, ví dụ, $-CH_2$ -pyridinyl và $-(CH_2)_2$ -pyridinyl;

$-C_{3-7}$ xycloalkyl, ví dụ, xyclopentyl;

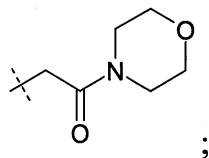
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, ví dụ, $-(CH_2)_2OCH_3$ và $-[(CH_2)_2O]_2CH_3$;

$-C_{1-6}$ alkylen- $OC(O)R^{40}$, ví dụ, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$,
 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_3$,
 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-$
 $CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$ -xyclopentyl, $-CH_2OC(O)O$ -xyclopropyl,
 $-CH(CH_3)-OC(O)-O$ -xyclohexyl, $-CH_2OC(O)O$ -xyclopentyl,
 $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$ -phenyl, $-CH_2OC(O)O$ -phenyl,
 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$,
và $-CH(CH_3)OC(O)-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$;

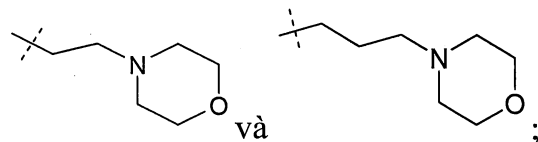
$-C_{1-6}$ alkylen- $NR^{41}R^{42}$, ví dụ, $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,



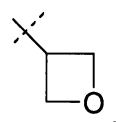
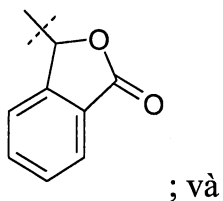
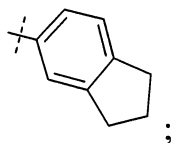
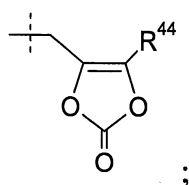
$-C_{1-6}$ alkylen- $C(O)R^{43}$, ví dụ, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)O$ -benzyl,
 $-CH_2C(O)-N(CH_3)_2$, và



$-C_{0-6}$ alkylenmorpholin, ví dụ, $-(CH_2)_2$ -morpholin và $-(CH_2)_3$ -morpholin:



$-C_{1-6}$ alkylen- SO_2 - C_{1-6} alkyl, ví dụ, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$;



Nhóm R^{40} được chọn từ:

- C_{1-6} alkyl, ví dụ, $-CH_3$ và $-CH_2CH_3$;

-O- C_{1-6} alkyl, ví dụ, $-OCH_3$, $-O-CH_2CH_3$, và $-O-CH(CH_3)_2$;

- C_{3-7} xycloalkyl, ví dụ, xyclopentyl;

-O- C_{3-7} xycloalkyl, ví dụ, -O-xyclopropyl, -O-xyclohexyl, và -O-xyclopentyl;

phenyl;

-O-phenyl;

- $NR^{41}R^{42}$;

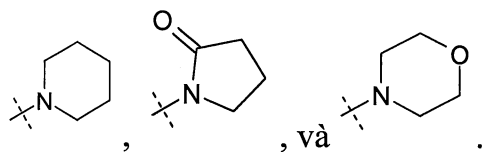
- $CH(R^{45})-NH_2$, ví dụ, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$;

- $CH(R^{45})-NHC(O)O-C_{1-6}$ alkyl, ví dụ, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$; và

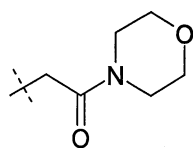
- $CH(NH_2)CH_2COOCH_3$.

Các nhóm R^{41} và R^{42} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}$ alkyl (ví dụ, CH_3), và benzyl.

Theo cách khác, các nhóm R^{41} và R^{42} có thể cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$, hoặc $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, ví dụ tạo thành nhóm như:



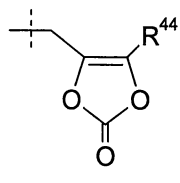
Nhóm R^{43} được chọn từ $-O-C_{1-6}alkyl$, ví dụ, $-OCH_3$, $-O-benzyl$, và $-NR^{41}R^{42}$, ví dụ, $-N(CH_3)_2$, và



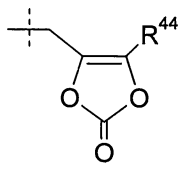
Nhóm R^{44} là $-C_{1-6}alkyl$ (ví dụ, $-CH_3$ và $-C(CH_3)_3$) hoặc $-C_{0-6}alkylen-C_{6-10}aryl$. Nhóm R^{45} là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl.

Ngoài ra, mỗi nhóm alkyl trong R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo. Ví dụ, nếu R^4 là $-C_{1-8}alkyl$, thì R^4 cũng có thể là nhóm như $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CH_2F)_2$, $-C(CF_3)_2CH_3$, và $-CH(CH_3)CF_2CF_3$.

Theo một phương án, R^4 được chọn từ H, $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-O-C_{6-10}aryl$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, và



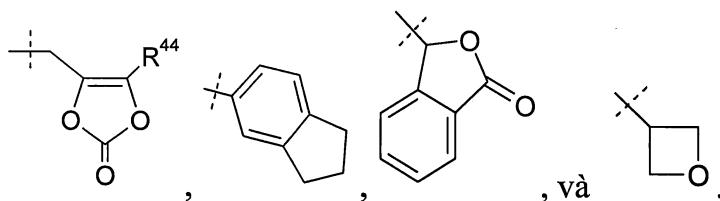
trong đó R^{44} là $-C_{1-6}alkyl$; và mỗi nhóm alkyl trong R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo. Theo một phương án cụ thể, R^4 được chọn từ H, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2-O-phenyl$, $-(CH_2)_2OCH_3$, và



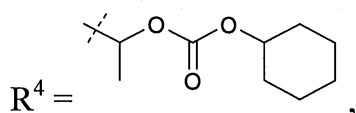
trong đó R^{44} là $-\text{CH}_3$. Theo các phương án khác các hợp chất này có công thức IIa-IIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd.

Theo một phương án, R^1 là H. Theo các phương án khác, các hợp chất này có công thức IIa-IIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd. Theo một phương án khác nữa, cả R^1 và R^4 đều là H. Theo các phương án khác, các hợp chất này có công thức IIa-IIh, IIm-IIo, IIIa-IIIb, và IVa-IVd.

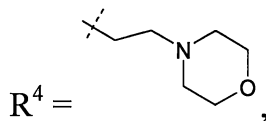
Theo một phương án khác, R^4 được chọn từ $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{1-9}\text{heteroaryl}$, $-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-OC(O)R}^{40}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-C(O)R}^{43}$, $-\text{C}_{0-6}\text{alkylenmorpholinyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{alkyl}$,



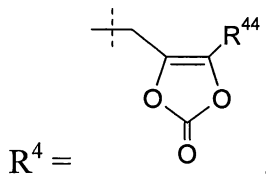
Theo các phương án khác, các hợp chất này có công thức IIa-IIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd. Các hợp chất này có thể được dùng làm tiền dược chất hoặc làm các chất trung gian trong quy trình tổng hợp được mô tả ở đây. Theo một phương án, cả R^1 và R^4 là các nhóm tiền dược chất này. Theo một phương án khác, một trong số các nhóm R^1 và R^4 là tiền dược chất và nhóm còn lại là H. Ví dụ cụ thể về các nhóm tiền dược chất này bao gồm trong đó R^4 là $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-OC(O)R}^{10}$, như $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)-O-xyclohexyl}$:



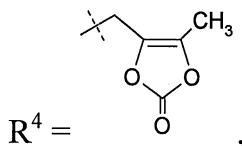
tạo ra hợp chất este xilexetil; hoặc R^4 là $-C_{0-6}$ alkylenmorpholin như $-(CH_2)_2$ -morpholin:



tạo ra hợp chất có công thức 2-morpholinoethyl hoặc este mofetil; hoặc

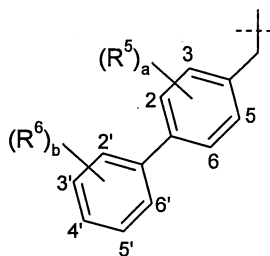


như $-CH_2$ -5-metyl-[1,3]dioxol-2-on:



tạo ra hợp chất este medoxomil.

Việc đánh số cho các nhóm R^5 và R^6 là như sau:

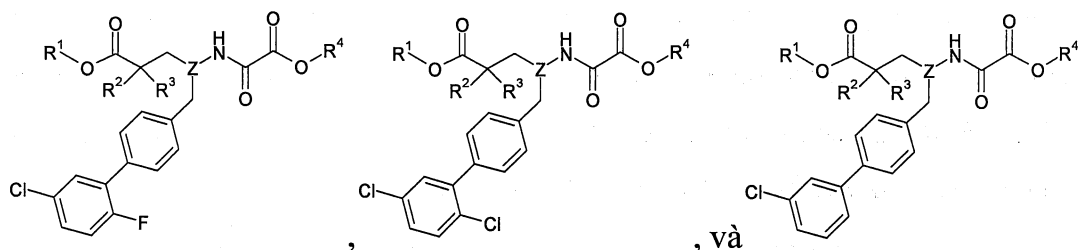


Số nguyên "a" là 0 hoặc 1. Nhóm R^5 , nếu có mặt, được chọn từ halo, $-CH_3$, $-CF_3$, và $-CN$. Theo một phương án, a là 0. Theo một phương án khác, a là 1, và R^5 là halo, như 3-clo hoặc 3-flo. Theo một phương án khác nữa a là 0, hoặc a là 1 và R^5 là halo. Theo các phương án khác các hợp chất này có công thức IIa-IIIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd.

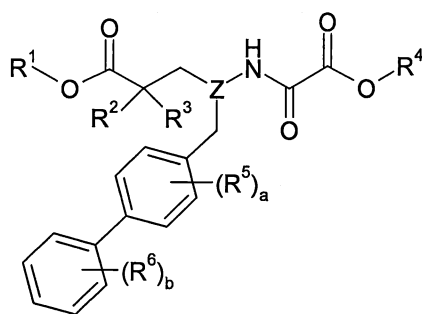
Số nguyên "b" là 0 hoặc một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Nhóm R^6 , nếu có mặt, độc lập được chọn từ halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CN$, và $-CF_3$. Theo một phương án, b là 0. Theo một phương án khác, b là 1 và R^6 được

chọn từ Cl, F, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN, và -CF₃, 2'-clo, 3'-clo, 2'-flo, 3'-flo, 2'-hydroxy, 3'-hydroxy, 3'-metyl, 2'-metoxy, 3'-xyano, hoặc 3'-triflometyl. Theo một phương án khác, b là 1 và R⁶ là halo, -CH₃, hoặc -OCH₃, 3'-clo, 3'-metyl, hoặc 2'-metoxy. Theo một phương án khác, b là 2 và R⁶ là 2'-flo-5'-clo, 2',5'-diclo, 2',5'-diflo, 2'-metyl-5'-clo, 3'-flo-5'-clo, 3'-hydroxy-5'-clo, 3',5'-diclo, 3',5'-diflo, 2'-metoxy-5'-clo, 2'-metoxy-5'-flo, 2'-hydroxy-5'-flo, 2'-flo-3'-clo, 2'-hydroxy-5'-clo, hoặc 2'-hydroxy-3'-clo. Theo một phương án khác, b là 3 và mỗi R⁶ độc lập là halo hoặc -CH₃, như 2'-metyl-3', 5'-diclo hoặc 2'-flo-3'-metyl-5'-clo. Theo một phương án cụ thể, b là 0, hoặc b là 1 và R⁶ là halo, hoặc b là 2 và mỗi R⁶ độc lập được chọn từ halo và -CH₃. Theo các phương án khác, các hợp chất này có công thức IIa-IIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd.

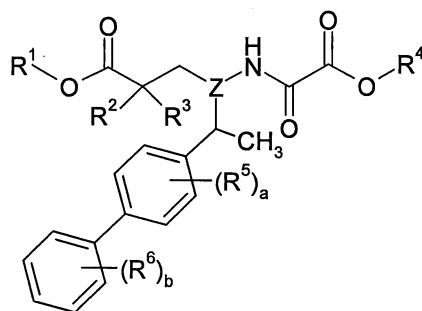
Theo các phương án khác được lấy làm ví dụ, a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R⁶ là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo; hoặc a là 0, b là 2, và R⁶ là 2'-flo, 5'-clo hoặc 2'-metyl, 5'-clo hoặc 2',5'-diclo; a là 1, R⁵ là 3-clo, và b là 0; hoặc a là 1, R⁵ là 3-clo, b là 1, và R⁶ là 3'-clo; hoặc a là 1, R⁵ là 3-clo, b là 2, và R⁶ là 2'-flo, 5'-clo. Theo các phương án khác các hợp chất này có công thức IIa-IIk, IIIa-IIIb, và IVa-IVd. Đặc biệt được quan tâm là các hợp chất có công thức:



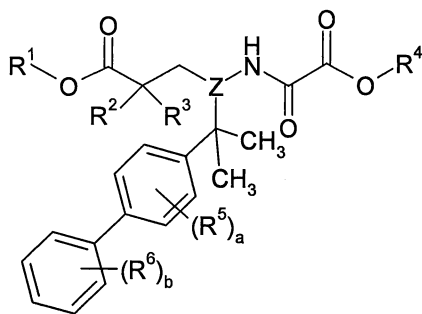
Nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm -C₁₋₆alkyl hoặc xyclopropyl. Ví dụ, theo một phương án, nhóm liên kết metylen trên biphenyl không được thế; theo một phương án khác, nhóm liên kết metylen trên biphenyl được thế bằng một nhóm -C₁₋₆alkyl (ví dụ, -CH₃); và theo một phương án khác nữa, nhóm liên kết metylen trên biphenyl được thế bằng hai nhóm -C₁₋₆alkyl (ví dụ, hai nhóm -CH₃); theo một phương án khác, nhóm liên kết metylen trên biphenyl được thế bằng nhóm xyclopropyl. Các phương án này được mô tả lần lượt dưới dạng các công thức IVa-IVd:



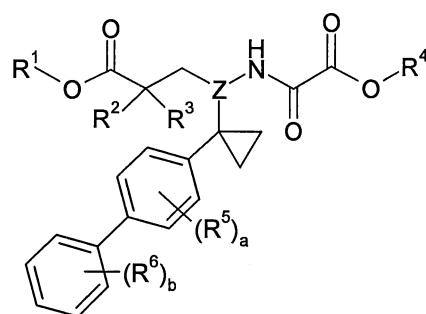
(IVa),



(IVb),



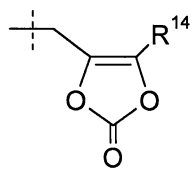
(IVc), và



(IVd)

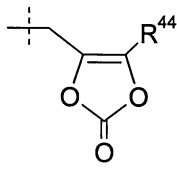
Theo một phương án về hợp chất có công thức IVa, IVb, IVc, và IVd, R^1 là H, R^2 là $-OR^{21}$ và R^{21} là H, R^3 là H, Z là $-CH-$, R^4 là $-C_{1-8}alkyl$ (ví dụ, $-CH_2CH(CH_3)_2$), a là 0, b là 1, và R^6 là 3'Cl.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-6}alkylen-OC(O)R^{10}$, và



trong đó R^{10} là $-C_{1-6}alkyl$, $-O-C_{1-6}alkyl$, hoặc $-CH[R^{15}]-NHC(O)O-C_{1-6}alkyl$; R^{14} là $-C_{1-6}alkyl$; R^{15} là $-CH(CH_3)_2$; và mỗi nhóm alkyl trong R^1 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo;

R^4 được chọn từ H, $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-O-C_{6-10}aryl$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, và



trong đó R^{44} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; và mỗi nhóm alkyl trong R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo;

a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo; hoặc a là 0, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo hoặc 2'-metyl, 5'-clo hoặc 2',5'-diclo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, và b là 0; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 1, và R^6 là 3'-clo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo; và trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng hai nhóm $-\text{CH}_3$. Theo một phương án cụ thể về các hợp chất này, R^2 là $-\text{OR}^{21}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$; và R^3 là H hoặc $-\text{CH}_3$; trong đó R^{21} là H.

Ngoài ra, hợp chất cụ thể có công thức I mà được quan tâm bao gồm các hợp chất nêu trong phần ví dụ dưới đây, cũng như là muối được dụng của nó.

Quy trình tổng hợp chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng các phương pháp chung dưới đây, các quy trình nêu trong phần ví dụ, hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp, chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu khác mà đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù, các quy trình dưới đây có thể minh họa phương án cụ thể của sáng chế, nhưng cần hiểu rằng các phương án khác của sáng chế có thể được điều chế tương tự bằng cách sử dụng cùng một phương pháp hoặc phương pháp tương tự hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp, chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cũng cần hiểu rằng các điều kiện của quy trình thông thường hoặc được ưu tiên (ví dụ, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện khác của quy trình cũng có thể được sử dụng trừ khi được quy định theo cách khác. Trong một vài trường hợp, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt

độ trong phòng và không cần đo nhiệt độ thực tế. Cần hiểu rằng nhiệt độ trong phòng ở đây có nghĩa là nhiệt độ nằm trong khoảng thông thường có liên quan đến nhiệt độ môi trường trong môi trường phòng thí nghiệm, và thường nằm trong khoảng từ 18°C đến 30°C. Trong các trường hợp khác, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ thực tế được đo và được ghi lại. Trong khi các điều kiện phản ứng tối ưu thường khác nhau tùy thuộc vào các thông số phản ứng khác nhau như các chất phản ứng, dung môi và các chất định lượng được sử dụng cụ thể, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định được các điều kiện phản ứng thích hợp bằng cách sử dụng các quy trình tối ưu thông thường.

Ngoài ra, như đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, nhóm bảo vệ thông thường có thể cần thiết hoặc mong muốn để ngăn ngừa các nhóm chức nhất định khỏi trải qua các phản ứng không mong muốn. Việc chọn lựa nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm chức cụ thể cũng như là các điều kiện và các chất phản ứng thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức này là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhóm bảo vệ ngoài các nhóm bảo vệ được nêu trong các quy trình được mô tả ở đây có thể được sử dụng, nếu muốn. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ, và việc đưa nhóm bảo vệ này vào và việc loại bỏ chúng được bộc lộ trong tài liệu T. W. Greene và G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, New York, 2006, và các tài liệu viện dẫn được nêu trong đó.

Các nhóm bảo vệ carboxy là thích hợp để ngăn ngừa các phản ứng không mong muốn ở nhóm carboxy, và ví dụ về các nhóm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, *t*-butyl, benzyl (Bn), *p*-metoxybenzyl (PMB), 9-fluorenylmethyl (Fm), trimethylsilyl (TMS), *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS), diphenylmethyl (benzhydryl, DPM) và nhóm tương tự. Nhóm bảo vệ amino là thích hợp để ngăn ngừa các phản ứng không mong muốn ở nhóm amino, và ví dụ về nhóm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *t*-butoxycarbonyl (BOC), trityl (Tr), benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc),

formyl, trimetylsilyl (TMS), *t*-butyldimetylsilyl (TBDMS), và nhóm tương tự. Nhóm bảo vệ hydroxyl là thích hợp để ngăn ngừa phản ứng không mong muốn ở nhóm hydroxyl, và ví dụ về nhóm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm C₁₋₆alkyl, silyl bao gồm các nhóm triC₁₋₆alkylsilyl, như trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), và *t*-butyldimetylsilyl (TBDMS); este (các nhóm axyl) bao gồm các nhóm C₁₋₆alkanoyl, như formyl, axetyl, và pivaloyl, và các nhóm axyl thơm như benzoyl; nhóm arylmetyl như benzyl (Bn), *p*-metoxybenzyl (PMB), 9-fluorenylmetyl (Fm), và diphenylmetyl (benzhydryl, DPM); và nhóm tương tự.

Các kỹ thuật khử bảo vệ và các chất phản ứng chuẩn được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ, và có thể khác nhau tùy thuộc vào nhóm nào được sử dụng. Ví dụ, natri hoặc lithi hydroxit thường được sử dụng nếu nhóm bảo vệ carboxy là metyl, axit như TFA hoặc HCl thường được sử dụng nếu nhóm bảo vệ carboxy là etyl hoặc *t*-butyl, và H₂/Pd/C có thể được sử dụng nếu nhóm bảo vệ carboxy là benzyl. Nhóm bảo vệ BOC amino có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng chất phản ứng như TFA trong DCM hoặc HCl trong 1,4-dioxan, trong khi nhóm bảo vệ Cbz amino có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện hydro hóa xúc tác như H₂ (1 atm) và 10% Pd/C trong dung môi rượu ("H₂/Pd/C"). H₂/Pd/C thường được sử dụng nếu nhóm bảo vệ hydroxyl là benzyl, trong khi đó NaOH thường được sử dụng nếu nhóm bảo vệ hydroxyl là nhóm axyl.

Các bazơ thích hợp để sử dụng trong các sơ đồ này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, kali cacbonat, canxi cacbonat, natri cacbonat, trietylamin, pyridin, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU), *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA), 4-metylmorpholin, natri hydroxit, kali hydroxit, kali *t*-butoxit, và hydrit kim loại.

Các chất pha loãng hoặc dung môi thích hợp sử dụng trong các sơ đồ này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, tetrahydrofuran (THF), axetonitril (MeCN), *N,N*-dimetylformamit (DMF), *N,N*-dimetylxetamit (DMA), dimetyl sulfoxit (DMSO), toluen, diclometan (DCM), clorofom

(CHCl₃), cacbon tetraclorea (CCl₄), 1,4-dioxan, metanol, etanol, nước, và chất và dung môi tương tự.

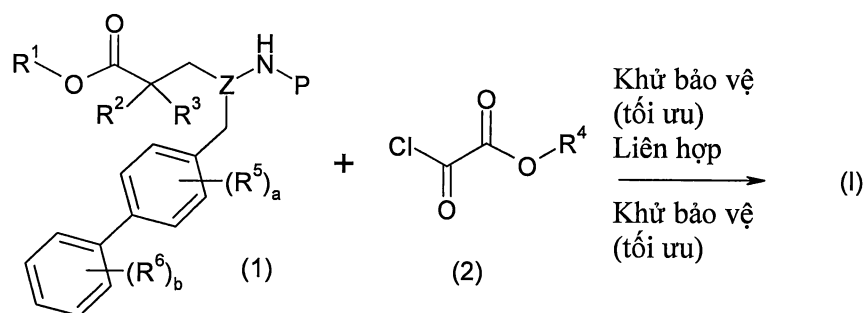
Các chất phản ứng axit carboxylic/amin liên hợp thích hợp bao gồm benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP), *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HATU), (2-(6-clo-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamini hexaflophosphat) (HCTU), 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit (EDCI), cacbonyldiimidazol (CDI), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), và chất phản ứng tương tự. Các phản ứng liên hợp được tiến hành trong chất pha loãng trợ khi có mặt bazơ như DIPEA, và được tiến hành trong các điều kiện tạo liên kết amit thông thường.

Tất cả các phản ứng thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 100°C, ví dụ ở nhiệt độ trong phòng. Các phản ứng có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography-TLC), sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography-HPLC), và/hoặc LCMS cho đến khi kết thúc. Các phản ứng có thể kết thúc trong vài phút, hoặc có thể vài giờ, thường nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ và tối đa 48 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp thu được hoặc sản phẩm phản ứng có thể được xử lý tiếp để thu được sản phẩm mong muốn. Ví dụ, hỗn hợp phản ứng hoặc sản phẩm phản ứng có thể được đưa vào một hoặc nhiều quy trình dưới đây: cô hoặc phân bố (ví dụ, giữa EtOAc và nước hoặc giữa 5% THF trong EtOAc và axit phosphoric 1M); chiết (ví dụ, bằng EtOAc, CHCl₃, DCM, clorofom); rửa (ví dụ, bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ hoặc NaOH 1M); làm khô (ví dụ, trên MgSO₄, trên Na₂SO₄, hoặc trong chân không); lọc; kết tinh (ví dụ, từ EtOAc và hexan); cô (ví dụ, trong chân không); và/hoặc tinh chế (ví dụ, sắc ký silicagel, sắc ký nhanh, HPLC điều chế, HPLC pha đảo, hoặc kết tinh).

Hợp chất có công thức I, cũng như là muối của chúng, có thể được điều

chế như được nêu trong sơ đồ I:

Sơ đồ I

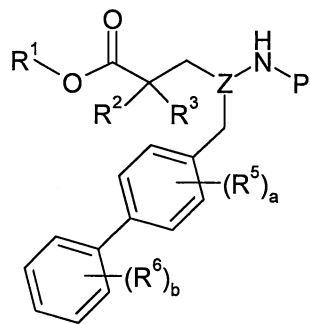


Quy trình này bao gồm bước liên hợp hợp chất có công thức 1 với hợp chất có công thức 2, trong đó R^1 - R^6 , Z, a, và b là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I, và P được chọn từ H và nhóm bảo vệ amino, ví dụ về nhóm này bao gồm *t*-butoxycarbonyl, trityl, benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, formyl, trimethylsilyl, và *t*-butyldimethylsilyl. Nếu P là nhóm bảo vệ amino, thì quy trình này còn bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức 1, trước hoặc *in situ* với bước liên hợp.

Trong trường hợp trong đó R^1 là nhóm như $-\text{OCH}_3$ hoặc $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, thì sau bước liên hợp có thể là bước khử bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức I trong đó R^1 là nhóm như $-\text{OH}$. Do đó, một phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế bao gồm liên hợp hợp chất có công thức 1 và 2, bằng bước khử bảo vệ tối ưu để tạo ra hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 được mô tả trong phần ví dụ. Hợp chất có công thức 2 thường sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình mà đã biết trong lĩnh vực này.

Các chất trung gian nhất định được mô tả ở đây được tin là mới và do đó, các hợp chất này được đề xuất dưới dạng các khía cạnh khác của sáng chế bao gồm, ví dụ, hợp chất có công thức 1, hoặc muối của nó:



(1),

trong đó P là H hoặc nhóm bảo vệ amino thích hợp, ví dụ về nhóm này bao gồm, *t*-butoxycarbonyl, trityl, benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, formyl, trimetylsilyl, và *t*-butyldimetylsilyl; và R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Z, a và b là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I.

Chi tiết hơn về các điều kiện phản ứng cụ thể và các quy trình khác để điều chế hợp chất tiêu biểu theo sáng chế hoặc các chất trung gian của nó được mô tả trong phần ví dụ nêu dưới đây.

Tính hữu dụng

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế neprilysin (NEP), tức là, các hợp chất này có thể ức chế hoạt tính xúc tác enzym. Theo một phương án khác, hợp chất này không thể hiện hoạt tính ức chế enzym chuyển hóa angiotensin đáng kể. Một phương pháp đánh giá khả năng ức chế hoạt tính NEP của hợp chất là hằng số ức chế (pK_i). Giá trị pK_i là lôgarit âm cơ số 10 của hằng số phân ly (K_i), mà thường được biểu diễn bằng đơn vị mol. Hợp chất theo sáng chế đặc biệt được quan tâm là các hợp chất có pK_i ở NEP lớn hơn hoặc bằng 6,0, cụ thể là các hợp chất có pK_i lớn hơn hoặc bằng 7,0, và thậm chí cụ thể hơn nữa là các hợp chất có pK_i lớn hơn hoặc bằng 8,0. Theo một phương án, các hợp chất quan tâm có pK_i nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,9; theo một phương án khác, hợp chất quan tâm có pK_i nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,9; theo một phương án khác nữa, hợp chất quan tâm có pK_i nằm trong khoảng từ 8,0 đến 8,9; và theo một phương án khác, hợp chất quan tâm có pK_i nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 9,0. Các giá trị này có thể được xác định bằng các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực này, cũng như là trong các thử nghiệm được mô tả ở đây.

Một số đo khác về khả năng ức chế hoạt tính NEP của hợp chất là hằng số ức chế biểu kiến (IC_{50}), mà là nồng độ mol của hợp chất ức chế tối đa một nửa sự chuyển hóa cơ chất bởi enzym NEP. Giá trị pIC_{50} là lôgarit âm cơ số 10 của IC_{50} . Hợp chất theo sáng chế mà đặc biệt được quan tâm, bao gồm các hợp chất mà thể hiện pIC_{50} đối với NEP lớn hơn hoặc bằng 5,0. Hợp chất quan tâm cũng bao gồm các hợp chất có pIC_{50} đối với NEP $\geq 6,0$ hoặc pIC_{50} đối với NEP $\geq 7,0$. Theo một phương án khác, hợp chất quan tâm có pIC_{50} đối với NEP nằm trong khoảng từ 7,0 đến 11,0; và theo một phương án khác, nằm trong khoảng từ 8,0-11,0, như nằm trong khoảng từ 8,0 đến 10,0.

Lưu ý rằng trong một vài trường hợp, hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính ức chế NEP yếu. Trong các trường hợp này, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thấy rằng các hợp chất này vẫn có tính hữu dụng làm công cụ nghiên cứu.

Các thử nghiệm được lấy làm ví dụ để xác định các đặc tính của hợp chất theo sáng chế, như hoạt tính ức chế NEP, được mô tả trong phần ví dụ và bao gồm bằng cách minh họa và không làm giới hạn, các thử nghiệm mà đánh giá khả năng ức chế NEP (được mô tả trong thử nghiệm 1). Các thử nghiệm thứ hai hữu dụng bao gồm các thử nghiệm để đánh giá khả năng ức chế ACE (cũng được mô tả trong thử nghiệm 1) và khả năng ức chế aminopeptidaza P (APP) (được mô tả trong tài liệu Sulpizio et al. (2005) *JPET* 315:1306-1313). Thử nghiệm được lực học để đánh giá các đặc tính ức chế *in vivo* đối với ACE và NEP trên chuột đã gây mê được mô tả trong thử nghiệm 2 (cũng xem tài liệu Seymour et al. (1985) *Hypertension* 7(Suppl I):I-35-I-42 và Wigle et al. (1992) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528), trong đó khả năng ức chế ACE được đánh giá bằng phần trăm ức chế đáp ứng làm tăng áp lực máu của angiotensin I và khả năng ức chế NEP được đánh giá bằng lượng đầu ra guanosin 3',5'-monophosphat vòng (cGMP) tăng trong nước tiểu.

Có rất nhiều thử nghiệm *in vivo* mà có thể được sử dụng để khẳng định các tính hữu dụng khác của hợp chất theo sáng chế. Mẫu chuột bị tăng huyết áp tự phát

tỉnh táo (spontaneously hypertensive rat-SHR) là mẫu cao huyết áp phụ thuộc renin, và được mô tả trong thử nghiệm 3. Cũng xem tài liệu Intengan et al. (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 và Badyal et al. (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362. Mẫu chuột bị cao huyết áp nhạy cảm với muối desoxycorticosteron (muối DOCA) tỉnh táo là mẫu bệnh cao huyết áp phụ thuộc thể tích mà hữu dụng để đánh giá hoạt tính NEP, và được mô tả trong thử nghiệm 4. Cũng xem tài liệu Trapani et al. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan et al. (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, và Badyal et al. (2003) *supra*). Mẫu chuột nhạy cảm với muối DOCA đặc biệt hữu dụng để đánh giá khả năng làm giảm huyết áp của hợp chất thử nghiệm cũng như là đánh giá khả năng ngăn ngừa hoặc làm chậm tăng huyết áp của hợp chất thử nghiệm. Mẫu chuột bị cao huyết áp nhạy cảm với muối Dahl (Dahl salt-sensitive-DSS) là mẫu bệnh cao huyết áp mà nhạy cảm với muối trong chế độ ăn (NaCl), và được mô tả trong thử nghiệm 5. Cũng xem tài liệu Rapp (1982) *Hypertension* 4:753-763. Mẫu chuột nhạy cảm với monocrotalin bị bệnh tăng áp động mạch phổi được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Kato et al. (2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1):18-23, là mẫu dự đoán hiệu quả lâm sàng đáng tin cậy trong điều trị bệnh tăng áp động mạch phổi. Mẫu động vật bị bệnh suy tim bao gồm mẫu chuột DSS đối với bệnh suy tim và mẫu đường rò động tĩnh mạch (chuyển hướng AV), mẫu sau được mô tả, ví dụ, trong Norling et al. (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7:1038-1044. Các mẫu động vật khác, như các thử nghiệm gây đau bằng cách dùng đĩa hơi nóng, thử nghiệm búng đuôi và thử nghiệm formalin, có thể được sử dụng để đánh giá các đặc tính làm mất cảm giác của hợp chất theo sáng chế, cũng như là mẫu thắt dây thần kinh cột sống (spinal nerve ligation-SNL) bị đau do bệnh thần kinh. Xem tài liệu, ví dụ, Malmberg et al. (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15.

Hợp chất theo sáng chế được cho là ức chế enzym NEP trong thử nghiệm bất kỳ trong số các thử nghiệm được nêu trên đây, hoặc các thử nghiệm có bản chất tương tự. Do đó, các thử nghiệm nêu trên là hữu dụng để xác định tính hữu dụng của hợp chất theo sáng chế trong điều trị, ví dụ, hữu dụng làm chất chống tăng huyết áp hoặc chất chống tiêu chảy. Các đặc tính và tính hữu dụng khác của hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh bằng cách sử dụng các thử

nghiệm *in vitro* và *in vivo* khác đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức I có thể là dược chất cũng như là tiền dược chất. Do đó, khi bàn về hoạt tính của hợp chất theo sáng chế, cần hiểu rằng tiền dược chất này có thể không thể hiện hoạt tính mong muốn trong thử nghiệm, nhưng được cho là thể hiện hoạt tính mong muốn một khi được chuyển hóa.

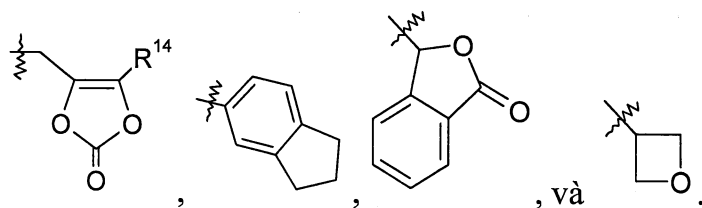
Hợp chất theo sáng chế được cho là hữu dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh đáp ứng với sự ức chế NEP. Do đó, được cho rằng bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn mà được điều trị bằng cách ức chế enzym NEP hoặc bằng cách làm tăng lượng cơ chất peptit, có thể được điều trị bằng cách sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, bằng cách ức chế NEP, các hợp chất được cho là có khả năng có các tác dụng sinh học của peptit nội sinh mà được chuyển hóa bằng NEP, như peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, bombesin, bradykinin, canxitonin, endothelin, enkephalin, neurotensin, cơ chất P và peptit ruột vận mạch. Do đó, các hợp chất này được cho là có các tác dụng sinh lý khác, ví dụ, trên thận, thần kinh trung ương, hệ sinh dục và hệ tiêu hóa.

Theo một phương án của sáng chế, bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn mà được điều trị bằng cách ức chế enzym NEP, được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế mà ở dạng có hoạt tính, tức là, hợp chất có công thức I trong đó R^1 và R^4 là H, và R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , a, b, và Z là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I.

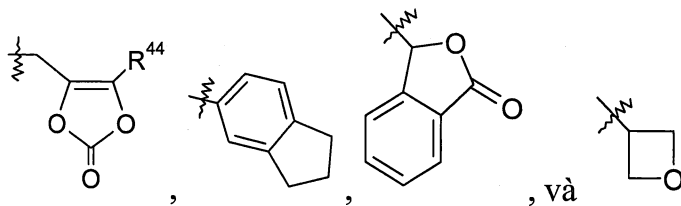
Theo một phương án khác, bệnh nhân được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất mà được chuyển hóa *in vitro* tạo thành hợp chất có công thức I, trong đó R^1 và R^4 là H, và R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , a, b, và Z là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I.

Theo một phương án khác, bệnh nhân được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế mà ở dạng tiền dược chất ở nhóm R^1 , tức là, hợp chất có công thức I, trong đó R^1 được chọn từ $-C_{1-8}alkyl$, $-C_{1-3}alkylen-C_{6-10}aryl$, $-C_{1-3}alkylen-C_{1-9}heteroaryl$, $-C_{3-7}xycloalkyl$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}alkylen-$

OC(O)R¹⁰, -C₁₋₆alkylen-NR¹¹R¹², -C₁₋₆alkylen-C(O)R¹³,
 -C₀₋₆alkylenmorpholinyl, -C₁₋₆alkylen-SO₂-C₁₋₆alkyl,



Theo một phương án khác nữa, bệnh nhân được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế mà ở dạng tiền dược chất ở nhóm R⁴, tức là, hợp chất có công thức I, trong đó R⁴ được chọn từ -C₁₋₈alkyl, -C₁₋₃alkylen-C₆₋₁₀aryl, -C₁₋₃alkylen-C₁₋₉heteroaryl, -C₃₋₇cycloalkyl, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆alkylen-OC(O)R⁴⁰, -C₁₋₆alkylen-NR⁴¹R⁴², -C₁₋₆alkylen-C(O)R⁴³, -C₀₋₆alkylenmorpholinyl, -C₁₋₆alkylen-SO₂-C₁₋₆alkyl,



Theo một phương án khác, bệnh nhân được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế mà ở dạng tiền dược chất ở nhóm R¹ và ở nhóm R⁴.

Bệnh tim mạch

Bằng cách làm cho có khả năng có các tác dụng của peptit vận mạch như peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu và bradykinin, hợp chất theo sáng chế được cho là có tính ỨNG DỤNG trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh như bệnh tim mạch. Xem tài liệu, ví dụ, Roques et al. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45:87-146 và Dempsey et al. (2009) *Amer. J. of Pathology* 174(3):782-796. Bệnh tim mạch đặc biệt được quan tâm bao gồm bệnh cao huyết áp và bệnh suy tim. Bệnh cao huyết áp bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn: bệnh cao huyết áp nguyên phát, mà cũng được dùng để chỉ bệnh cao huyết áp vô căn hoặc bệnh cao huyết áp tự phát; bệnh cao huyết áp nguyên

phát; bệnh cao huyết áp kèm bệnh thận; bệnh cao huyết áp nặng kèm hoặc không kèm bệnh thận; bệnh cao huyết áp động mạch phổi, bao gồm bệnh tăng áp động mạch phổi; và bệnh cao huyết áp lâu dài. Bệnh suy tim bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn: bệnh suy tim xung huyết; bệnh suy tim cấp tính; bệnh suy tim mạn tính, ví dụ với phân suất tống máu tâm thất trái giảm (cũng được dùng để chỉ bệnh suy tim tâm thu) hoặc với phân suất tống máu tâm thất trái bảo toàn (cũng được dùng để chỉ là bệnh suy tim thời kỳ tâm trương); và bệnh suy tim mất bù cấp và mạn tính, kèm hoặc không kèm bệnh thận. Do đó, một phương án của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh cao huyết áp, cụ thể là bệnh cao huyết áp nguyên phát hoặc bệnh tăng áp động mạch phổi.

Để điều trị bệnh cao huyết áp nguyên phát, lượng hữu hiệu để điều trị thường là lượng mà đủ để làm giảm huyết áp của bệnh nhân. Bệnh cao huyết áp nguyên phát này bao gồm cả bệnh cao huyết áp nhẹ đến vừa phải và bệnh cao huyết áp nặng. Nếu được sử dụng để điều trị bệnh cao huyết áp, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với các chất điều trị khác như các chất đối kháng aldosteron, chất ức chế aldosteron synthaza, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin và chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin/neprilysin tác dụng kép, chất hoạt hóa và chất kích thích enzym chuyển hóa angiotensin 2 (ACE2), vacxin angiotensin-II, chất chống đái tháo đường, chất chống lipid, chất chống huyết khối, chất đối kháng thụ thể AT_1 và chất ức chế chất đối kháng thụ thể/neprilysin AT_1 tác dụng kép, chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β tác dụng kép/chất đối kháng thụ thể α_1 , chất phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất đối kháng thụ thể endothelin, chất ức chế enzym chuyển hóa endothelin, chất ức chế neprilysin, peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu và các chất tương tự chúng, chất đối kháng thụ thể thanh thải peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, chất cho nitơ oxit, chất chống viêm không steroid, chất ức chế phosphodiesteraza (cụ thể là, chất ức chế PDE-V), chất chủ vận thụ thể prostaglandin, chất ức chế renin, chất hoạt hóa và kích thích guanylat cyclaza hòa tan, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ

thể của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với chất đối kháng thụ thể AT_1 , chất phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, hoặc hỗn hợp của chúng, và được sử dụng để điều trị bệnh huyết áp cao nguyên phát. Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với chất đối kháng thụ thể AT_1 , và được sử dụng để điều trị bệnh cao huyết áp kèm theo bệnh thận. Nếu được sử dụng để điều trị bệnh cao huyết áp lâu dài, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với các chất điều trị khác như chất ức chế aldosteron synthaza.

Để điều trị bệnh tăng áp động mạch phổi, lượng hữu hiệu để điều trị thường là lượng mà đủ để làm giảm sức cản động mạch phổi. Các mục đích điều trị khác là để cải thiện khả năng luyện tập của bệnh nhân. Ví dụ, trong thử nghiệm lâm sàng, lượng hữu hiệu để điều trị có thể là lượng mà cải thiện khả năng đi bộ của bệnh nhân một cách thoải mái trong thời gian 6 phút (với khoảng cách xấp xỉ 20-40 met). Nếu được sử dụng để điều trị bệnh tăng áp động mạch phổi thì hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với các chất điều trị khác như chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin α , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_2 , chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất chống đông, chất phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất đối kháng thụ thể endothelin, chất ức chế PDE-V, chất tương tự prostaglandin, chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với chất ức chế PDE-V hoặc chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc và được dùng để điều trị bệnh tăng áp động mạch phổi.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh suy tim, cụ thể là bệnh suy tim xung huyết (bao gồm cả bệnh suy tim tâm thu và bệnh suy tim thời kỳ tâm trương xung huyết). Thông thường, lượng hữu hiệu để điều trị là lượng mà đủ để làm giảm huyết áp và/hoặc cải thiện các chức năng thận. Trong thử nghiệm lâm sàng, lượng hữu hiệu để điều trị có thể là lượng mà đủ để cải thiện huyết động lực tim, như đối với ví dụ giảm áp lực bí, áp lực tâm nhĩ phải, áp lực làm đầy, và sức cản

mạch. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng ở dạng liều dùng qua đường tĩnh mạch. Nếu được dùng để điều trị bệnh suy tim, hợp chất có thể được dùng kết hợp với các chất điều trị khác như chất đối kháng thụ thể adenosin, chất phá hủy sản phẩm cuối glycat hóa bền vững, chất đối kháng aldosteron, chất đối kháng thụ thể AT_1 , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β /chất đối kháng thụ thể α_1 tác dụng kép, chất ức chế chymaza, digoxin, chất lợi tiểu, chất ức chế enzyme chuyển hóa endothelin (ECE), chất đối kháng thụ thể endothelin, peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu và các chất tương tự của chúng, chất đối kháng thụ thể thanh thải peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, chất cho nitơ oxit, chất tương tự prostaglandin, chất ức chế PDE-V, chất hoạt hóa và kích thích guanylat xyclaza hòa tan, và chất đối kháng thụ thể vasopressin. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với chất đối kháng aldosteron, chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 , chất đối kháng thụ thể AT_1 , hoặc chất lợi tiểu, và được dùng để điều trị bệnh suy tim xung huyết.

Bệnh tiêu chảy

Giống như chất ức chế NEP, hợp chất theo sáng chế được cho là có khả năng làm thoái biến enkephalin nội sinh và do đó các hợp chất này cũng có thể có tính hữu dụng trong việc điều trị bệnh tiêu chảy, bao gồm bệnh tiêu chảy nhiễm trùng và bệnh tiêu chảy xuất tiết/bệnh tiêu chảy toàn nước. Ví dụ, xem tài liệu Baumer et al. (1992) *Gut* 33:753-758; Farthing (2006) *Digestive Diseases* 24:47-58; và Marçais-Collado (1987) *Eur. J. Pharmacol.* 144(2):125-132. Nếu được dùng để điều trị bệnh tiêu chảy, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất chống tiêu chảy khác.

Bệnh thận

Bằng cách làm cho có khả năng có tác dụng của peptit vận mạch giống như peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu và bradykinin, hợp chất theo sáng chế được cho là làm tăng chức năng thận (xem tài liệu Chen et al. (1999) *Circulation* 100:2443-2448; Lipkin et al. (1997) *Kidney Int.* 52:792-801; và

Dussaule et al. (1993) *Clin. Sci.* 84:31-39) và phát hiện thấy có tính hữu dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thận. Bệnh thận đặc biệt được quan tâm bao gồm bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận mạn tính, protein niệu, và cụ thể là tổn thương thận cấp tính hoặc suy thận cấp tính (xem tài liệu Sharkovska et al. (2011) *Clin. Lab.* 57:507-515 và Newaz et al. (2010) *Renal Failure* 32:384-390). Nếu được dùng để điều trị bệnh thận, hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với các chất điều trị khác như chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất đối kháng thụ thể AT₁, và chất lợi tiểu.

Liệu pháp phòng ngừa

Bằng cách làm cho có khả năng có các tác dụng của peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, hợp chất theo sáng chế cũng được cho là hữu dụng trong liệu pháp phòng ngừa, do các tác dụng chống cao huyết áp và chống xơ của peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu (xem tài liệu Potter et al. (2009) *Handbook of Experimental Pharmacology* 191:341-366), ví dụ trong việc ngăn ngừa suy tim sau khi nhồi máu cơ tim, ngăn ngừa tái phát hẹp động mạch sau nong động mạch vành, ngăn ngừa dày thành mạch máu sau phẫu thuật mạch máu, ngăn ngừa chứng xơ vữa động mạch, và ngăn ngừa bệnh mạch máu do đái tháo đường.

Bệnh tăng nhãn áp

Bằng cách làm cho có khả năng có các tác dụng của peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu dụng để điều trị bệnh tăng nhãn áp. Ví dụ, xem tài liệu Diestelhorst et al. (1989) *International Ophthalmology* 12:99-101. Nếu được dùng để điều trị bệnh tăng nhãn áp, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất chống tăng nhãn áp khác.

Làm giảm đau

Giống như chất ức chế NEP, hợp chất theo sáng chế được cho là ức chế sự thoái biến enkephalin nội sinh và do đó các hợp chất này cũng có thể hữu dụng

làm chất giảm đau. Ví dụ, xem tài liệu Roques et al. (1980) *Nature* 288:286-288 và Thanawala et al. (2008) *Current Drug Targets* 9:887-894. Nếu được dùng để điều trị đau, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều được chất chống cảm thụ đau khác như các chất ức chế aminopeptidaza N hoặc dipeptidyl peptidaza III, chất chống viêm không steroid, chất ức chế tái hấp thu monoamin, chất giãn cơ, chất đối kháng thụ thể nMDA, chất chủ vận thụ thể opioit, chất chủ vận thụ thể serotonin 5-HT_{1D}, và chất chống trầm cảm ba vòng.

Các tính hữu dụng khác

Do các đặc tính ức chế NEP của chúng, hợp chất theo sáng chế cũng được cho là hữu dụng làm các chất chống ho, cũng như là hữu dụng trong điều trị bệnh cao huyết áp tĩnh mạch cửa có liên quan đến xơ gan (xem tài liệu Sansoe et al. (2005) *J. Hepatol.* 43:791-798), bệnh ung thư (xem tài liệu Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53:360-365), bệnh trầm cảm (xem tài liệu Noble et al. (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159), rối loạn kinh nguyệt, sinh non, tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, rối loạn sinh sản (ví dụ, vô sinh ở nam giới và nữ giới, hội chứng buồng trứng đa nang, cấy ghép không thành công), và rối loạn tình dục ở nam giới và phụ nữ, bao gồm rối loạn cương cứng ở nam giới và rối loạn hưng phấn tình dục ở phụ nữ. Cụ thể hơn là, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu dụng để điều trị rối loạn tình dục ở phụ nữ (xem tài liệu Pryde et al. (2006) *J. Med. Chem.* 49:4409-4424), mà thường được cho là khó hoặc không thể đạt được sự thỏa mãn trong thể hiện tình dục ở bệnh nhân là phụ nữ. Rối loạn này bao gồm nhiều rối loạn tình dục ở phụ nữ khác nhau kể cả, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, rối loạn giảm ham muốn tình dục, rối loạn hưng phấn tình dục, rối loạn chức năng cực khoái và đau khi quan hệ tình dục. Nếu được dùng để điều trị các rối loạn này, đặc biệt là rối loạn tình dục ở phụ nữ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất thứ hai sau đây: chất ức chế PDE-V, chất chủ vận dopamin, chất chủ vận thụ thể estrogen và/hoặc chất đối kháng, androgen, và estrogen. Do các đặc tính ức chế NEP của chúng, hợp chất theo sáng chế cũng được cho là có các đặc tính chống viêm, và

được cho là có tính hữu dụng, đặc biệt là khi được sử dụng kết hợp với statin.

Các nghiên cứu mới đây đã chỉ ra rằng NEP đóng một vai trò trong việc điều hòa chức năng thần kinh ở bệnh đái tháo đường bị thiếu hụt insulin và bệnh béo phì do chế độ ăn. Coppey et al. (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266. Do đó, do các đặc tính ức chế NEP của chúng, hợp chất theo sáng chế cũng được cho là hữu dụng trong việc bảo vệ khỏi bị suy giảm thần kinh do bệnh đái tháo đường hoặc bệnh béo phì do chế độ ăn gây ra.

Lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng mỗi liều hoặc tổng lượng được sử dụng mỗi ngày có thể được xác định trước hoặc có thể được xác định trên từng bệnh nhân bằng cách lưu ý đến nhiều yếu tố, bao gồm bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh của bệnh nhân, tình trạng bệnh được điều trị, độ tuổi, cân nặng, và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, khả năng dung nạp hoạt chất của bệnh nhân, đường dùng, các lưu ý đến được học như hoạt tính, hiệu quả, dược động học và profin độ độc của hợp chất và chất thứ hai bất kỳ được sử dụng, yếu tố tương tự. Việc điều trị bệnh nhân bị bệnh hoặc tình trạng bệnh (như bệnh cao huyết áp) có thể bắt đầu bằng liều tiền định hoặc liều được xác định bởi bác sỹ điều trị, và kéo dài trong một khoảng thời gian cần để phòng ngừa, cải thiện, ức chế, hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Các bệnh nhân trải qua phương pháp điều trị này thường được kiểm soát theo cách thông thường để xác định hiệu quả của phương pháp. Ví dụ, điều trị bệnh cao huyết áp, đo huyết áp có thể được sử dụng để xác định hiệu quả điều trị. Các dấu hiệu tương tự của các bệnh và tình trạng bệnh khác được mô tả ở đây, là đã biết rõ và dễ dàng được xác định bởi bác sỹ điều trị. Việc kiểm tra liên tục bởi bác sỹ sẽ đảm bảo rằng lượng hợp chất theo sáng chế tối ưu sẽ được sử dụng ở thời điểm nhất định, cũng như là tạo điều kiện thuận lợi để xác định thời gian điều trị. Đây cũng là giá trị cụ thể nếu chất thứ hai cũng được sử dụng, vì việc chọn lọc chúng, liều dùng, và thời gian điều trị cũng cần điều chỉnh. Theo cách này, phác đồ điều trị và phác đồ liều dùng có thể được điều chỉnh trong thời gian điều trị sao cho lượng hoạt chất thấp nhất mà đạt được hiệu quả điều trị

mong muốn được sử dụng và, ngoài ra việc sử dụng này chỉ được tiếp tục chừng nào mà cần để điều trị thành công bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Công cụ nghiên cứu

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enzym NEP, nên các hợp chất này cũng hữu dụng làm các công cụ nghiên cứu để nghiên cứu hệ hoặc mẫu sinh học có enzym NEP, ví dụ để nghiên cứu các bệnh trong đó enzym NEP hoặc cơ chất peptit của nó đóng một vai trò quan trọng. Hệ hoặc mẫu sinh học thích hợp bất kỳ có enzym NEP có thể được sử dụng trong các nghiên cứu này mà có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*. Hệ hoặc mẫu sinh học tiêu biểu thích hợp cho nghiên cứu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào, dịch chiết tế bào, màng huyết tương, mẫu mô, cơ quan phân lập, động vật có vú (như chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, thỏ, chó, lợn, người, và v.v.), và mẫu hoặc hệ tương tự, trong đó động vật có vú đặc biệt được quan tâm. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hoạt tính enzym NEP trong động vật có vú được ức chế bằng cách sử dụng lượng ức chế NEP của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm công cụ nghiên cứu bằng cách tiến hành các thử nghiệm sinh học sử dụng các hợp chất này.

Nếu được sử dụng làm công cụ nghiên cứu, hệ hoặc mẫu sinh học chứa enzym NEP thường được cho tiếp xúc với một lượng ức chế enzym NEP của hợp chất theo sáng chế. Sau khi hệ hoặc mẫu sinh học được cho tiếp xúc với hợp chất, tác dụng ức chế enzym NEP được xác định bằng cách sử dụng các quy trình và thiết bị thông thường, như bằng cách đánh giá khả năng gắn kết với thụ thể trong thử nghiệm gắn kết hoặc đánh giá sự thay đổi qua trung gian phối tử trong thử nghiệm chức năng. Tiếp xúc có nghĩa là cho tế bào hoặc mô tiếp xúc với hợp chất, cho động vật có vú sử dụng hợp chất, ví dụ qua đường trong màng bụng, qua đường miệng, qua đường trong tĩnh mạch, qua đường dưới da, hoặc sử dụng xông hít, và v.v.. Bước xác định này có thể bao gồm đánh giá đáp ứng (phân tích định lượng) hoặc có thể bao gồm quan sát (phân tích định tính). Đánh giá đáp ứng có nghĩa là, ví dụ, xác định tác dụng của hợp chất trên hệ hoặc mẫu

sinh học bằng cách sử dụng các quy trình và thiết bị thông thường, như các thử nghiệm hoạt tính enzym và đo lường cơ chất của enzym hoặc sự thay đổi qua trung gian sản phẩm trong thử nghiệm chức năng. Các kết quả thử nghiệm có thể được dùng để xác định lượng hợp chất cần để thu được kết quả mong muốn, tức là, lượng ức chế enzym NEP. Thông thường, bước xác định sẽ bao gồm xác định các tác dụng ức chế enzym NEP.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm công cụ nghiên cứu để đánh giá các hợp chất hóa học khác, và do đó cũng hữu dụng trong các thử nghiệm sàng lọc để phát hiện, ví dụ, hợp chất mới có hoạt tính ức chế NEP. Theo cách này, hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm chuẩn trong thử nghiệm để so sánh các kết quả thu được bằng hợp chất thử nghiệm và bằng hợp chất theo sáng chế để xác định các hợp chất thử nghiệm mà có hoạt tính bằng hoặc lớn hơn, nếu có. Ví dụ, số liệu pK_i của hợp chất thử nghiệm hoặc nhóm hợp chất thử nghiệm được so sánh với số liệu pK_i của hợp chất theo sáng chế để xác định hợp chất thử nghiệm mà có đặc tính mong muốn, ví dụ, hợp chất thử nghiệm có giá trị pK_i bằng hoặc cao hơn hợp chất theo sáng chế, nếu có. Khía cạnh này của sáng chế bao gồm cả tạo ra số liệu so sánh (sử dụng các thử nghiệm thích hợp) và phân tích số liệu thử nghiệm để xác định hợp chất thử nghiệm quan tâm, như là các phương án riêng biệt. Do đó, hợp chất thử nghiệm có thể được đánh giá trong thử nghiệm sinh học, bằng phương pháp bao gồm các bước: (a) tiến hành thử nghiệm sinh học với hợp chất thử nghiệm để thu được giá trị thử nghiệm thứ nhất; (b) tiến hành thử nghiệm sinh học với hợp chất theo sáng chế để thu được giá trị thử nghiệm thứ hai; trong đó bước (a) được tiến hành trước, sau hoặc đồng thời với bước (b); và (c) so sánh giá trị thử nghiệm thứ nhất thu được từ bước (a) với giá trị thử nghiệm thứ hai thu được từ bước (b). Các thử nghiệm sinh học được lấy làm ví dụ bao gồm thử nghiệm ức chế enzym NEP.

Dược phẩm và chế phẩm

Hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng cho bệnh nhân ở dạng dược

phẩm hoặc chế phẩm. Dược phẩm này có thể được sử dụng cho bệnh nhân bằng đường dùng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, đường trực tràng, đường âm đạo, đường mũi, xông hít, khu trú (bao gồm qua da), mắt, và các đường ngoài đường tiêu hóa. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ qua đường miệng, ở dạng nhiều liều mỗi ngày (ví dụ, hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày), ở dạng liều đơn mỗi ngày hoặc liều đơn mỗi tuần. Cần hiểu rằng dạng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế, (tức là, bazơ tự do, axit tự do, muối dược dụng, solvat, v.v.) mà thích hợp cho đường dùng cụ thể có thể được sử dụng trong dược phẩm được bàn luận ở đây.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm có thể chứa thêm các chất điều trị và/hoặc chất bào chế khác nếu muốn. Khi bàn về dược phẩm, thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" cũng có thể được dùng để chỉ ở đây là "hoạt chất," để phân biệt nó với các thành phần khác của dược phẩm, như chất mang. Do đó, cần hiểu rằng thuật ngữ "hoạt chất" bao gồm hợp chất có công thức I cũng như là muối dược dụng và solvat của hợp chất đó.

Dược phẩm theo sáng chế thường chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thấy rằng dược phẩm có thể chứa nhiều hơn lượng hữu hiệu để điều trị, như ở chế phẩm bán thành phẩm, hoặc ít hơn lượng hữu hiệu để điều trị, tức là, liều đơn vị riêng được bào chế để sử dụng nhiều lần để đạt được lượng hữu hiệu để điều trị. Thông thường, dược phẩm sẽ chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 95% trọng lượng, bao gồm, lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30% trọng lượng, như lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, trong đó lượng thực tế tùy thuộc vào bản thân dược phẩm, đường dùng, tần suất dùng, và v.v.. Theo một phương án, dược phẩm thích hợp cho dạng liều dùng qua đường miệng, ví dụ có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 70% trọng lượng, hoặc lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng.

Chất mang hoặc tá dược thông thường bất kỳ có thể được sử dụng trong

được phẩm theo sáng chế. Việc chọn lựa chất mang hoặc tá dược cụ thể, hoặc hỗn hợp chất mang hoặc tá dược, sẽ tùy thuộc vào cách dùng được dùng để điều trị bệnh nhân cụ thể hoặc loại tình trạng bệnh hoặc bệnh. Về điểm này, quy trình bào chế được phẩm thích hợp cho cách dùng cụ thể là thuộc phạm vi của chuyên gia trong lĩnh vực bào chế. Ngoài ra, chất mang hoặc tá dược được sử dụng trong dược phẩm này là sẵn có trên thị trường. Bằng cách minh họa thêm, các kỹ thuật bào chế thông thường được mô tả trong tài liệu *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); và H. C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ví dụ tiêu biểu về các nguyên liệu mà có thể được dùng làm chất mang được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: đường, như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza, như xenluloza vi tinh thể, và dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột talc; tá dược, như bơ cacao và sáp dùng trong bào chế thuốc đạn; dầu, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu đậu tương; glycol, như propylen glycol; polyol, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; este, như etyl oleat và etyl laurat; aga; chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; dung dịch nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic; dung dịch đệm phosphat; khí đẩy được nén, như cloflocacbon và hydroflocacbon; và các chất tương thích không độc khác được sử dụng trong dược phẩm.

Dược phẩm thường được bào chế bằng cách trộn kỹ hoạt chất với chất mang được dụng và một hoặc nhiều thành phần tùy ý. Sau đó, hỗn hợp đã trộn đồng nhất thu được được tạo hình hoặc được nạp vào viên nén, viên nang, viên tròn, hộp, ống, thiết bị phân phối và dạng tương tự bằng cách sử dụng các quy trình và thiết bị thông thường.

Theo một phương án, dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng. Dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang, viên nén, viên tròn, viên ngậm, viên nang tinh bột, viên bao đường, bột, cốm; dung dịch hoặc hỗn dịch trong dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước; nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu; cốm ngọt hoặc siro; và dạng tương tự; mỗi dạng chứa một lượng tiền định hoạt chất.

Nếu được dự định dùng qua đường miệng ở dạng liều rắn (viên nang, viên nén, viên tròn và dạng tương tự), thì dược phẩm này thường chứa hoạt chất và một hoặc nhiều chất mang dược dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat. Các dạng liều rắn cũng có thể chứa: chất độn, như tinh bột, xenluloza vi tinh thể, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; chất kết dính, như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrolidon, sucroza và/hoặc acaxia; chất làm ẩm, như glyxerol; chất gây rã, như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, silicat nhất định, và/hoặc natri cacbonat; chất làm chậm dung dịch, như parafin; chất làm tăng hấp thu, như các hợp chất amoni bậc bốn; chất làm ẩm, như rượu xetylic và/hoặc glyxerol monostearat; chất hấp thu, như đất sét kaolin và/hoặc bentonit; chất làm trơn, như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat, và/hoặc hỗn hợp của chúng; chất màu; và chất đệm.

Chất giải phóng, chất làm ẩm, chất bao, chất làm ngọt, chất điều vị và chất làm thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm. Chất bao được lấy làm ví dụ cho viên nén, viên nang, viên tròn và dạng tương tự, bao gồm các chất được sử dụng để bao tan trong ruột, như xenluloza axetat phtalat, polyvinyl axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, copolyme este của axit methacrylic-axit methacrylic, xenluloza axetat trimelitat, carboxymetyl etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat succinat, và chất tương tự. Ví dụ về các chất chống oxy hóa được dụng bao gồm: chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfat, natri sulfit và chất chống oxy hóa tương tự; chất

chống oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, lexithin, propyl galat, alpha-tocopherol, và chất chống oxy hóa tương tự; và chất tạo chelat với kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic, sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, chất tạo chelat với kim loại tương tự.

Dược phẩm cũng có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát hoạt chất bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropyl metyl xenluloza với tỷ lệ khác nhau hoặc cốt polyme khác, liposom và/hoặc vi cầu. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất cản quang và có thể được bào chế sao cho chúng chỉ giải phóng hoạt chất, hoặc tốt hơn là, ở một phần nhất định của đường dạ dày ruột, tùy ý, theo cách làm chậm. Ví dụ về các thành phần bao mà có thể được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng vi bao nang, tùy ý với một hoặc nhiều tá dược được mô tả trên đây.

Dạng liều lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm, bằng cách minh họa, nhũ tương dược dụng, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, siro và cồn ngọt. Dạng liều lỏng thường chứa hoạt chất và chất pha loãng trợ, như, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa, như rượu etylic, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (ví dụ, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofuryl, polyetylen glycol và este sorbitan của axit béo, và hỗn hợp của chúng. Hỗn dịch có thể chứa chất tạo hỗn dịch như, ví dụ, rượu isostearyl được etoxyl hóa, các este polyoxyetylen sorbitol và sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Nếu được định dùng qua đường miệng, dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ thích hợp để dùng cho bệnh nhân, tức là, mỗi đơn vị chứa một lượng tiền định hoạt chất được tính toán để thu được tác dụng điều trị mong muốn một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều đơn vị khác. Ví dụ, dạng liều

đơn vị này có thể là viên nang, viên nén, viên tròn, và dạng tương tự.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng xông hít, và thường ở dạng khí dung hoặc bột. Các dược phẩm này thường được sử dụng bằng các thiết bị phân phối đã biết rõ, như bình khí dung, bột khô, hoặc bình xông hít định liều. Thiết bị khí dung tạo ra dòng không khí có tốc độ cao mà khiến cho chế phẩm được xịt ra ở dạng sương mù được phân phối đến đường hô hấp của bệnh nhân. Chế phẩm khí dung được lấy làm ví dụ chứa hoạt chất được hòa tan trong chất mang tạo thành dung dịch, hoặc được micron hóa và được kết hợp với chất mang tạo thành huyền phù chứa hạt được micron hóa với cỡ có thể hít được. Máy xông hít bột khô sử dụng hoạt chất ở dạng bột chảy tự do mà được phân tán vào đường hô hấp của bệnh nhân trong quá trình hít vào. Chế phẩm bột khô được lấy làm ví dụ chứa hoạt chất được trộn khô với tá dược như lactoza, tinh bột, manitol, dextroza, axit polylactic, polylactit-co-glycolit, và hỗn hợp của chúng. Máy xông hít định liều giải phóng một lượng xác định hoạt chất nhờ khí nổ đẩy được nén. Chế phẩm định liều được lấy làm ví dụ bao gồm dung dịch hoặc hỗn dịch chứa hoạt chất trong khí nổ đẩy hóa lỏng, như cloflocarbon hoặc hydrofloalkan. Các thành phần tùy ý của chế phẩm này bao gồm đồng dung môi, như etanol hoặc pentan, và chất hoạt động bề mặt, như sorbitan trioleat, axit oleic, lecithin, glycerin, và natri lauryl sulfat. Các chế phẩm này thường được bào chế bằng cách bổ sung hydrofloalkan được nén hoặc được làm lạnh vào đồ chứa thích hợp chứa hoạt chất, etanol (nếu có) và chất hoạt động bề mặt (nếu có). Để bào chế hỗn dịch, hoạt chất được micron hóa và sau đó được trộn với chất nổ đẩy. Theo cách khác, chế phẩm hỗn dịch có thể được điều chế bằng cách sấy phun một lớp bao chất hoạt động bề mặt lên các hạt hoạt chất đã micron hóa. Sau đó, chế phẩm được nạp vào hộp khí dung, mà là một phần của máy xông hít.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, bằng cách tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc tiêm trong màng bụng). Để sử dụng theo cách này, hoạt chất được tạo ra ở dạng dung dịch, hỗn

dịch hoặc nhũ tương. Các dung môi được lấy làm ví dụ để bào chế các chế phẩm này bao gồm nước, dung dịch nước muối, rượu có trọng lượng phân tử thấp như propylen glycol, polyetylen glycol, dầu, gelatin, este của axit béo như etyl oleat, và dung môi tương tự. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, chất hòa tan, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, và chất phân tán. Chất hoạt động bề mặt, chất làm ổn định khác hoặc chất điều chỉnh pH (axit, bazơ hoặc dung dịch đệm) và chất chống oxy hóa đặc biệt là hữu dụng để làm ổn định chế phẩm, ví dụ, để làm giảm tối thiểu hoặc để tránh sự thủy phân các liên kết este và amit mà có thể có mặt trong hợp chất. Các chế phẩm này có thể được làm vô trùng bằng cách sử dụng môi trường tiệt trùng vô trùng, chất làm vô trùng, lọc, chiếu xạ, hoặc đun nóng. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch nước cyclodextrin làm chất mang được dùng. Cyclodextrin thích hợp bao gồm các phân tử dạng vòng chứa sáu hoặc nhiều hơn sáu đơn vị α -D-glucopyranoza được liên kết ở vị trí 1,4 bằng liên kết như trong amylaza, β -cyclodextrin hoặc cycloheptaamyloza. Cyclodextrin được lấy làm ví dụ bao gồm dẫn xuất cyclodextrin như hydroxypropyl và sulfobutyl ete cyclodextrin như hydroxypropyl- β -cyclodextrin và sulfobutyl ete β -cyclodextrin. Dung dịch đệm được lấy làm ví dụ cho các chế phẩm này bao gồm dung dịch đệm có nguồn gốc axit carboxylic như các dung dịch đệm xitrat, lactat và maleat.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng qua da nhờ hệ phân phối qua da đã biết và tá dược. Ví dụ, hợp chất có thể được trộn với chất làm tăng thẩm, như propylen glycol, polyetylen glycol monolaurat, azaxycloalkan-2-on và chất làm tăng thẩm tương tự, và được đưa vào miếng dán hoặc hệ phân phối tương tự. Tá dược khác bao gồm chất tạo gel, chất nhũ hóa và dung dịch đệm, có thể được sử dụng trong chế phẩm dùng qua da này nếu muốn.

Chất thứ hai

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng làm chất điều trị bệnh duy nhất hoặc có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị khác để thu được tác

dụng điều trị mong muốn. Do đó, theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa các dược chất khác mà được đồng sử dụng với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, dược phẩm này có thể chứa thêm một hoặc nhiều dược chất (cũng được dùng để chỉ là "chất thứ hai"). Các chất điều trị này là đã biết rõ trong lĩnh vực này, và bao gồm chất đối kháng thụ thể adenosin, chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin α , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 , chất chủ vận thụ thể tiết adrenalin β_2 , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β /chất đối kháng thụ thể α_1 tác dụng kép, chất phá hủy sản phẩm cuối glycat hóa bền vững, chất đối kháng aldosteron, chất ức chế aldosteron syntaza, chất ức chế aminopeptidaza N, androgen, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin và enzym chuyển hóa angiotensin/chất ức chế neprilysin tác dụng kép, chất kích thích và chất hoạt hóa enzym chuyển hóa angiotensin 2, vacxin angiotensin-II, chất chống đông, chất chống đái tháo đường, chất chống tiêu chảy, chất chống tăng nhãn áp, chất chống lipid, chất chống cảm thụ đau, chất chống huyết khối, chất đối kháng thụ thể AT_1 và chất ức chế chất đối kháng thụ thể AT_1 /neprilysin tác dụng kép và chất phong bế thụ thể angiotensin đa chức năng, chất đối kháng thụ thể bradykinin, chất phong bế kênh canxi, chất ức chế chymaza, digoxin, chất lợi tiểu, chất chủ vận dopamin, chất ức chế enzym chuyển hóa endothelin, chất đối kháng thụ thể endothelin, chất ức chế HMG-CoA reductaza, estrogen, chất chủ vận thụ thể estrogen và/hoặc chất đối kháng, chất ức chế tái hấp thu monoamin, chất giãn cơ, peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu và các chất tương tự của chúng, chất đối kháng thụ thể thanh thải peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, chất ức chế neprilysin, chất cho nitơ oxit, chất chống viêm không steroid, chất đối kháng thụ thể N-metyl D-aspartat, chất chủ vận thụ thể opioit, chất ức chế phosphodiesteraza, chất tương tự prostaglandin, chất chủ vận thụ thể prostaglandin, chất ức chế renin, chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, chất phong bế kênh natri, chất hoạt hóa và kích thích guanylat cyclaza hòa tan, chất chống trầm cảm ba vòng, chất đối kháng thụ thể vasopressin, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ cụ thể về các chất này được mô tả chi tiết ở đây.

Do đó, cũng theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm chứa hợp

chất theo sáng chế, hoạt chất thứ hai, và chất mang được dụng. Hoạt chất thứ ba, thứ tư, v.v. cũng có thể được chứa trong chế phẩm. Đối với liệu pháp kết hợp, lượng hợp chất theo sáng chế mà được sử dụng, cũng như là lượng chất thứ hai, có thể nhỏ hơn lượng thường được sử dụng trong liệu pháp đơn.

Hợp chất theo sáng chế có thể được trộn cơ học với hoạt chất thứ hai để tạo thành được phẩm chứa cả hai chất; hoặc mỗi chất có thể có mặt trong các chế phẩm riêng biệt mà được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm riêng biệt cho bệnh nhân. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoạt chất thứ hai bằng cách sử dụng các quy trình và thiết bị thông thường tạo thành hỗn hợp chứa các hoạt chất bao gồm hợp chất theo sáng chế và hoạt chất thứ hai. Ngoài ra, hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang được dụng để tạo thành được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoạt chất thứ hai và chất mang được dụng. Theo phương án này, các thành phần của được phẩm thường được trộn để tạo thành hỗn hợp vật lý. Sau đó, hỗn hợp vật lý được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị bằng đường bất kỳ trong số các đường được mô tả ở đây.

Theo cách khác, hoạt chất có thể giữ nguyên riêng biệt trước khi cho bệnh nhân dùng. Theo phương án này, các hoạt chất không được trộn cơ học với nhau trước khi sử dụng nhưng được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm riêng biệt dưới dạng các được phẩm riêng rẽ. Các được phẩm này có thể được trình bày riêng rẽ hoặc có thể được trình bày cùng nhau trong kit. Nếu được sử dụng ở các thời điểm riêng biệt, được chất thứ hai thường được sử dụng sau khi dùng hợp chất theo sáng chế dưới 24 giờ, thời gian sử dụng được chất thứ hai nằm trong khoảng bất cứ thời điểm nào từ thời điểm sử dụng đồng thời với hợp chất theo sáng chế đến 24 giờ sau khi dùng liều. Việc dùng này cũng được coi là dùng liên tiếp. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng đồng thời hoặc liên tiếp với hoạt chất khác bằng cách sử dụng hai viên nén, trong đó mỗi viên nén chứa mỗi hoạt chất, trong đó sử dụng liên tiếp có nghĩa là dùng ngay sau khi dùng hợp chất theo sáng chế hoặc ở thời điểm tiền định nào đó sau đó (ví dụ, một giờ sau hoặc ba giờ sau). Cũng được bao gồm là hoạt chất thứ hai

có thể được sử dụng sau khi dùng hợp chất theo sáng chế hơn 24 giờ. Theo cách khác, sử dụng kết hợp có thể được sử dụng bằng các đường dùng khác nhau, tức là, một hoạt chất dùng qua đường miệng và hoạt chất còn lại dùng bằng cách xông hít.

Theo một phương án, kit chứa dạng liều thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một dạng liều khác chứa một hoặc nhiều chất thứ hai nêu ở đây, với lượng đủ để tiến hành phương pháp theo sáng chế. Dạng liều thứ nhất và dạng liều thứ hai (hoặc thứ ba, v.v.) đều chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hoạt chất để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân.

(Các) chất thứ hai, nếu được bao gồm, có mặt với lượng hữu hiệu để điều trị sao cho chúng thường được sử dụng với lượng mà thu được tác dụng có lợi để điều trị nếu được đồng sử dụng với hợp chất theo sáng chế. Chất thứ hai này có thể ở dạng muối được dùng, solvat, chất đồng phân lập thể tinh khiết quang, và v.v.. Chất thứ hai này cũng có thể ở dạng tiền dược chất, ví dụ, hợp chất có nhóm axit carboxylic mà được este hóa. Do đó, chất thứ hai nêu ở đây được dự định là bao gồm tất cả các dạng này, và sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình và chất phản ứng thông thường.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với chất đối kháng thụ thể adenosin, ví dụ tiêu biểu về chất đối kháng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, naxifylin, rolifylin, SLV-320, theophylin, và tonapofylin.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin α , ví dụ tiêu biểu về chất đối kháng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, doxazosin, prazosin, tamsulosin, và terazosin.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng cùng với chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 ("chất phong bế β_1 "). Chất phong bế β_1 tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, buxindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridin, butofilolol,

carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol như metoprolol succinat và metoprolol tartrat, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, chất đối kháng β_1 được chọn từ atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, và hỗn hợp của chúng. Thông thường, chất phong bế β_1 sẽ được sử dụng với lượng đủ để cung cấp lượng 2-900mg mỗi liều.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận thụ thể tiết adrenalin β_2 , ví dụ tiêu biểu về chất chủ vận này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetharin, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalin, vilanterol, và chất tương tự. Thông thường, chất chủ vận thụ thể tiết adrenalin β_2 được sử dụng với lượng đủ để cung cấp lượng 0,05-500 μ g mỗi liều.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với chất phá hủy sản phẩm cuối glycat hóa bền vững (advanced glycation end product-AGE), ví dụ về chất này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, alagebrium (hoặc ALT-711), và TRC4149.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với chất đối kháng aldosteron, ví dụ tiêu biểu về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, eplerenon, spironolacton, và hỗn hợp của chúng. Thông thường, chất đối kháng aldosteron được sử dụng với lượng đủ để cung cấp lượng 5-300mg mỗi ngày.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế aminopeptidaza N hoặc dipeptidyl peptidaza III, ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, bestatin và PC18 (2-amino-4-methylsulfonyl butan thiol, methionin thiol).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE). Các chất ức chế ACE tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, accupril, alaxepiril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, saralasin axetat, spirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, chất ức chế ACE được chọn từ: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, và hỗn hợp của chúng. Thông thường, chất ức chế ACE được sử dụng với lượng đủ để cung cấp 1-150mg mỗi ngày.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin/neprilysin (ACE/NEP) tác dụng kép, ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: AVE-0848 (axit (4*S*, 7*S*, 12*bR*)-7-[3-metyl-2(*S*)-sulfanylbutyramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahydropyrido[2,1-*a*][2]-benzazepin-4-carboxylic); AVE-7688 (ilepatril) và hợp chất gốc của nó; BMS-182657 (axit 2-[2-oxo-3(*S*)-[3-phenyl-2(*S*)-sulfanylpropionamido]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl]axetic); CGS-35601 (N-[1-[4-metyl-2(*S*)-sulfanylpentanamido]xyclopentylcarbonyl]-L-tryptophan); fasidotril; fasidotrilat; enalaprilat; ER-32935 (axit (3*R*, 6*S*, 9*aR*)-6-[3(*S*)-metyl-2(*S*)-sulfanylpentanamido]-5-oxoperhydrothiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxylic); gempatrilat; MDL-101264 (axit (4*S*, 7*S*, 12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-morpholinoaxetylthio)-3-phenylpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahydropyrido[2,1-*a*][2]benzazepin-4-carboxylic); MDL-101287 (axit [4*S*-[4*α*, 7*α*(*R**), 12*bβ*]]-7-[2-(carboxymetyl)-3-phenylpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahydropyrido[2,1-*a*][2]benzazepin-4-carboxylic); omapatrilat; RB-105 (N-[2(*S*)-(mercaptometyl)-3(*R*)-phenylbutyl]-L-alanin); sampatrilat; SA-898 ((2*R*, 4*R*)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropionyl)thiazolidin-4-ylcarbonyl]-L-phenylalanin); Sch-50690 (N-[1(*S*)-carboxy-2-[N2-(metansulfonyl)-L-lysylamino]etyl]-L-valyl-L-tyrosin); và hỗn hợp của chúng, cũng có thể được bao gồm. Theo một phương án cụ thể, chất

ức chế ACE/NEP được chọn từ: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilat, omapatrilat, sampatrilat, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất hoạt hóa hoặc chất kích thích enzym chuyển hóa angiotensin 2 (ACE2).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với vaccin angiotensin-II, ví dụ về vaccin này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ATR12181 và CYT006-AngQb.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống đông, ví dụ tiêu biểu về chất chống đông này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: coumarin như warfarin; heparin; và chất ức chế trực tiếp thrombin như argatroban, bivalirudin, dabigatran, và lepirudin.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống đái tháo đường. Chất chống đái tháo đường tiêu biểu bao gồm được chất tiêm được cũng như là được chất hữu hiệu dùng qua đường miệng, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về được chất tiêm được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, insulin và dẫn xuất insulin. Ví dụ về được chất hữu hiệu dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: điguanua như metformin; chất đối kháng glucagon; chất ức chế α -glucosidaza như acarboza và miglitol; chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (chất ức chế DPP-IV) như alogliptin, denagliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, và vildagliptin; meglitinit như repaglinin; oxadiazolidindion; sulfonilure như chlorpropamid, glimepirit, glipizit, glyburit, và tolazamid; thiazolidindion như pioglitazon và rosiglitazon; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống tiêu chảy. Chất chống tiêu chảy tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch tái hydrat hóa dùng qua đường miệng (oral rehydration solution-ORS), loperamid, diphenoxylat, và bismuth subsalicylat.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết

hợp với chất chống tăng nhãn áp. Chất chống tăng nhãn áp tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất chủ vận tiết adrenalin α như brimonidin; chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 ; chất phong bế β_1 khu trú như betaxolol, levobunolol, và timolol; chất ức chế cacbonic anhydrase như axetazolamit, brinzolamit, hoặc dorzolamit; chất chủ vận cholinergic như xevimelin và DMXB-anabasein; hợp chất epinephrin; chất co đồng tử như pilocarpin; và chất tương tự prostaglandin.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống lipid. Chất chống lipid tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất ức chế protein vận chuyển este cholesteryl (CETP) như anacetrapib, dalcetrapib, và torcetrapib; statin như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin và simvastatin; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống huyết khối. Chất chống huyết khối tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: aspirin; chất chống tiểu cầu như clopidogrel, prasugrel, và ticlopidin; heparin, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể AT_1 , cũng được biết đến là chất phong bế thụ thể angiotensin II typ 1 (ARB). ARB tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abitesartan, azilsartan (ví dụ, azilsartan medoxomil), benzylosartan, candesartan, candesartan xilexetil, elisartan, embusartan, enoltasartan, eprosartan, EXP3174, fonsartan, forasartan, glyxylosartan, irbesartan, isoteolin, losartan, medoximil, milfasartan, olmesartan (ví dụ, olmesartan medoxomil), opomisartan, prazosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, ARB được chọn từ azilsartan medoxomil, candesartan xilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, và hỗn hợp của chúng. Muối và/hoặc tiền dược chất được lấy làm ví dụ bao gồm candesartan xilexetil,

eprosartan mesylat, muối losartan kali, và olmesartan medoxomil. Thông thường, ARB được sử dụng với lượng đủ để cung cấp lượng 4-600mg mỗi liều, trong đó liều dùng hằng ngày được lấy làm ví dụ nằm trong khoảng từ 20 đến 320mg mỗi ngày.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất tác kép, như chất ức chế chất đối kháng thụ thể AT_1 /chất ức chế neprilysin (ARB/NEP), ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong công bố đơn Mỹ số 2008/0269305 và 2009/0023228, cả hai đơn này đều của Allegretti và các đồng tác giả, được nộp ngày 23/4/2008, như hợp chất axit 4'-{2-etoxy-4-etyl-5-[(S)-2-mercapto-4-methylpentanoylamino)-methyl]imidazol-1-ylmethyl}-3'-flobiphenyl-2-carboxylic.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất phong bế thụ thể angiotensin đa chức năng như được mô tả trong tài liệu Kurtz & Klein (2009) *Hypertension Research* 32:826-834.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể bradykinin, ví dụ, icatibant (HOE-140). Được cho rằng liệu pháp kết hợp này có thể có ưu điểm ngăn ngừa phù mạch hoặc các hậu quả không mong muốn khác của lượng bradykinin tăng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất phong bế kênh canxi. Chất phong bế kênh canxi tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amlodipin, anipamil, aranipin, barnidipin, benxycan, benidipin, bepridil, clentiazem, xilnidipin, xinnarizin, diltiazem, efonidipin, elgodipin, etafenon, felodipin, fendilin, flunarizin, gallopamil, isradipin, laxitipin, lercanidipin, lidoflazin, lomerizin, manidipin, mibefradil, nicardipin, nifedipin, niguldipin, niludipin, nilvadipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, nivaldipin, perhexilin, prenylamin, ryosidin, semotiadil, terodilin, tiapamil, verapamil, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, chất phong bế kênh canxi được chọn từ amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, isradipin, laxitipin, nicardipin, nifedipin, niguldipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin,

ryosidin, verapamil, và hỗn hợp của chúng. Thông thường, chất phong bế kênh canxi được sử dụng với lượng đủ để cung cấp 2-500mg mỗi liều.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế chymaza, như TPC-806 và 2-(5-formylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-N-[[3,4-dioxo-1-phenyl-7-(2-pyridyloxy)}-2-heptyl]axetamit (NK3201).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất lợi tiểu. Chất lợi tiểu tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất ức chế cacbonic anhydrase như axetazolamit và diclorphenamit; chất lợi tiểu quai, mà bao gồm dẫn xuất sulfonamit như axetazolamit, ambusit, azosernit, bumetanit, butazolamit, chloraminophenamit, clofenamit, clopamit, clorexolon, disulfamit, ethoxolamit, furosemit, mefrusit, methazolamit, piretanit, torsemit, tripamit, và xipamit, cũng như là chất lợi tiểu không sulfonamit như axit ethacrynic và các hợp chất axit phenoxyaxetic khác như axit tienilic, indacrinon và quincabat; chất lợi tiểu thẩm thấu như manitol; chất lợi tiểu giữ kali, mà bao gồm chất đối kháng aldosteron như spironolacton, và chất ức chế kênh Na^+ như amilorit và triamteren; thiazit và chất lợi tiểu giống thiazit như althiazit, bendroflumethiazit, benzylhydroclothiazit, benzthiazit, buthiazit, chlorthalidon, clothiazit, xyclopenthiazit, xyclothiazit, epithiazit, ethiazit, fenquizon, flumethiazit, hydroclothiazit, hydroflumethiazit, indapamit, metylclothiazit, meticran, metolazon, paraflutizit, polythiazit, quinethazon, teclothiazit, và triclomethiazit; và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, chất lợi tiểu được chọn từ amilorit, bumetanit, clothiazit, chlorthalidon, dichlorphenamit, axit ethacrynic, furosemit, hydroclothiazit, hydroflumethiazit, indapamit, metylclothiazit, metolazon, torsemit, triamteren, và hỗn hợp của chúng. Chất lợi tiểu được sử dụng với lượng đủ để cung cấp 5-50mg mỗi ngày, thông thường hơn là 6-25mg mỗi ngày, với liều dùng phổ biến là 6,25mg, 12,5mg hoặc 25mg mỗi ngày.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế

enzym chuyển hóa endothelin (endothelin converting enzyme-ECE), ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phosphoramidon, CGS 26303, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể endothelin. Chất đối kháng thụ thể endothelin tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất đối kháng thụ thể endothelin chọn lọc mà tác động đến các thụ thể endothelin A, như avosentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, clazosentan, darusentan, sitaxentan, và zibotentan; và chất đối kháng thụ thể endothelin kép mà tác động đến cả thụ thể endothelin A và B, như bosentan, macitentan, tezosentan).

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế HMG-CoA reductaza, mà cũng được biết đến là statin. Statin tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin và simvastatin.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế tái hấp thu monoamin, ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, chất ức chế tái hấp thu norepinephrin như atomoxetin, bupropion và chất chuyển hóa bupropion hydroxybupropion, maprotilin, reboxetin, và viloxazin; chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI) như xitalopram và chất chuyển hóa xitalopram desmetylxitalopram, dapoxetine, esxitalopram (ví dụ, esxitalopram oxalat), fluoxetine và chất chuyển hóa fluoxetine desmetyl norfluoxetine, fluvoxamin (ví dụ, fluvoxamin maleat), paroxetine, sertraline và chất chuyển hóa sertraline demetylsertaline; chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRI) như bixifadin, duloxetine, milnacipran, nefazodon, và venlafaxin; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất giãn cơ, ví dụ về chất giãn cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: carisoprodol, chlorzoxazon, cyclobenzaprin, diflunisal, metaxalon, methocarbamol, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu hoặc chất tương tự, ví dụ về nhóm này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: carperitit, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritit, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitit, cenderitit, và hợp chất được mô tả trong tài liệu Ogawa et al (2004) *J. Biol. Chem.* 279:28625-31. Các hợp chất này cũng được dùng để chỉ là chất chủ vận thụ thể peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu A (natriuretic peptide receptor-A-NPR-A). Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể thanh thải peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu (NPR-C) như SC-46542, cANF (4-23), và AP-811 (Veale (2000) *Bioorg Med Chem Lett* 10:1949-52). Ví dụ, AP-811 có tác dụng hiệp đồng nếu được kết hợp với chất ức chế NEP, thiorphan (Wegner (1995) *Clin. Exper. Hypert.* 17:861-876).

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế neprilysin (NEP). Chất ức chế NEP tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: AHU-377; candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (este (+)-N-[2(R)-(axetylthiometyl)-3-phenylpropionyl]glyxin benzyl); CGS-24128 (axit 3-[3-(biphenyl-4-yl)-2-(phosphonometylamino)propionamido]propionic); CGS-24592 (axit (S)-3-[3-(biphenyl-4-yl)-2-(phosphonometylamino)propionamido]propionic); CGS-25155 (este N-[9(R)-(axetylthiometyl)-10-oxo-1-azaxyclodecan-2(S)-ylcacbonyl]-4(R)-hydroxy-L-proline benzyl); các dẫn xuất của axit 3-(1-carbamoylxyclohexyl)propionic được mô tả trong WO 2006/027680 của Hepworth và các đồng tác giả (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-benzyl-3-(N-hydroxycarbamoyl)propionyl-L-isoleuxyl-L-leuxin); ecadotril; phosphoramidon; retrothiorphan; RU-42827 (2-(mercaptometyl)-N-(4-pyridinyl)benzenpropionamit); RU-44004 (N-(4-morpholinyl)-3-phenyl-2-(sulfanylmetyl)propionamit); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxy-2-phenyletyl)-L-phenylalanyl]-β-alanin) và tiền dược chất của nó SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy]cacbonyl]-2-phenyletyl]-L-phenylalanyl]-β-alanin); sialorphin; SCH-42495 (este N-[2(S)-

(axetylsulfanylmetyl)-3-(2-metylphenyl)propionyl]-L-methionin etyl); spinorphin; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]leuxin); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]- β -alanin); SQ-29072 (axit 7-[[2-(mercaptometyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]heptanoic); thiorphan và tiền dược chất của nó racecadotril; UK-69578 (cis-4-[[[1-[2-carboxy-3-(2-metoxymetoxi)propyl]xyclopentyl]cacbonyl]amino] xyclohexaneaxit carboxylic); UK-447,841 (axit 2-{1-[3-(4-clophenyl)propylcarbamoil]-xyclopentylmetyl}-4-metoxymetoxi); UK-505,749 (axit (*R*)-2-metyl-3-{1-[3-(2-metylbenzothiazol-6-yl)propylcarbamoil]xyclopentyl}propionic); axit 5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxymetoxipropionylamino)-2-metylpentanoic và este etyl của axit 5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxymetoxipropionylamino)-2-metylpentanoic (WO 2007/056546); daglutril [axit (3*S*,2'*R*)-3-{1-[2'-(etoxycacbonyl)-4'-phenylbutyl]-xyclopentan-1-cacbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-1-axetic] được mô tả trong tài liệu WO 2007/106708 của Khder và các đồng tác giả (Novartis AG); và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, chất ức chế NEP được chọn từ AHU-377, candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, phosphoramidon, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, thiorphan, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, chất ức chế NEP là hợp chất như daglutril hoặc CGS-26303 (axit [N-[2-(biphenyl-4-yl)-1(*S*)-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]amino]metylphosphonic), mà cả hai đều có hoạt tính giống như chất ức chế enzym chuyển hóa endothelin (ECE) và chất ức chế NEP. Các hợp chất ECE/NEP tác dụng kép khác cũng có thể được sử dụng. Chất ức chế NEP được sử dụng với lượng đủ để cung cấp 20-800mg mỗi ngày, thông thường liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 50-700mg mỗi ngày, thông thường hơn nữa là 100-600 hoặc 100-300mg mỗi ngày.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất cho nitơ oxit, ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nicorandil; nitrat hữu cơ như pentaerythritol tetranitrat; và sydnonimin như linsidomin và molsidomin.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết

hợp với chất chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory agent-NSAID). NSAID tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: axemetaxin, axit axetyl salicylic, alclofenac, alminoprofen, amfenac, amipriloza, amoxiprin, anirolac, apazon, azapropazon, benorilat, benoxaprofen, bezpiperylon, broperamol, axit bucloxic, carprofen, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalon, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, axit fenclozic, fenoprofen, fentiazac, feprazon, axit flufenamic, flufenisal, fluprofen, flurbiprofen, furofenac, ibufenac, ibuprofen, indomethaxin, indoprofen, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamat, axit meclofenamic, axit mefenamic, meloxicam, mesalamin, mioprofen, mofebutazon, nabumeton, naproxen, axit niflumic, oxaprozin, oxpinac, oxyphenbutazon, phenylbutazon, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, salsalat, sudoxicam, sulfasalazin, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiopinac, axit tiaprofenic, tioxaprofen, axit tolfenamic, tolmetin, triflumidate, zidometacin, zomepirac, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, NSAID được chọn từ etodolac, flurbiprofen, ibuprofen, indomethaxin, ketoprofen, ketorolac, meloxicam, naproxen, oxaprozin, piroxicam, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể N-metyl D-aspartat (NMDA), ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, bao gồm amantadin, dextromethorphan, dextropropoxyphen, ketamin, ketobemidon, memantin, methadon, và v.v..

Cũng theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận thụ thể opioit (cũng được dùng để chỉ chất làm giảm đau opioit). Chất chủ vận thụ thể opioit tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: buprenorphin, butorphanol, codein, dihydrocodein, fentanyl, hydrocodon, hydromorphon, levallorphan, levorphanol, meperidin, methadon, morphin, nalbuphin, nalmefen, nalorphin, naloxon, naltrexon, nalorphin, oxycodon, oxymorphon, pentazoxin, propoxyphen, tramadol, và hỗn hợp của chúng. Theo

các phương án nhất định, chất chủ vận thụ thể opioit được chọn từ codein, dihydrocodein, hydrocodon, hydromorphon, morphin, oxycodon, oxymorphon, tramadol, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế phosphodiesteraza (PDE), cụ thể là chất ức chế PDE-V. Chất ức chế PDE-V tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio®), tadalafil (Adcirca®), vardenafil (Levitra®), và udenafil.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất tương tự prostaglandin (cũng được dùng để chỉ là prostanoit hoặc chất tương tự prostacyclin). Chất tương tự prostaglandin tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, beraprost natri, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost, và treprostinil, trong đó bimatoprost, latanoprost, và tafluprost đặc biệt được ưu tiên.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận thụ thể prostaglandin, ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bimatoprost, latanoprost, travoprost, và v.v..

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế renin, ví dụ về chất ức chế renin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aliskiren, enalkiren, remikiren, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI). SSRI tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: xitalopram và chất chuyển hóa xitalopram desmethylxitalopram, dapoxetine, esxitalopram (ví dụ, escitalopram oxalat), fluoxetine và chất chuyển hóa fluoxetine desmethyl norfluoxetine, fluvoxamin (ví dụ, fluvoxamin maleat), paroxetine, sertraline và chất chuyển hóa sertraline demethylsertraline, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với

chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1D} serotonin, ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, triptan như almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan rizatriptan, sumatriptan, và zolmitriptan.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất phong bế kênh natri, ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, carbamazepin, fosphenytoin, lamotriginin, lidocain, mexiletin, oxcarbazepin, phenytoin, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất hoạt hóa hoặc chất kích thích guanylat xyclaza hòa tan, ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ataciguat, riociguat, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chống trầm cảm ba vòng (tricyclic antidepressant-TCA), ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, amitriptylin, amitriptylinoxit, butriptylin, clomipramin, demexiptilin, desipramin, dibenzepin, dimetacrin, dosulepin, doxepin, imipramin, imipraminoxit, lofepramin, melitraxen, metapramin, nitroxazepin, nortriptylin, noxiptilin, pipofezin, propizepin, protriptylin, quinupramin, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng thụ thể vasopressin, ví dụ về nhóm này bao gồm, bằng cách minh họa và không làm giới hạn, conivaptan và tolvaptan.

Các chất điều trị thứ hai được kết hợp cũng có thể là hữu dụng trong liệu pháp kết hợp khác với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất lợi tiểu và ARB, hoặc chất phong bế kênh canxi và ARB, hoặc chất lợi tiểu và chất ức chế ACE, hoặc chất phong bế kênh canxi và statin. Các ví dụ cụ thể bao gồm, hỗn hợp chứa chất ức chế ACE enalapril (ở dạng muối maleat) và chất lợi tiểu hydroclothiazit, mà được bán dưới thương hiệu Vaseretic®, hoặc hỗn hợp chứa chất phong bế kênh canxi amlodipin (ở dạng muối besylat) và ARB olmesartan (ở dạng tiền dược chất medoxomil), hoặc hỗn hợp chứa chất phong bế kênh canxi và statin, tất cả có thể được sử dụng với hợp

chất theo sáng chế. Các chất điều trị khác như chất chủ vận thụ thể tiết adrenalin α_2 và chất đối kháng thụ thể vasopressin cũng có thể hữu dụng trong liệu pháp kết hợp. Chất chủ vận thụ thể tiết adrenalin α_2 được lấy làm ví dụ bao gồm clonidin, dexmedetomidin, và guanfaxin.

Các chế phẩm dưới đây minh họa cho được phẩm tiêu biểu theo sáng chế.

Viên nang gelatin cứng được lấy làm ví dụ dùng qua đường miệng

Hợp chất theo sáng chế (50g), 440g lactoza đã sấy phun và 10g magie stearat được trộn kỹ. Sau đó, hỗn hợp thu được được nạp vào nang gelatin cứng (500mg hỗn hợp mỗi viên nang). Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (20mg) được trộn kỹ với tinh bột (89mg), xenluloza vi tinh thể (89mg) và magie stearat (2mg). Sau đó, hỗn hợp được cho đi qua rây Mỹ cỡ 45 và được nạp vào viên nang gelatin cứng (200mg hỗn hợp mỗi viên nang).

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (30g), chất thứ hai (20g), 440g lactoza đã sấy phun và 10g magie stearat được trộn kỹ, và được xử lý như được mô tả trên đây.

Chế phẩm viên nang gelatin được lấy làm ví dụ dùng qua đường miệng

Hợp chất theo sáng chế (100mg) được trộn kỹ với polyoxyetylen sorbitan monooleat (50mg) và bột tinh bột (250mg). Sau đó, hỗn hợp được nạp vào nang gelatin (400mg hỗn hợp mỗi viên nang). Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (70mg) và chất thứ hai (30mg) được trộn kỹ với polyoxyetylen sorbitan monooleat (50mg) và bột tinh bột (250mg), và hỗn hợp phản ứng được nạp vào nang gelatin (400mg hỗn hợp mỗi viên nang).

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (40mg) được trộn kỹ với xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 103; 259,2mg) và magie stearat (0,8mg). Sau đó, hỗn hợp được nạp vào nang gelatin (cỡ số 1, màu trắng, mờ) (300mg hỗn hợp mỗi viên nang).

Chế phẩm viên nén được lấy làm ví dụ dùng qua đường miệng

Hợp chất theo sáng chế (10mg), tinh bột (45mg) và xenluloza vi tinh thể

(35mg) được đi qua rây Mỹ cỡ số 20 và được trộn kỹ. Cốm tạo thành được sấy ở nhiệt độ 50-60°C và được cho đi qua rây Mỹ cỡ số 16. Dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon (4mg ở dạng dung dịch 10% trong nước vô trùng) được trộn với natri carboxymetyl tinh bột (4,5mg), magie stearat (0,5mg), và bột talc (1mg), và sau đó, hỗn hợp này được cho đi qua rây Mỹ cỡ số 16. Sau đó, natri carboxymetyl tinh bột, magie stearat và bột talc được bổ sung vào cốm. Sau khi trộn, hỗn hợp được nén trên máy nén để thu được viên nén có trọng lượng 100mg.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (250mg) được trộn kỹ với xenluloza vi tinh thể (400mg), silicon đioxit bốc khói (10mg), và axit stearic (5mg). Sau đó, hỗn hợp được nén thành viên nén (665mg hỗn hợp mỗi viên nén).

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (400mg) được trộn kỹ với tinh bột ngô (50mg), croscarmelloza natri (25mg), lactoza (120mg), và magie stearat (5mg). Sau đó, hỗn hợp được nén thành viên nén một khía (600mg hỗn hợp mỗi viên nén).

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (100mg) được trộn kỹ với tinh bột ngô (100mg) và dung dịch nước chứa gelatin (20mg). Hỗn hợp được sấy và được nghiền thành bột mịn. Sau đó, xenluloza vi tinh thể (50mg) và magie stearat (5mg) được trộn với chế phẩm gelatin, được tạo hạt và hỗn hợp thu được được nén để tạo thành viên nén (100mg hợp chất theo sáng chế mỗi viên nén).

Chế phẩm hỗn dịch được lấy làm ví dụ để dùng qua đường miệng

Các thành phần sau được trộn để tạo thành hỗn dịch chứa 100mg hợp chất theo sáng chế mỗi 10ml hỗn dịch:

Thành phần	Lượng
Hợp chất theo sáng chế	1,0g
Axit fumaric	0,5g
Natri clorua	2,0g

Thành phần	Lượng
Metyl paraben	0,15g
Propyl paraben	0,05g
Đường tạo hạt	25,5g
Sorbitol (dung dịch 70%)	12,85g
Veegum [®] K (magie nhôm silicat)	1,0g
Chất điều vị	0,035mL
Chất tạo màu	0,5mg
Nước cất	Vừa đủ đến 100ml

Chế phẩm dạng lỏng được lấy làm ví dụ để dùng qua đường miệng

Chế phẩm dạng lỏng thích hợp là chế phẩm có dung dịch đệm được dựa trên axit carboxylic như các dung dịch đệm xitrat, lactat và maleat. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế (mà có thể được trộn trước với DMSO) được trộn với dung dịch đệm amoni xitrat 100mM và độ pH được điều chỉnh đến pH=5, hoặc được trộn với dung dịch axit xitric 100mM và độ pH được điều chỉnh đến pH=2. Các dung dịch này cũng có thể chứa tá dược hòa tan như xyclodextrin, ví dụ dung dịch này có thể chứa hydroxypropyl- β -cyclodextrin với lượng 10% trọng lượng.

Các chế phẩm thích hợp khác chứa dung dịch NaHCO_3 5%, cùng với hoặc không cùng với xyclodextrin.

Chế phẩm tiêm được lấy làm ví dụ để dùng bằng cách tiêm

Hợp chất theo sáng chế (0,2g) được trộn với dung dịch đệm natri axetat 0,4M (2,0ml). pH của dung dịch thu được được điều chỉnh đến pH=4 bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 0,5N hoặc dung dịch nước natri hydroxit 0,5N, nếu cần, và sau đó bổ sung nước với lượng đủ để tiêm để thu được tổng thể tích 20mL. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua màng lọc vô trùng (có kích thước lỗ lọc bằng 0,22micron) để thu được dung dịch vô trùng thích hợp để dùng bằng

cách tiêm.

Chế phẩm được lấy làm ví dụ để sử dụng bằng cách xông hít

Hợp chất theo sáng chế (0,2mg) được micron hóa và sau đó được trộn với lactoza (25mg). Sau đó, hỗn hợp đã trộn này được nạp vào hộp xông hít. Lượng trong hộp được sử dụng nhờ máy xông hít bột khô chẳng hạn.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế đã micron hóa (10g) được phân tán trong dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan lexithin (0,2g) trong nước khử khoáng (200ml). Dung dịch thu được được sấy phun và sau đó được micron hóa tạo thành chế phẩm được micron hóa chứa hạt có đường kính hạt trung bình nhỏ hơn $1,5\mu\text{m}$. Sau đó, chế phẩm đã micron được nạp vào ống hít định liều chứa 1,1,1,2-tetrafloetan được nén với lượng đủ để cung cấp từ $10\mu\text{g}$ đến $500\mu\text{g}$ hợp chất theo sáng chế mỗi liều nếu được sử dụng bằng máy xông hít.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế (25mg) được hòa tan trong dung dịch nước muối đẳng trương được đệm xitrat ($\text{pH}=5$) (125ml). Hỗn hợp được khuấy và được gây sóng âm cho đến khi hợp chất được hòa tan. Độ pH của dung dịch được kiểm tra và được điều chỉnh, nếu cần, đến $\text{pH}=5$ bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước NaOH 1N. Dung dịch được sử dụng bằng thiết bị khí dung mà cung cấp từ $10\mu\text{g}$ đến $500\mu\text{g}$ hợp chất theo sáng chế mỗi liều.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình điều chế và ví dụ dưới đây được đề xuất để minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Tuy nhiên, các phương án cụ thể này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các thuật ngữ viết tắt dưới đây có nghĩa sau trừ khi được quy định theo cách khác và các thuật ngữ viết tắt khác được sử dụng ở đây và không được xác định rõ có nghĩa nói chung được chấp nhận:

AcOH

axit axetic

BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl (-C(O)OC(CH ₃) ₃)
(BOC) ₂ O	di- <i>t</i> -butyl dicarbonat
Bn	benzyl
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	diclometan hoặc metylen clorua
DIBAL	diisobutyl nhôm hydrua
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylamino pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
Dnp	2,4-dinitrophenyl
EDC	1-(3-dimetylamino propyl)-3-etylcarbodiimide
Et ₃ N	trietylamin
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetan sulfonic
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
LiHMDS	lithi hexametyl disilazit
Mca	(7-metoxycoumarin-4-yl)axyl
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MTBE	metyl <i>t</i> -butyl ete
NaHMDS	natri hexametyl disilazit

$\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$	1,1-bis(diphenylphosphino) feroxen paladi clorua
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
PE	ete dầu mỏ
SilicaCat [®] DPP-Pd	chất xúc tác diphenylphosphin paladin dựa trên silic oxit (II)
SilicaCat [®] Pd(0)	chất xúc tác paladi (0) dựa trên silic oxit
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

Trừ khi được quy định theo cách khác, tất cả các nguyên liệu, như chất phản ứng, nguyên liệu ban đầu và dung môi, được mua từ các nhà cung cấp trên thị trường (như Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, và nhà cung cấp tương tự) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

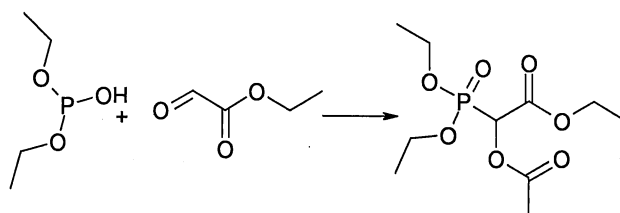
Các phản ứng được chạy trong môi trường khí nitơ, trừ khi được quy định theo cách khác. Quy trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng (TLC), sắc ký lỏng hiệu năng cao phân tích (anal. HPLC), và phép đo phổ khối, chi tiết về các kỹ thuật này được nêu trong các ví dụ cụ thể. Dung môi được sử dụng trong HPLC phân tích là như sau: dung môi A là 98% H_2O /2% MeCN/1,0mL/L TFA; dung môi B là 90% MeCN/10% H_2O /1,0mL/L TFA.

Các phản ứng được tiến hành như được mô tả cụ thể trong mỗi quy trình điều chế ví dụ; thông thường các hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách chiết và các phương pháp tinh chế khác như kết tinh dựa vào nhiệt độ, và kết tinh phụ thuộc dung môi, và kết tủa. Ngoài ra, hỗn hợp phản ứng thường được tinh chế bằng HPLC điều chế, thường sử dụng cột Microsorb C18 và Microsorb BDS và các chất rửa giải thông thường. Quy trình phản ứng thường được đánh giá bằng phép đo phổ khối sắc ký lỏng (LCMS). Việc xác định các chất đồng phân được tiến hành bằng phổ NOE (Nuclear Overhauser Effect-NOE). Việc xác định sản phẩm phản ứng thường được tiến hành bằng phép đo phổ khối và phép đo

phổ $^1\text{H-NMR}$. Đối với phép đo NMR, các mẫu được hòa tan trong dung môi đã đơteri hóa (CD_3OD , CDCl_3 , hoặc $\text{DMSO-}d_6$), và phổ $^1\text{H-NMR}$ được đo bằng công cụ Varian Gemini 2000 (400MHz) trong điều kiện quan sát chuẩn. Việc xác định phổ khối của hợp chất thường được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa phun điện (electrospray ionization method-ESMS) với thiết bị Applied Biosystems (Foster City, CA) kiểu API 150 EX hoặc thiết bị Agilent (Palo Alto, CA) kiểu 1200 LC/MSD.

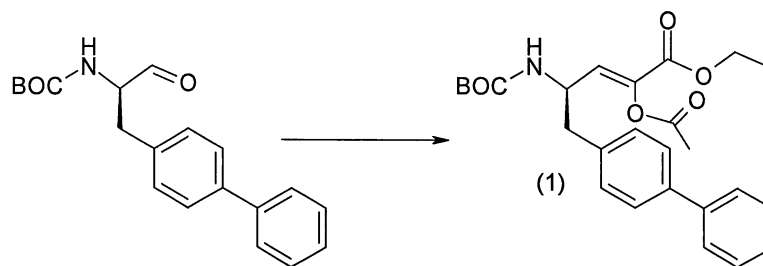
Quy trình điều chế 1

Este etyl của axit axetoxy(dietoxyphosphoryl)axetic

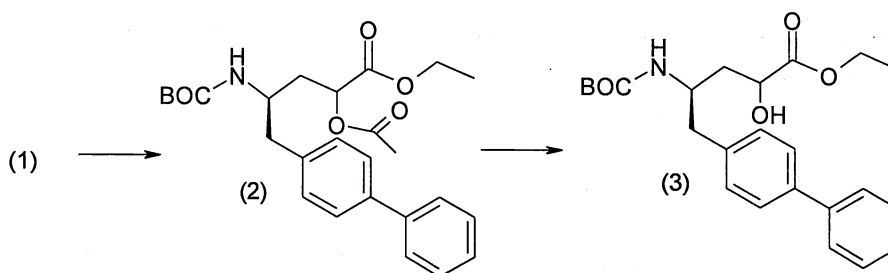


Etyl 2-oxoaxetat (50%) (74g, 724,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt kèm khuấy ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa diethyl hydrogen phosphit (50g, 362,1mmol) trong toluen (100ml), trong môi trường khí nitơ. Et_3N (110g, 1,1mol) được bổ sung nhỏ giọt kèm khuấy ở nhiệt độ 0°C . Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nhỏ giọt axetic anhydrit vào hỗn hợp này (37g, 362,4mmol) kèm khuấy ở nhiệt độ 0°C . Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị pH của dung dịch được điều chỉnh đến 6 bằng HCl 2N. Dung dịch thu được được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 150ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô trong chân không. Cặn được tải lên trên cột silicagel với EtOAc :hexan (1:2~1:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (52g) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Quy trình điều chế 2

Este etyl của axit (*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxypentanoic

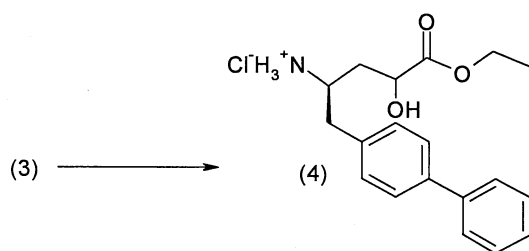
Dung dịch chứa este etyl của axit axetoxy(diethoxyphosphoryl)axetic (15,6g, 55,3mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (đã làm khô) (150ml), trong môi trường khí nitơ, được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . LiHMDS (1M trong THF) (55,3ml) được bổ sung nhỏ giọt kèm khuấy ở nhiệt độ -78°C . Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ đó, dung dịch chứa este *t*-butyl của axit (*R*)-2-biphenyl-4-yl-1-formyletyl)carbamic thô (15,0g, 1,0 đương lượng) trong THF (đã làm khô) (30ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 15 phút. Tiếp tục khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ -78°C trước khi hỗn hợp này được rót vào dung dịch lạnh chứa nước (200ml) và EtOAc (200ml). Lớp hữu cơ được tách nhiều lần và lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được làm bay hơi, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc/hexan=0~1:10) để thu được hợp chất có công thức 1 (10,5g) ở dạng chất rắn màu trắng.



Dung dịch đã khuấy chứa hợp chất có công thức 1 (10,5g, 23,2mmol) trong EtOH (khan) (100ml) được kết hợp với paladi cacbon (1,0g), trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được thổi khí hydro bốn lần và sau đó khí hydro

được sục trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Paladi cacbon được lọc ra, và dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 2 thô (10,0g) ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Hợp chất có công thức 2 (10,0g, 22,0mmol) trong EtOH (khan) (100ml) được kết hợp với kali cacbonat (6,1g, 44,1mmol) và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tải lên trên cột silicagel (EtOAc/hexan=0~1:5) để thu được hợp chất có công thức 3 (6,0g) ở dạng chất rắn màu trắng.

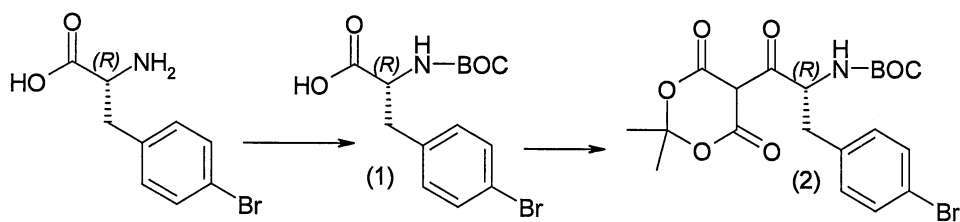


Hợp chất có công thức 3 (6,0g, 14,5mmol) được hòa tan trong DCM (đã làm khô) (120ml), và HCl được sục vào hỗn hợp trong 5~6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kết tủa rắn được tạo thành. Hỗn hợp được cô đến một nửa thể tích sau đó được lọc. Chất rắn được thu gom và được rửa bằng EtOAc lạnh, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,2g) ở dạng muối HCl rắn màu trắng nhạt. LC-MS (ES, m/z): 314 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8,07 (s, 1,9H), 7,96 (s, 1,2H), 7,65-7,69 (m, 4,0H), 7,45-7,50 (m, 2,0H), 7,33-7,39 (m, 3,0H), 6,05-6,07 (m, 0,63H), 5,88-5,90 (m, 0,88H), 4,32-4,38 (m, 0,80H), 4,18-4,31 (m, 0,51H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,75-3,05 (m, 2,8H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 3,3H).

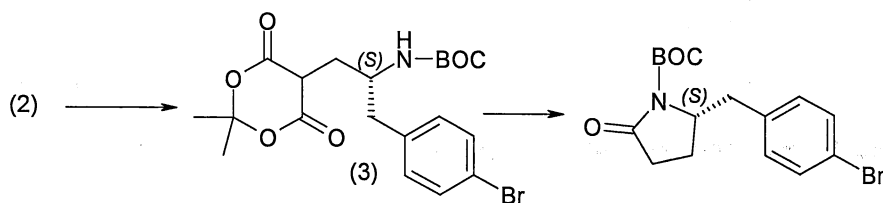
Quy trình điều chế 3

Este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(4-bromobenzyl)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylic



Dung dịch chứa NaOH (16,4g, 0,4mol) trong nước (700ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (*R*)-2-amino-3-(4-bromophenyl)propionic (50g, 0,2mol) (700ml) ở nhiệt độ -5°C . Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa $(\text{BOC})_2\text{O}$ (44,7g, 0,2mol) trong MeCN (100ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi bay hơi MeCN, cặn được pha loãng bằng DCM (800ml) và được axit hóa bằng HCl 1M đến pH=2 ở nhiệt độ -5°C . Dung dịch nước được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (500ml), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được hợp chất có công thức 1 (66,5g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 366 ($\text{M}+\text{Na}$), 709 ($2\text{M}+\text{Na}$).

Dung dịch chứa DCC (47,9g, 232mmol) trong DCM khan (200ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (66,5g, 193 μmol), axit Meldrum (33,4g, 232mmol) và DMAP (37,7g, 309mmol) trong DCM khan (600ml) trong 1 giờ ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 8 giờ, sau đó được làm lạnh qua đêm. Tinh thể dicyclohexylure được tạo ra. Hỗn hợp được lọc, được rửa bằng KHSO_4 5% (5 lần, mỗi lần 200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (200ml), sau đó được làm khô trên MgSO_4 khan trong điều kiện làm lạnh qua đêm. Sau đó, dung dịch được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 2 thô (91g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 492($\text{M}+\text{Na}$), 961($2\text{M}+\text{Na}$).



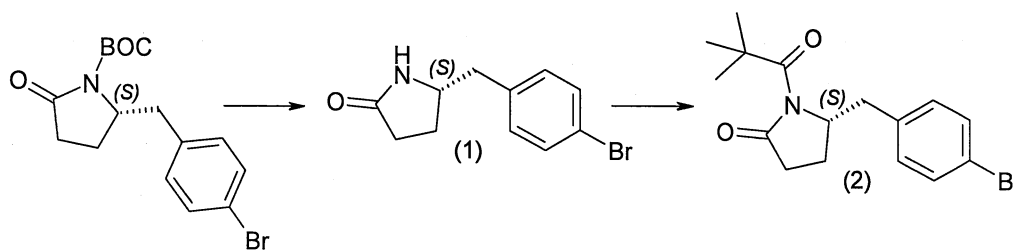
AcOH (127,5g, 2,1mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có

công thức 2 thô (91g, 193mmol) trong DCM khan (1L) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 30 phút, sau đó NaBH_4 (18,3g, 483mmol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Sau khi khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ -5°C , dung dịch nước NaCl bão hòa (500ml) được bổ sung. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 300ml) và nước (2 lần, mỗi lần 300ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et_2O để thu được hợp chất có công thức 3 (68g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 478 ($\text{M}+\text{Na}$), 933 ($2\text{M}+\text{Na}$).

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (68g, 149mmol) trong toluen khan (500ml) được hồi lưu trong môi trường khí nitơ trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được tinh chế bằng sắc ký (hexan: EtOAc =10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38g) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 376 ($\text{M}+\text{Na}$), 729 ($2\text{M}+\text{Na}$).

Quy trình điều chế 4

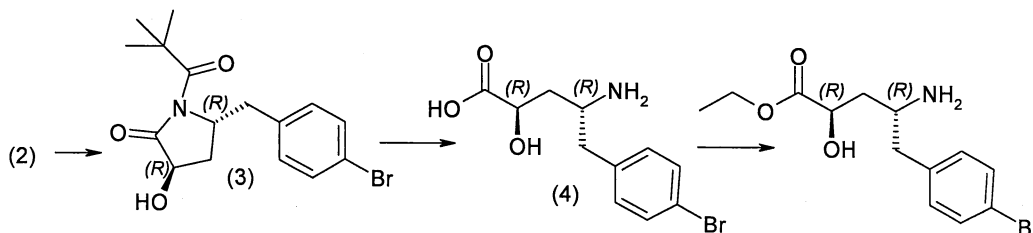
Este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(4-bromophenyl)-2-hydroxypentanoic



TFA (20mL, 0,27mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(4-bromobenzyl)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylic (38g, 107mmol) trong DCM khan (250ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được pha loãng bằng EtOAc (300ml) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (3 lần, mỗi lần 200ml), nước (200ml), dung dịch nước NaCl bão hòa (250ml), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được hợp chất có công thức 1 thô (24g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 254

[M+H].

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (24g, 94mmol) trong THF khan (200ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa NaH (8,6g, 250mmol) trong THF khan (200ml) trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, pivaloyl clorua (18g, 150mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (300ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=25:1) để thu được hợp chất có công thức 2 (18g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 360 (M+Na).



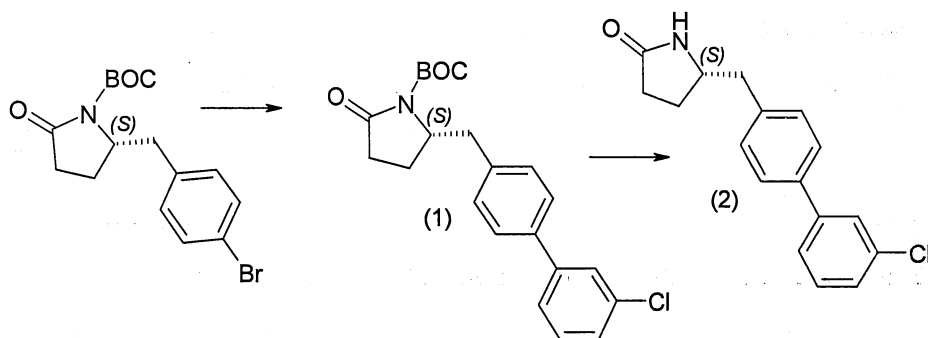
NaHMDS (47,7mL, 96mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (18g, 53mmol) trong THF khan (250ml) trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 90 phút, dung dịch chứa (+)-(8,8-diclocamphorylsulfonyl)-oxaziridin (31,6g, 106mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (400ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=15:1) để thu được hợp chất có công thức 3 (8,9g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 376 (M+Na).

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (8,9g, 25mmol) trong HCl đậm đặc (81mL, 81mmol) được đun ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et₂O để thu được hợp chất có công thức 4 (7g) ở dạng muối HCl rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 323 (M+ H).

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (7g, 22mmol) trong EtOH (10ml) được kết hợp với HCl 8M trong EtOH (120mL, 960mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ, sau đó được cô. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et₂O để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6g) ở dạng muối HCl rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 352 (M+ H).

Quy trình điều chế 5

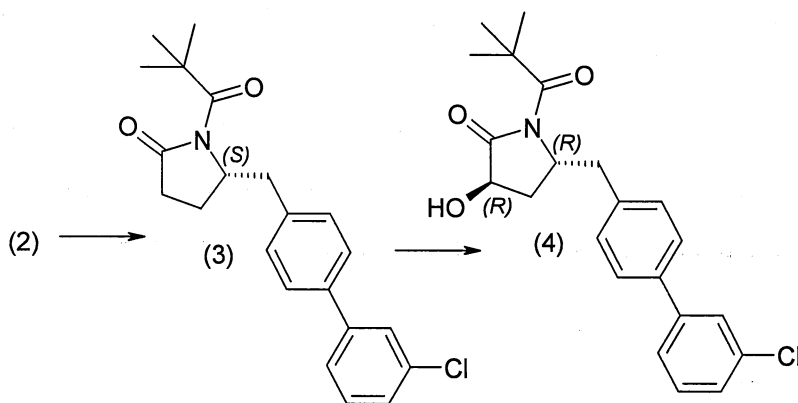
(3R,5R)-5-(3'-clobiphenyl-4-ylmetyl)-1-(2,2-dimetylpropionyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on



Axit 3-clophenylboronic (8g, 51mmol) và Pd(dppf)₂Cl₂ (3,1g, 4,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(4-bromobenzyl)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylic (15g, 43mmol) trong 1,4-dioxan (600ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa K₂CO₃ (11,7g, 85mmol) trong nước (60ml) được bổ sung. Hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 60°C và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, nước (200ml) được bổ sung và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (400ml), được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh

chế thêm bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc=6:1) để thu được hợp chất có công thức 1 (15g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 408 (M+Na).

TFA (20mL, 270mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (15g, 0,039mol) trong DCM khan (250ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được pha loãng bằng EtOAc (300ml), sau đó được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (3 lần, mỗi lần 200ml), nước (200ml), và dung dịch nước NaCl bão hòa (250ml), sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được hợp chất có công thức 2 thô (11g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 286 [M+H].

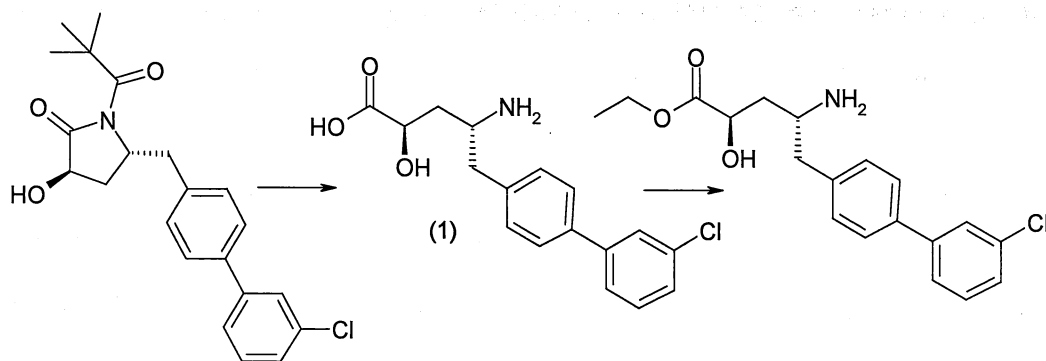


Dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (11g, 39mmol) trong THF khan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa NaH (2,3g, 98mmol) trong THF khan (200ml) trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C , pivaloyl clorua (6g, 51mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (200ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=25:1) để thu được hợp chất có công thức 3 (10,5g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 391 (M+Na).

NaHMDS (29mL, 58mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (10,5g, 29mmol) trong THF khan (120ml) trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 90 phút, dung dịch chứa (+)-(8,8-diclocamphorylsulfonyl)-oxaziridin (15,6g, 52mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (400ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,6g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 408 (M+Na).

Quy trình điều chế 6

Este etyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



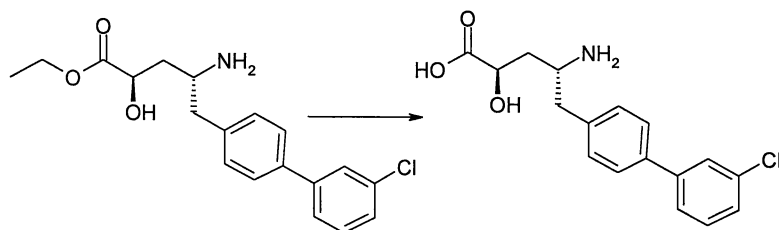
Dung dịch chứa (3R,5R)-5-(3'-clobiphenyl-4-ylmetyl)-1-(2,2-dimetylpropionyl)-3-hydroxypyrrolidin-2-on (9,6g, 25mmol) trong HCl đậm đặc (81mL, 81mmol) được đun ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et_2O để thu được hợp chất có công thức 1 (5,7g) ở dạng muối HCl rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 320 (M+ H).

HCl 8M trong EtOH (120mL, 960mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (5,7g, 18mmol) trong EtOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Sau khi cô, sản

phẩm thô được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et₂O để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1g) ở dạng muối HCl rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 348 (M+ H).

Quy trình điều chế 7

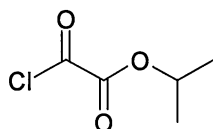
Axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



Dung dịch HCl 1M (2,0mmol) được bổ sung vào este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (150,0mg, 431μmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không trong 3 giờ và cặn được tinh chế bằng pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (117mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình điều chế 8

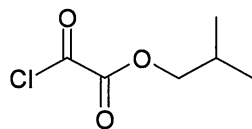
Este isopropyl của axit clo-oxo-axetic



Isopropanol (158μL, 2,1mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong 5 phút vào oxalyl clorua (350μL, 4,14μmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Oxalyl clorua dư được loại bỏ bằng cách bay hơi quay (40°C, 50mmHg) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế 9

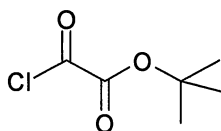
Este isobutyl của axit clo-oxo-axetic



Isobutanol (191 μ L, 2,1mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong 5 phút vào oxalyl clorua (350 μ L, 4,14 μ mol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Oxalyl clorua dư được loại bỏ bằng cách bay hơi quay (40°C, 40mmHg) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế 10

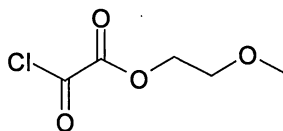
t-Butyl oxalyl clorua



Oxalyl clorua (274 μ L, 3,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa rượu *t*-butylic (289 μ l, 3,0mmol) trong ete (2,0mL, 19,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng trong không màu. Dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua xấp xỉ 1M được điều chế bằng cách hòa tan chất lỏng trong không màu thu được trong DCM (~3,0ml).

Quy trình điều chế 11

Este 2-metoxyetyl của axit clo-oxo-axetic

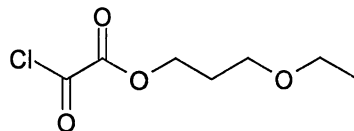


Dung dịch chứa 2-metoxyetanol (295mg, 3,9mmol) trong DCM (tổng thể tích: 0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,5mL, 5,8mmol) trong DCM (tổng thể tích 1,0ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn thu được được hòa tan trong DCM (3,9ml) để thu được dung dịch 1,0M

trong DCM.

Quy trình điều chế 12

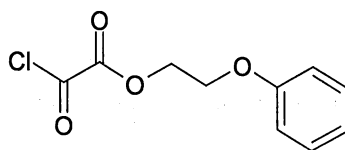
Este 3-etoxypropyl của axit clo-oxo-axetic



Dung dịch chứa 3-etoxypropan-1-ol (404mg, 3,9mmol) trong DCM (tổng thể tích: 0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,5mL, 5,8mmol) trong DCM (tổng thể tích 1,0ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn thu được được hòa tan trong DCM (3,9ml) để thu được dung dịch 1,0M trong DCM.

Quy trình điều chế 13

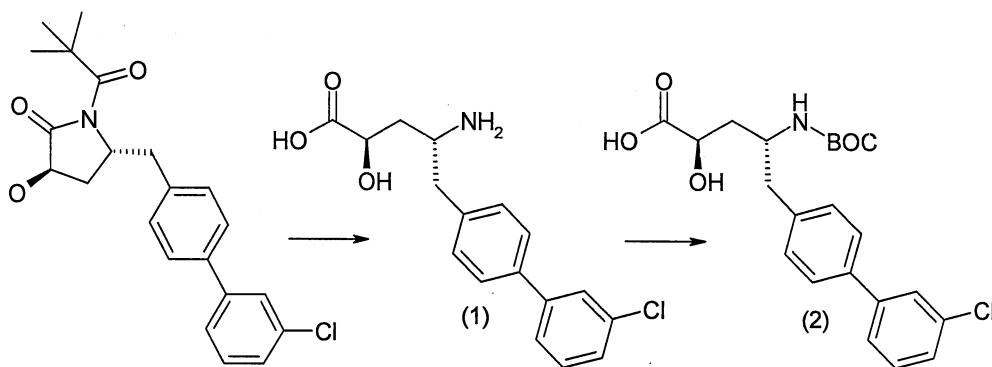
Este 2-phenoxyetyl của axit clo-oxo-axetic



Dung dịch chứa 2-phenoxyetanol (536mg, 3,9mmol) trong DCM (tổng thể tích: 0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,5mL, 5,8mmol) trong DCM (tổng thể tích 1,0ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn thu được được hòa tan trong DCM (3,9ml) để thu được dung dịch 1,0M trong DCM.

Quy trình điều chế 14

Axit (2*R*, 4*R*)-4-*t*-butoxycarbonylamino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic

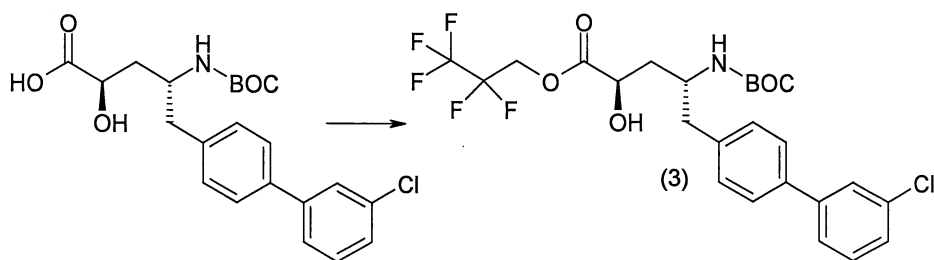


Dung dịch chứa (3*R*,5*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-ylmetyl)-1-(2,2-dimetylpropionyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on (4,5g, 11,7mmol) trong HCl đậm đặc (30ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 1 (4g) ở dạng muối HCl rắn màu trắng. LC-MS: 321 [M+H]⁺.

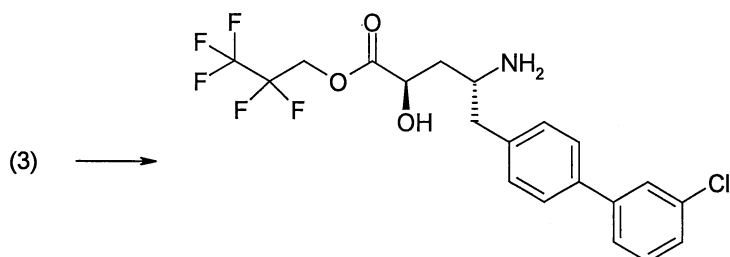
Hợp chất có công thức 1 (4g, 11,3mmol) trong MeCN (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa NaOH (1,8g, 45,2mmol) trong nước (100ml). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Di-*t*-butyldicacbonat (7,17g, 33,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để loại bỏ MeCN, sau đó được pha loãng bằng DCM (300ml), và độ pH được điều chỉnh đến pH=5-6 bằng dung dịch nước HCl 1N. Sau đó lớp hữu cơ được thu gom và cạn được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô và được rửa bằng hexan (150ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 442 [M+Na]⁺.

Quy trình điều chế 15

Este 2,2,3,3,3-pentafloropropyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



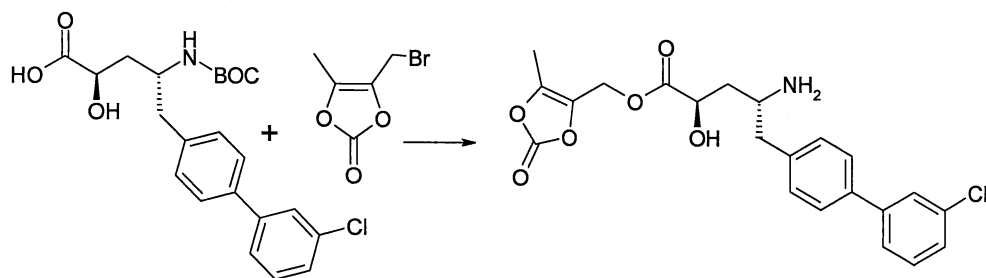
DCC (880mg, 4,3mmol) và DMAP (260mg, 2,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2*R*,4*R*)-4-*t*-butoxycarbonylamino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (0,9g, 6mmol) và 2,2,3,3,3-pentaflopropan-1-ol (450mg, 3mmol) trong DCM (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong EtOAc (100ml) và được rửa bằng nước (30ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (30ml). Lớp hữu cơ được thu gom và được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc=5:1) để thu được hợp chất có công thức 3 (0,4g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 574 [M+Na]⁺.



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (0,4g, 690μmol) trong HCl 1,4M trong dung dịch 1,4-dioxan (15ml) được khuấy qua đêm, và sau đó được cô trong chân không. Cặn được phân tán trong EtOAc (10ml), và kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl rắn màu trắng nhạt (165mg). LC-MS: 452 [M+H]⁺. ¹HNMR: (DMSO-*d*₆) 1,95-1,82 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,92-4,82(m, 2H), 6,35(s, 1H), 7,71-7,38 (m, 8H), 8,09 (s, 3H).

Quy trình điều chế 16

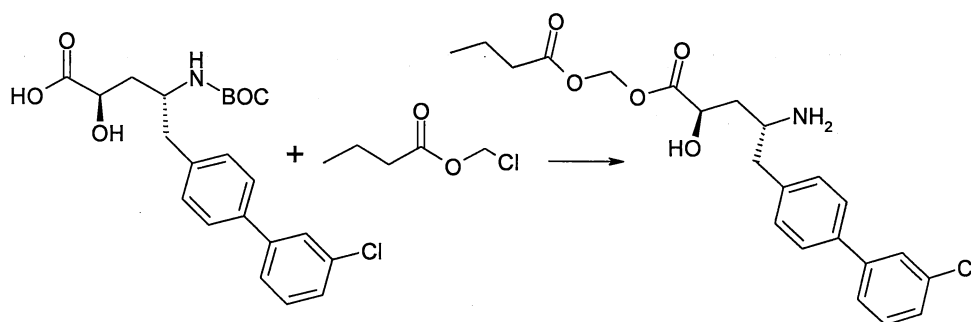
Este 5-metyl-2-oxo[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



Huyền phù chứa axit (2*R*,4*R*)-4-*t*-butoxycarbonylamino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (740mg, 1,8mmol), 4-(bromometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (340mg, 1,8mmol), kali iodua (58mg, 350 μ mol), và K₂CO₃ (486mg, 3,5mmol) trong DMF (20ml) được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (150ml) và được rửa bằng nước (30ml). Lớp hữu cơ được thu gom và được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc=1:1) để thu được chất rắn màu trắng (490mg). LC-MS: 554 [M+23]⁺. Dung dịch chứa chất rắn này (476mg, 890 μ mol) trong HCl 3N trong 1,4-dioxan (20ml) được khuấy qua đêm, và sau đó được cô trong chân không. Cặn được phân tán trong EtOAc (10ml), và kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (290mg). LC-MS: 432 [M+H]⁺. ¹HNMR: (DMSO-*d*₆) 1,92-1,82 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,99 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 5,017 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 4H), 7,71-7,68 (m, 4H), 8,05 (s, 3H).

Quy trình điều chế 17

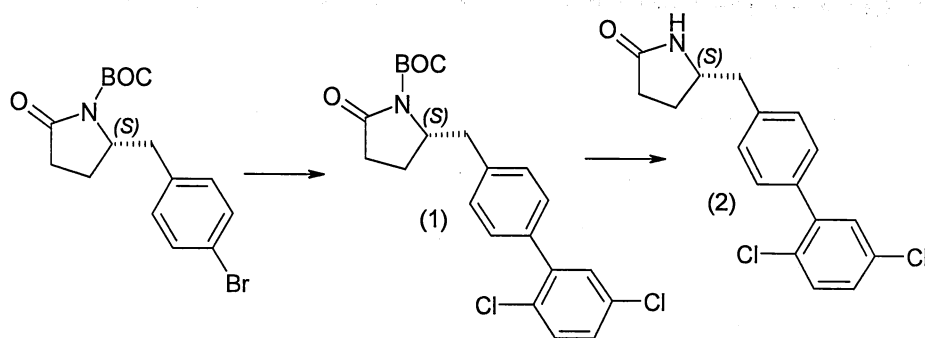
Este butyryloxymetyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



Dung dịch chứa axit (2*R*,4*R*)-4-*t*-butoxycarbonylamino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (900mg, 2,1mmol), clometyl butyrat (350mg, 2,6mmol), natri iodua (481mg, 3,21mmol) và DIPEA (828mg, 6,42mmol) trong DMF (20ml) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (150ml) và được rửa bằng nước (50ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (50ml). Lớp hữu cơ được thu gom và được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc=5:1) để thu được chất rắn màu trắng (240mg). LC-MS: 542 $[M+Na]^+$. Dung dịch chứa chất rắn này (240mg, 460 μ mol) trong HCl 1,4M trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy qua đêm, và sau đó được cô trong chân không. Cặn được phân tán trong EtOAc (10ml), và kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl rắn màu trắng nhạt (140mg). LC-MS: 420 $[M+H]^+$. 1H NMR: (DMSO) 0,85 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 2,30(t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,98 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,33-4,30(m, 1H), 5,74-5,68 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 7,70-7,767 (m, 4H), 8,01 (brs, 3H).

Quy trình điều chế 18

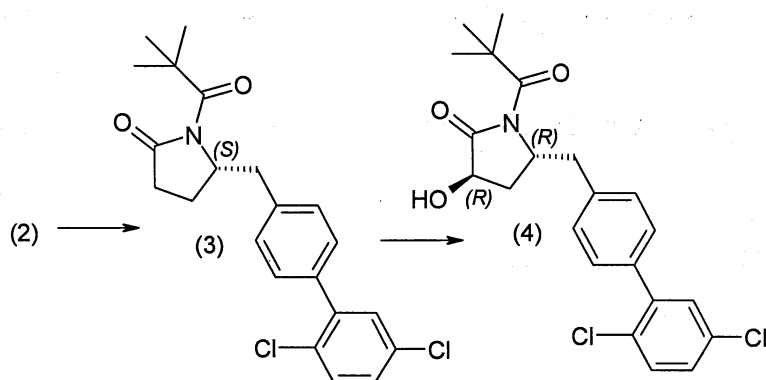
Este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



Axit 2,5-diclophenylboronic (21,7g, 114mmol) và Pd(dppf)₂Cl₂ (3,5g, 4,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(4-bromobenzyl)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylic (33,5g, 95mmol) trong 1,4-dioxan (1,2 L) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa K₂CO₃ (26,1g, 189mmol) trong nước (120ml) được bổ

sung. Hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 60°C và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, nước (400ml) được bổ sung và chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 400ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (500ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc=6:1) để thu được hợp chất có công thức 1 (35,8g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 442 [M+Na].

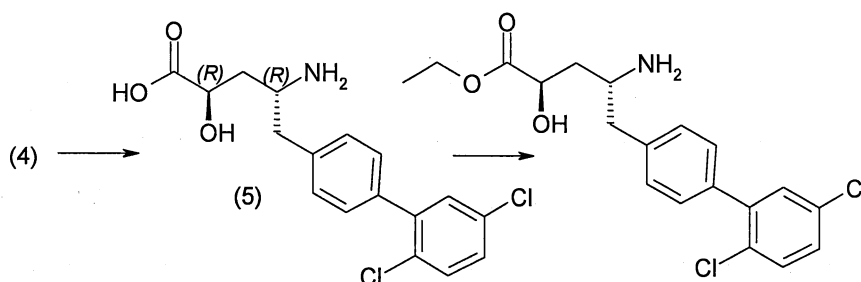
TFA (30mL, 405mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (35,8g, 85mmol) trong DCM khan (300ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được pha loãng bằng EtOAc (500ml), sau đó được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (3 lần, mỗi lần 300ml), nước (200ml), và dung dịch nước NaCl bão hòa (250ml), sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được hợp chất có công thức 2 thô (26g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 320 [M+H].



n-BuLi trong hexan (39mL, 97mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (26g, 81mmol) trong THF khan (500ml) trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nhỏ giọt pivaloyl clorua (12,7g, 105mmol) trong 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (200ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng

dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=25:1) để thu được hợp chất có công thức 3 (33g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 426 $[\text{M}+\text{Na}]$.

NaHMDS (18,6mL, 37mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (10g, 0,025mol) trong THF khan (120ml) trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, dung dịch chứa (+)-(8,8-diclocamphorylsulfonyl)-oxaziridin (11,1g, 37mmol) trong THF (80ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (500ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=15:1) để thu được hợp chất có công thức 4 (4,2g) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 442 $[\text{M}+\text{Na}]$.



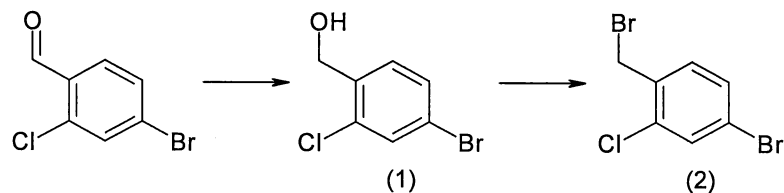
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (4,2g, 10mmol) trong HCl đậm đặc (80mL, 0,96mol) được đun ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et_2O để thu được hợp chất có công thức 5 (3,8g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 354 $[\text{M}+\text{H}]$.

HCl 4M trong EtOH (100mL, 0,4mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (3,8g, 10mmol) trong EtOH (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Sau khi cô, sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng cách rửa bằng Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề

mục (3,3g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 382 [M+ H].

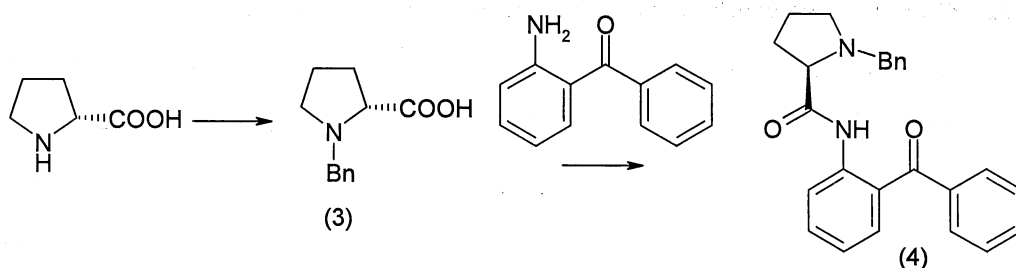
Quy trình điều chế 19

(3R,5R)-5-amino-6-(4-bromo-2-clophenyl)-2-etoxyhex-1-en-3-ol



NaBH₄ (17,3g, 45,6mmol) được bổ sung từng phần vào huyền phù chứa 4-bromo-2-clobenzaldehyt (50g, 22,8mmol) trong MeOH (500ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó dung dịch nước NH₄Cl được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được cô trong chân không. Cặn được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 200ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 1 (48g) ở dạng chất rắn màu trắng.

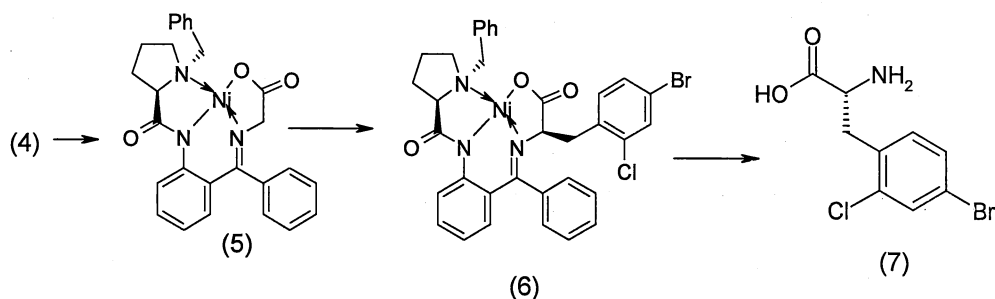
Phosphor tribromua (68,6g, 25,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (46,8g, 21,1mmol) trong DCM khô (500ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và sau đó được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2 lần, mỗi lần 200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (200ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 2 (36g) ở dạng dầu không màu.



Benzyl clorua (70mL, 0,6mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa axit (R)-pyrrolidin-2-carboxylic (57,7g, 0,5mol) và KOH (84g, 1,5mol) trong rượu isopropylic (330ml) ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn

hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến pH=6, sau đó bổ sung clorofom (200ml). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó được lọc và kết tủa được rửa bằng clorofom (3 lần, mỗi lần 100ml). Dung dịch clorofom kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 3 (52g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

SO_2Cl_2 (7,3g, 61mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (10g, 48,8mmol) trong DCM khô (50ml) ở nhiệt độ -20°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 3 giờ sau đó bổ sung dung dịch chứa (2-aminophenyl)(phenyl)metanon (6g, 30,5mmol) trong DCM khô (25ml) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa Na_2CO_3 (10,3g) trong nước (40ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C . Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Cặn được rửa bằng MTBE (2 lần, mỗi lần 50ml) để thu được hợp chất có công thức 4 (8,5g) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

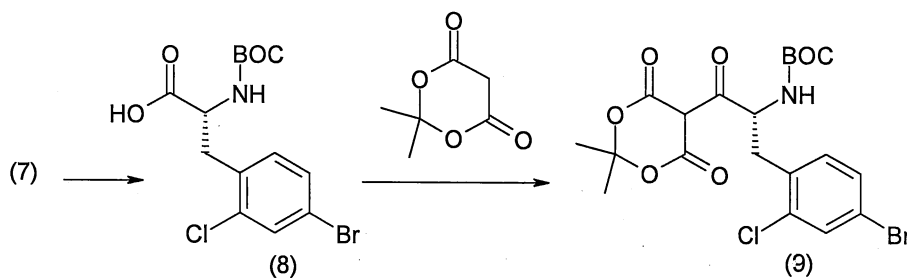


Dung dịch chứa KOH (30g, 535,3mmol) trong MeOH (100ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (29,4g, 76,5mmol), glyxin (28,7g, 382,4mmol) và $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (44,5g, 152,9mmol) trong MeOH (280ml) ở nhiệt độ 45°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong một giờ. Dung dịch thu được được trung hòa bằng AcOH (31ml) và được rót vào nước đá (380ml). Chất rắn thu được được lọc và được hòa tan trong DCM (450ml), mà được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (150ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được rửa bằng EtOAc (2 lần,

mỗi lần 50ml) để thu được hợp chất có công thức 5 (38g) ở dạng chất rắn màu đỏ. LC-MS: 498 $[M+H]^+$.

Hợp chất có công thức 5 (14,3g, 28,7mmol) và NaOH (3,4g, 81,6mmol) được bổ sung vào bình mà được thổi khí nitơ hai lần. DMF khan (100ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C trước khi dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (8,6g, 30,1mmol) trong DMF (20ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút cho đến khi tiêu thụ hết hợp chất có công thức 4 (được kiểm tra bằng TLC). Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước AcOH 5% (120ml) mà sau đó được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 150ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (150ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Cặn được tái kết tinh bằng DCM/Et₂O (1:1) để thu được hợp chất có công thức 6 (15,5g) ở dạng chất rắn màu đỏ. LC-MS: 702 $[M+H]^+$.

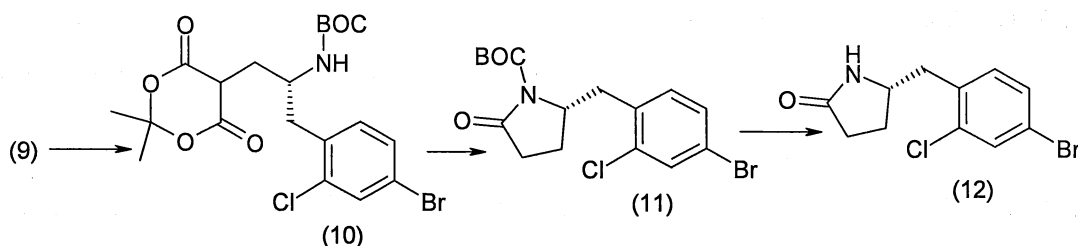
HCl 3N (200ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 6 (46g, 65,6mmol) trong MeOH (300ml). Hỗn hợp được hồi lưu cho đến khi màu đỏ chuyển sang màu xanh lá cây. Dung dịch thu được được cô trong chân không và $NH_3 \cdot H_2O$ đậm đặc (100ml) được bổ sung, và sau đó chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 200ml). Pha nước được cô trong chân không và được đưa vào nhựa trao đổi cation (được giải hấp bằng $NH_3 \cdot H_2O$ /EtOH, 1:1) để thu được hợp chất có công thức 7 (15g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 280 $[M+H]^+$.



Dung dịch chứa NaOH (4,3g, 107,7mmol) trong nước (150ml) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 7 (15g, 53,9mmol) trong MeCN (150ml) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó bổ sung $(BOC)_2O$ (17,6g, 80,8mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được cô

trong chân không, sau đó chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 150ml). Pha nước được axit hóa bằng HCl 1N đến pH=3 và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 150ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (150ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 8 (12,3g, 60%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 402 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

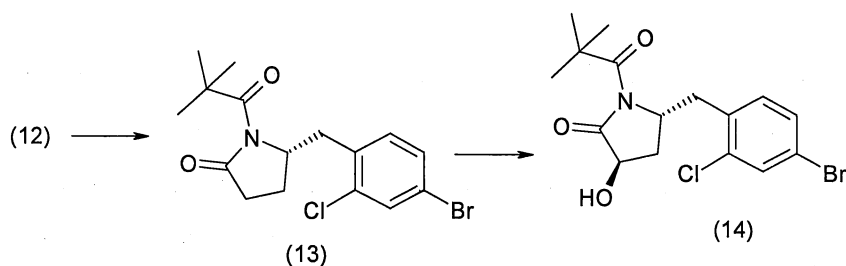
DMAP (9,5g, 77,6mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 8 (18,4g, 48,5mmol) và axit Meldrum (8,4g, 58,2mmol) trong DCM (400ml) ở nhiệt độ -5°C . Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa DCC (12g, 58,2mmol) trong DCM (100ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ -5°C . Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được lọc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước axit xitric (3 lần, mỗi lần 200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (200ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô trong chân không. Cặn được rửa bằng Et_2O (2 lần, mỗi lần 50ml) để thu được hợp chất có công thức 9 (22g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.



AcOH (28,8g, 479,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 9 (22g, 43,6mmol) trong DCM (400ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy trong 10 phút, NaBH_4 (4,1g, 109mmol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ 0°C . Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2 lần, mỗi lần 200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (200ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Cặn được rửa bằng ete (2 lần, mỗi lần 100ml) để thu được hợp chất có công thức 10 (18,6g) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 514 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 10 (18,6g, 37,9mmol) trong toluen (350ml) được đun trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất có công thức 11 (14g) ở dạng sirô màu vàng. LC-MS: 334 $[M-tBu+H]^+$.

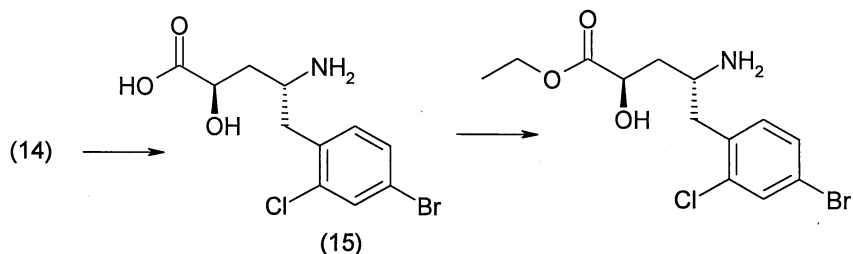
TFA (20ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 11 (14g, 36,0mmol) trong DCM (250ml). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch thu được được cô trong chân không để loại bỏ TFA. Cặn được hòa tan trong DCM (400ml) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 lần, mỗi lần 200ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 12 (10g) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 290 $[M+H]^+$.



NaH (2,4g, 69,3mmol, 70%) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 12 (10g, 34,7mmol) trong THF khô (250ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau đó pivaloyl clorua (5g, 41,6mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy thêm 2 giờ nữa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 100ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaCl$ bão hòa (100ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc, 5:1) để thu được hợp chất có công thức 13 (11,8g) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 374 $[M+H]^+$.

$NaHMDS$ (24mL, 47,7mmol, 2,0M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 13 (11,8g, 31,8mmol) trong THF khô (70ml) ở nhiệt độ -78 °C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 30 phút,

dung dịch chứa (+)-(8,8-diclocamphorylsulfonyl)oxaziridin (15,2g, 50,8mmol) trong THF (70ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp được khuấy thêm một giờ nữa ở cùng nhiệt độ trước khi dung dịch nước NH_4Cl (70ml) được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 150ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (150ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc, 20:1~5:1) để thu được sản phẩm thô (5g), mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất có công thức 14 (4g) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

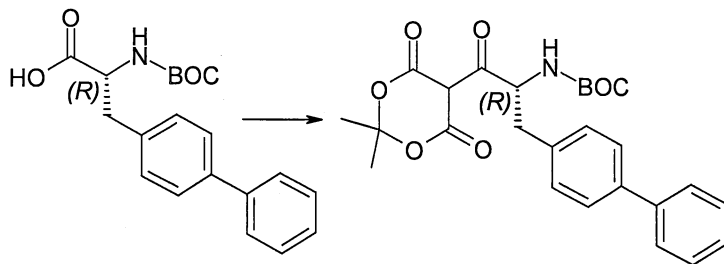


Dung dịch chứa hợp chất có công thức 14 (4g, 10,3mmol) trong HCl đậm đặc (50ml) được đun trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và chất rắn thu được được rửa bằng Et_2O (2 lần, mỗi lần 50ml) để thu được hợp chất có công thức 15 (3,1g) ở dạng muối HCl rắn màu trắng. LC-MS: 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 15 (3,1g, 8,6mmol) trong HCl/EtOH (6,7M, 40ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C . Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được rửa bằng ete (2 lần, mỗi lần 50ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,9g) ở dạng muối HCl rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{HNMR}$: (CD_3OD) 1,268 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,862-1,946 (m, 1H), 2,068-2,143 (m, 1H), 3,104-3,199 (m, 2H), 3,769-3,809 (m, 1H), 4,162-4,209 (m, 2H), 4,274-4,881 (m, 1H), 7,325 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,522 (dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,696 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Quy trình điều chế 20

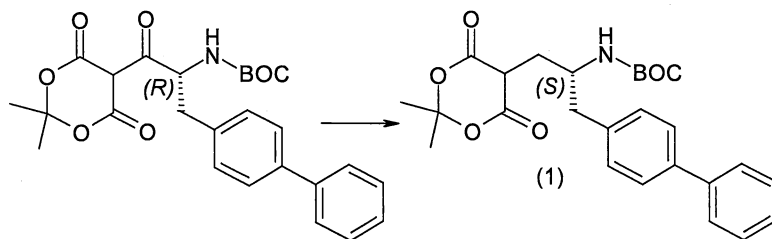
Este *t*-butyl của axit [(*R*)-1-biphenyl-4-ylmetyl-2-(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-2-oxoetyl]carbamic



Dung dịch chứa DCC (33,3g, 161mmol) trong DCM khan (200ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (*R*)-3-biphenyl-4-yl-2-*t*-butoxycarbonylamino-propionic (50g, 146mmol), axit meldrum (23,3g, 161mmol) và DMAP (27,8g, 227mmol) trong DCM khan (500ml) trong 1 giờ ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 8 giờ, sau đó được làm lạnh qua đêm, trong thời gian này các tinh thể dicyclohexylure nhỏ được kết tủa. Sau khi lọc, hỗn hợp được rửa bằng KHSO₄ 5% (4 lần, mỗi lần 200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (1 lần 200ml), sau đó làm khô bằng MgSO₄ qua đêm trong điều kiện lạnh. Dung dịch được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (68g, chất rắn màu vàng nhạt), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LC-MS: 490 [M+Na], 957 [2M+Na].

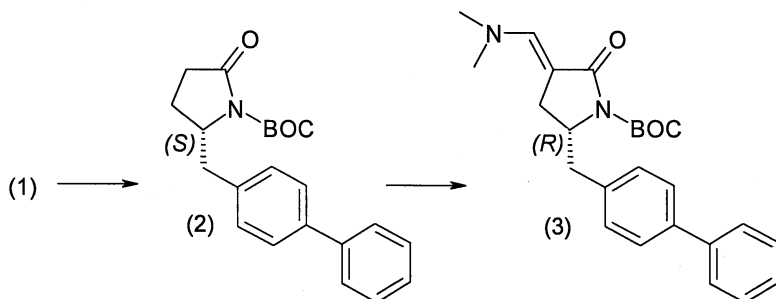
Quy trình điều chế 21

Este etyl của axit (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxymetylpentanoic (hợp chất có công thức 6) và este etyl của axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxymetylpentanoic (hợp chất có công thức 7)



AcOH (96,7g, 1,6mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của

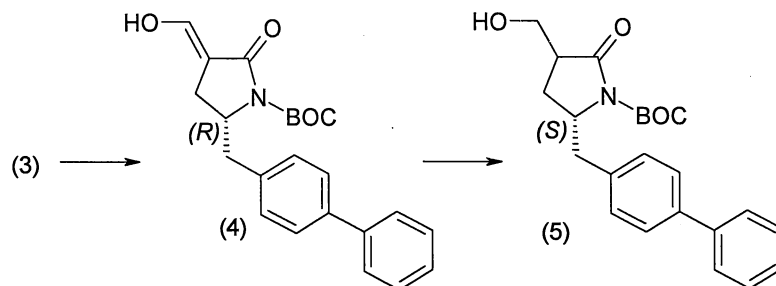
axit [(*R*)-1-biphenyl-4-ylmethyl-2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-2-oxoethyl]carbamic (68g, 147mmol) trong DCM khan (1L) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 0,5 giờ, sau đó NaBH₄ (13,9g, 366mmol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Sau khi khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ -5°C, dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 300ml) và nước (2 lần, mỗi lần 300ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=5:1) để thu được hợp chất có công thức 1 (46g, chất rắn màu vàng nhạt). LC-MS: 476 [M+Na], 929 [2M+Na].



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (46g, 101mmol) trong toluen khan (300ml) được hồi lưu trong môi trường khí nitơ trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EtOAc=10:1) để thu được hợp chất có công thức 2 (27g, chất rắn màu vàng nhạt). LC-MS: 374 [M+Na], 725 [2M+Na]. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ7,64-7,62 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,27-3,89 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,66 (s, 9H).

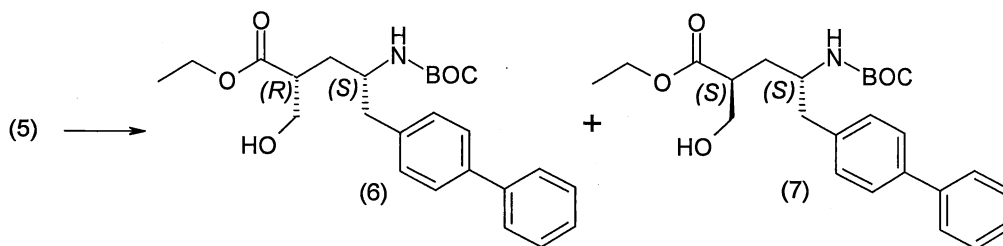
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 2 (27g, 77mmol) và *t*-butoxy-N,N,N',N'-tetrametylmethandiamin (40,3g, 231mmol) được đun nóng đến nhiệt độ 80°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 80°C, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (300ml), được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 150ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 150ml), được làm

khô trên MgSO_4 , được lọc, và được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 3 thô (29,7g, dầu màu vàng nhạt). LC-MS: 425 $[\text{M}+\text{H}]$, 835 $[2\text{M}+\text{H}]$.



HCl 1M (81ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 thô (29,7g, 73mmol) trong THF (200ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nito. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100ml) và được điều chỉnh bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa đến $\text{pH}=7$. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 150ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 150ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (1 lần 150ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 4 thô (29,4g, dầu màu vàng). LC-MS: 402 $[\text{M}+\text{Na}]$, 781 $[2\text{M}+\text{Na}]$.

EtOH khan (30ml) và AcOH (92,5g, 1,5mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (29,4g, 77mmol) trong THF khan (300ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nito. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 0,5 giờ, sau đó NaBH_3CN (19,4g, 308mmol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Sau khi khuấy thêm một giờ nữa ở nhiệt độ -5°C , hỗn hợp được điều chỉnh bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa đến $\text{pH}=7$. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 200ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 150ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (1 lần 150ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=5:1) để thu được hợp chất có công thức 5 (11,2g, chất rắn màu vàng nhạt). LC-MS: 404 $[\text{M}+\text{Na}]$, 785 $[2\text{M}+\text{Na}]$.



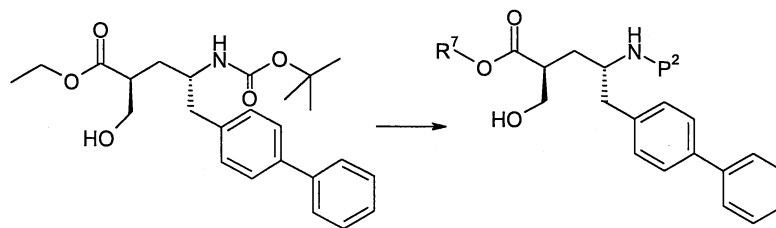
K_2CO_3 khan (8,0g, 58mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (11,2g, 29mmol) trong EtOH khan (500ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ $0^\circ C$, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được cô và cặn được pha loãng bằng nước (150ml), DCM (200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (50ml). Sau khi tách, lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 150ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 200ml), được làm khô trên $MgSO_4$, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc=5:1) để thu được hợp chất có công thức 6 và 7 (8,3g, chất rắn màu vàng nhạt).

Hợp chất có công thức 6: LC-MS: 450 $[M+Na]$, 877 $[2M+Na]$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,23 (m, 9H), 4,46-4,43 (d, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,25-2,22 (d, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26-1,24 (m, 3H).

Hợp chất có công thức 7: LC-MS: 450 $[M+Na]$, 877 $[2M+Na]$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,55 (m, 4H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,83-2,81 (d, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 3H).

Quy trình điều chế 22

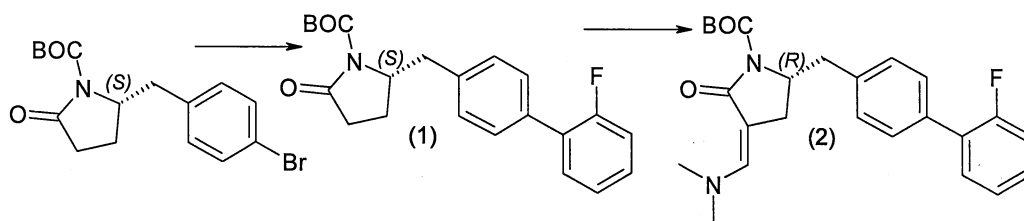
Axit (2S,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxymethylpentanoic ($R^7 = H$; $P^2 = BOC$) và este etyl của axit (2S,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymethylpentanoic ($R^7 = -CH_2CH_3$; P^2 được loại bỏ)



Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxymetyl-pentanoic (210mg) được xà phòng hóa bằng LiOH để thu được axit được bảo vệ BOC ($R^7 = H$; $P^2 = \text{BOC}$) (120mg). Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxymetyl-pentanoic (~180mg) được khử bảo vệ HCl để thu được este amin ($R^7 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; P^2 được loại bỏ) ở dạng muối HCl (120mg).

Quy trình điều chế 23

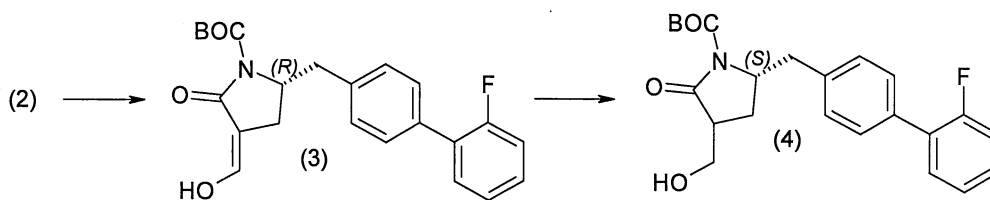
Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-(2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetypentanoic



Axit 2-flophenylboronic (8,7g, 63mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3,8g, 5,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(4-bromobenzyl)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylic (18,4g, 52mmol) trong 1,4-dioxan (500ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa K_2CO_3 (14,4g, 104mmol) trong nước (50ml) được bổ sung. Hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 80°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, nước (300ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (400ml), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc=8:1) để thu được hợp chất có công thức 1 (17,3g) ở dạng dầu màu đỏ. LC-MS: 392

[M+Na].

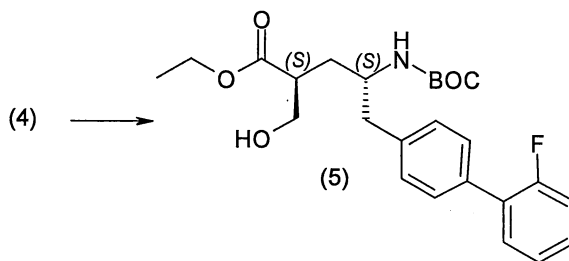
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 1 (17,3g, 46,7mmol) và *t*-butoxy-N,N,N',N'-tetrametylmethandiamin (2,4g, 140mmol) được đun nóng đến nhiệt độ 80°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 80°C, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (300ml) và được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 150ml), dung dịch nước NaCl bão hòa (150ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 2 thô (20,6g) ở dạng dầu màu đỏ. LC-MS: 425 [M+H], 849 (2M+H).



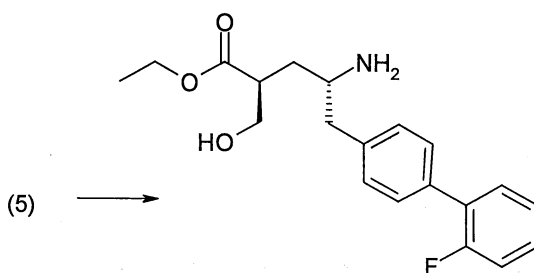
HCl 1M (58mL, 58mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 thô (20,6g, 48,6mmol) trong THF (300ml), ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100ml) và được điều chỉnh bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa đến pH = 7. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 150ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 150ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (150ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 3 thô (18,9g) ở dạng dầu màu đỏ. LC-MS: 420 (M+Na), 817 (2M+Na).

EtOH khan (50ml) và AcOH (57,2g, 952mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 thô (18,9g, 47,6mmol) trong THF khan (400ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 30 phút, sau đó NaBH₃CN (15g, 238mmol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Sau khi khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ -5°C, hỗn hợp được điều chỉnh bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa đến pH = 7. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 150ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa

(150ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=6:1) để thu được hợp chất có công thức 4 (7,1g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 422 ($\text{M}+\text{Na}$), 821 ($2\text{M}+\text{Na}$).



K_2CO_3 (9,8g, 70,8mmol) khan được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (7,1g, 17,7mmol) trong EtOH khan (500ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được cô và cạn được pha loãng bằng nước (150ml), DCM (200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (50ml). Sau khi tách, lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 150ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 200ml), được làm khô trên MgSO_4 , và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc=5:1) để thu được hợp chất có công thức 5 (2g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. 2,1g chất đồng phân (*R,S*) cũng được tạo ra ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

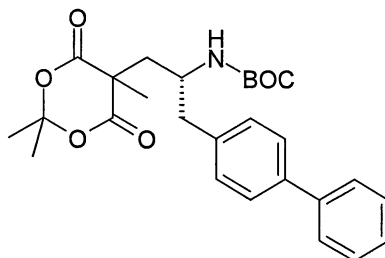


Hợp chất có công thức 5 (400mg, 0,9mmol) được hòa tan trong MeCN (3ml) và HCl 4M trong dioxan (0,5ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng

muối HCl (340mg), mà được tạo ra ở dạng dầu và được hóa rắn qua đêm.

Quy trình điều chế 24

Este *t*-butyl của axit [(*R*)-2-biphenyl-4-yl-1-(2,2,5-trimetyl-4,6-dioxo-1,3-dioxinan-5-ylmetyl)etyl]carbamic



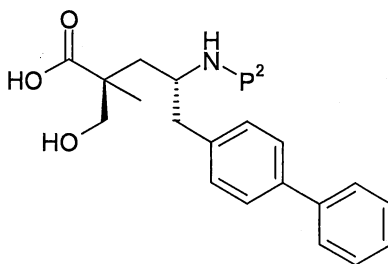
AcOH (8,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của axit [(*R*)-1-biphenyl-4-ylmetyl-2-(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-2-oxo-etyl]-carbamic (6,4g, 14mmol) trong MeCN khan (90ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 30 phút, sau đó natri bohydrua (1,3g, 34,5mmol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 2 giờ. Sau khi khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ -5°C, dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch 1,7M chứa NaCl trong nước (30ml) được bổ sung. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 30ml) và nước (2 lần, mỗi lần 30ml), được làm khô dưới MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký (5:1 heptan:EtOAc) để thu được este *t*-butyl của axit [(*S*)-2-biphenyl-4-yl-1-(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ylmetyl)etyl]carbamic (1,1g, độ tinh khiết 98,4%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Este *t*-butyl của axit [(*S*)-2-biphenyl-4-yl-1-(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ylmetyl)-etyl]carbamic (5,0g, 11mmol) và K₂CO₃ (1,8g, 13,2mmol) được hòa tan trong DMF (33,9ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C kèm khuấy trong môi trường khí nitơ. Metyl iodua (892μL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước NaCl bão hòa (35ml) và EtOAc (35ml) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 phút. Các lớp được tách

và lớp hữu cơ được làm bay hơi. Cặn được nghiền nhỏ với EtOAc (20ml). Chất rắn được lọc lấy và được làm khô dưới chân không. Dịch lọc được cô và được nghiền nhỏ lại với EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,9g).

Quy trình điều chế 25

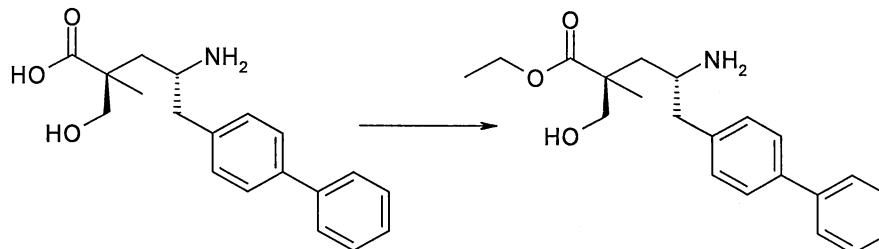
Axit (2*S*,4*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxymethyl-2-methylpentanoic (P² =BOC) và Axit (2*S*,4*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymethyl-2-methylpentanoic (P² được loại bỏ)



Nước cất (140ml) được thanh lọc 30 phút trong môi trường khí nitơ, sau đó được dẫn vào bình chứa dung dịch 0,1M gồm samari diiodua trong THF (800ml), cảnh báo khi thực hiện không được để không khí tiếp xúc với dung dịch. Trong khi duy trì môi trường khí nitơ, dung dịch chứa este *t*-butyl của axit [(*R*)-2-biphenyl-4-yl-1-(2,2,5-trimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxinan-5-ylmethyl)ethyl]carbamic (3,7g, 8,0mmol) và THF (100ml) đã loại khí được bổ sung thông qua ống dẫn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó được để tiếp xúc với không khí. Dung dịch nước NaCl bão hòa (12ml), axit xitric 10% (6ml), và EtOAc (30ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó cả hai lớp được chiết. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (cột vàng 330g, 50% EtOAc với gradien 0,5% AcOH/ete) để thu được axit được bảo vệ BOC. (P² =BOC) (1,4g). Axit được bảo vệ BOC được hòa tan trong MeCN (10ml), sau đó bổ sung HCl 4N trong dioxan (10ml). Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (2 lần) để thu được axit. (P² được loại bỏ) (1,0g).

Quy trình điều chế 26

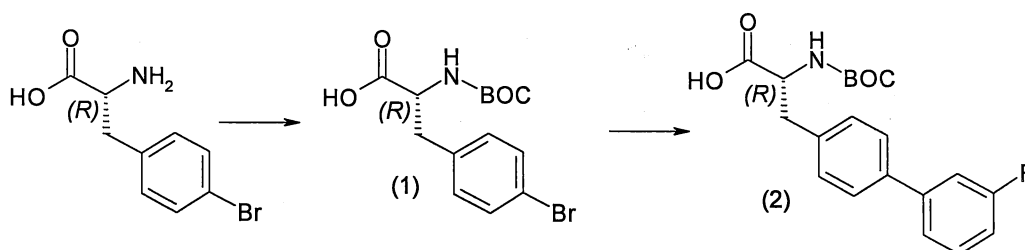
Este etyl của axit (2*S*,4*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-2-metylpentanoic



Axit (2*S*,4*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-2-metylpentanoic (0,3g, 957μmol) được kết hợp với EtOH (6ml) và dung dịch 4M chứa HCl trong 1,4-dioxan (718μL), và được khuấy qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (2 lần) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (295mg), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế 27

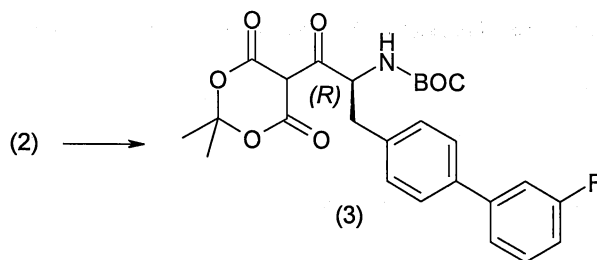
Este *t*-butyl của axit [(*R*)-1-(3'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-2-(2,2,5-trimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-etyl]carbamic



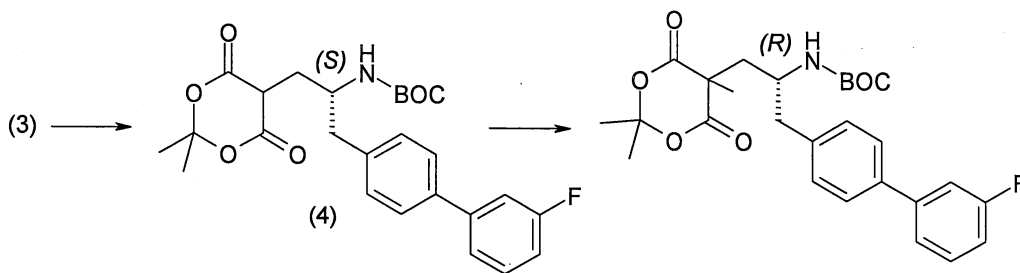
Dung dịch chứa NaOH (16,4g, 0,4mol) trong nước (700ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (*R*)-2-amino-3-(4-bromophenyl)propionic (50g, 0,2mol) trong MeCN (700ml) ở nhiệt độ -5°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa (BOC)₂O (44,7g, 0,2mol) trong MeCN (100ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi MeCN, cặn được pha loãng bằng DCM (800ml) và được axit hóa bằng HCl 1M đến pH=2 ở nhiệt độ -5°C. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa

(500ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 1 (64,2g, chất rắn màu trắng). LC-MS: 366 $[\text{M}+\text{Na}]$, 709 $[2\text{M}+\text{Na}]$.

Axit 3-flophenylboronic (31,3g, 224mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (13,7g, 19mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (64,2g, 187mmol) trong 1,4-dioxan (500ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa K_2CO_3 (51,7g, 374mmol) trong nước (250ml) được bổ sung. Hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 100°C và được khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, nước (200ml) được bổ sung. Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 1M đến pH=2 và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (400ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc=4:1) để thu được hợp chất có công thức 2 (45g, dầu màu vàng nhạt). LC-MS: 382 $[\text{M}+\text{Na}]$, 741 $[2\text{M}+\text{Na}]$.



Dung dịch chứa DCC (33,3g, 163mmol) trong DCM khan (200ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (45g, 125mmol), axit Meldrum (23,5g, 163mmol), và DMAP (26,0g, 213mmol) trong DCM khan (500ml) trong 1 giờ ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 8 giờ, sau đó được làm lạnh qua đêm, trong thời gian này các tinh thể nhỏ dicyclohexylure kết tủa. Sau khi lọc, hỗn hợp được rửa bằng KHSO_4 5% (4 lần, mỗi lần 200ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (1 lần 200ml), sau đó được làm khô bằng MgSO_4 khan qua đêm trong điều kiện lạnh. Dung dịch được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 3 thô (57,7g, dầu màu vàng nhạt). LC-MS: 508 $[\text{M}+\text{Na}]$, 993 $[2\text{M}+\text{Na}]$.



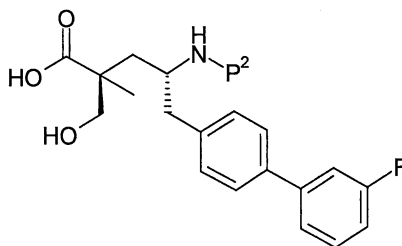
AcOH (78,4g, 1,3mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 thô (57,7g, 119mmol) trong DCM khan (1L) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 0,5 giờ, sau đó NaBH_4 (11,3g, 0,3mol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Sau khi khuấy thêm một giờ nữa ở nhiệt độ -5°C , dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 300ml) và nước (2 lần, mỗi lần 300ml), được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=6:1) để thu được hợp chất có công thức 4 (28g, dầu màu vàng nhạt). LC-MS: 494 $[\text{M}+\text{Na}]$, 965 $[2\text{M}+\text{Na}]$.

K_2CO_3 (9,9g, 72mmol) và CH_3I (25,6g, 180mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (28g, 60mmol) trong DMF khan (250ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (3L) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (500ml), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=5:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,7g, chất rắn màu vàng nhạt). LC-MS: 508 $[\text{M}+\text{Na}]$, 993 $[2\text{M}+\text{Na}]$, ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,52-7,49 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,21-6,18 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

Quy trình điều chế 28

Axit (2S,4R)-4-*t*-butoxycarbonylamino-5-(3'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-

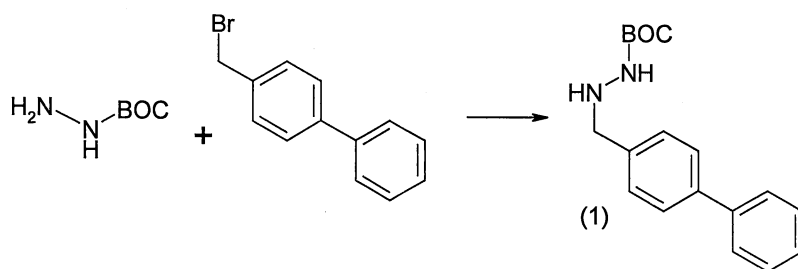
2-methylpentanoic (P² =BOC) và axit (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(3'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-2-methylpentanoic (P² được loại bỏ)



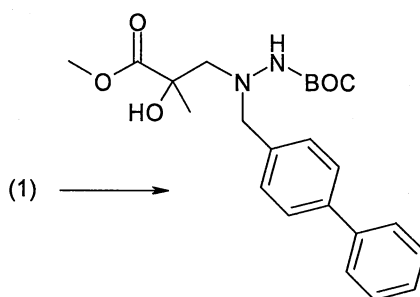
Nước cất (181ml) được thanh lọc 1 giờ trong môi trường khí nitơ, sau đó được đưa vào bình chứa dung dịch 0,1M gồm samari diiodua trong THF (800ml). Trong khi duy trì môi trường khí nitơ, dung dịch đã loại khí tương tự chứa este *t*-butyl của axit [(*R*)-1-(3'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-2-(2,2,5-trimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-etyl]-carbamic (4,9g, 10,0mmol) và THF (20ml) được bổ sung thông qua ống thông. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó được tiếp xúc với không khí. Dung môi được làm bay hơi, và EtOAc (200ml), dung dịch nước NaCl bão hòa (50ml) và axit xitric 10% (20ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó cả hai lớp được chiết. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (cột vàng 330g, ete:EtOAc 1:1 với 0,5% AcOH) để thu được axit được bảo vệ BOC. (P² =BOC) (1,5g). Một phần axit được bảo vệ BOC được hòa tan trong HCl 4M trong dioxan (6ml) và MeCN (10ml). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được axit (P² được loại bỏ).

Quy trình điều chế 29

Este methyl của axit 3-(N-biphenyl-4-ylmetyl-N'-*t*-butoxycarbonylhydrazino)-2-hydroxy-2-methylpropionic



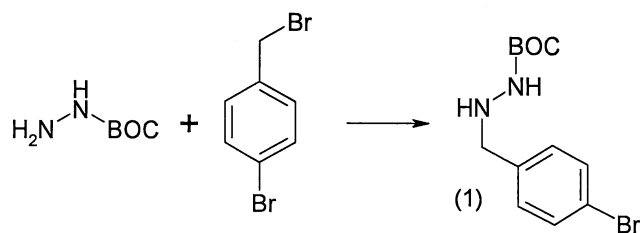
4-(bromometyl)biphenyl (2,00g, 8,09mmol) và DIPEA (1,4mL, 8,1mmol) được hòa tan trong DMF (40,0ml), sau đó *t*-butyl carbazat (2,1g, 16,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cô một phần, và cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp EtOAc được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-60% EtOAc/hexan với 0,5% DIPEA) để thu được hợp chất có công thức 1 (1,3g.)



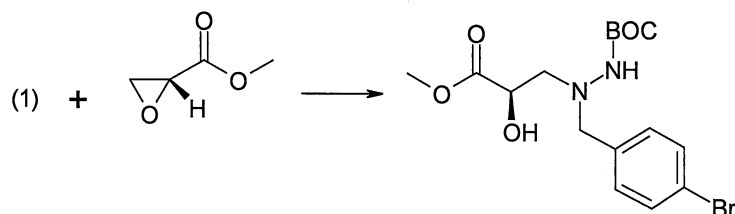
Hợp chất có công thức 1 (460mg, 1,5mmol) được hòa tan trong rượu isopropyl (10,0ml), sau đó methyl 2-methylglycidat (180μL, 1,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 85°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Sau đó, lớp EtOAc được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5g), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế 30

Este metyl của axit (R)-3-[N-(4-bromobenzyl)-N'-t-butoxycarbonylhydrazino]-2-hydroxypropionic



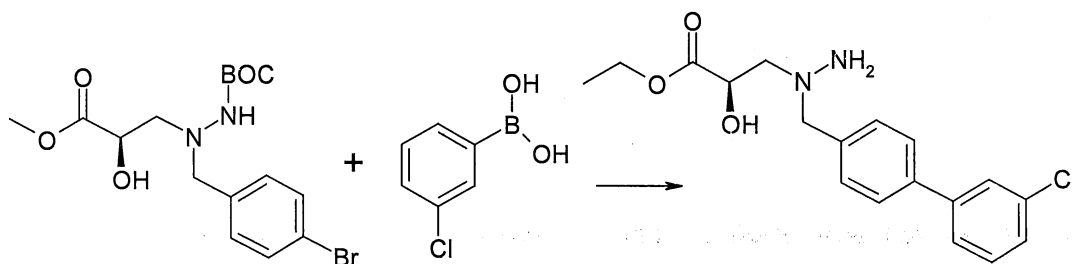
4-bromobenzyl bromua (5,0g, 20mmol) và DIPEA (3,48mL, 20,0mmol) được hòa tan trong DMF (20ml). *t*-butyl carbazat (7,9g, 60,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp được cô một phần, sau đó cạn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Sau đó, lớp EtOAc được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất có công thức 1 (3,8g).



Hợp chất có công thức 1 (1,9g, 6,3mmol) được hòa tan trong rượu isopropyl (26,4ml). Metyl (2*R*)-glyxidat (1,1mL, 12,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 90°C cho đến khi phản ứng kết thúc (~4 ngày). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5g) ở dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình điều chế 31

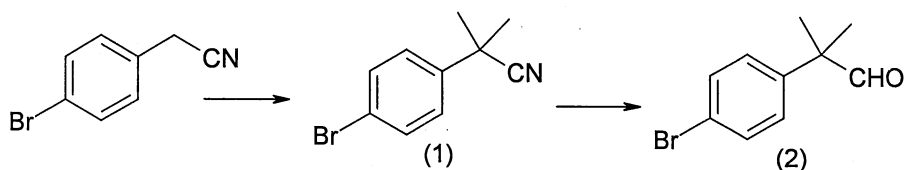
Este etyl của axit (R)-3-[N-(3'-clobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic



Este methyl của axit (*R*)-3-[N-(4-bromobenzyl)-N'-*t*-butoxycarbonylhydrazino]-2-hydroxypropionic (600mg, 1mmol), axit 3-clophenylboronic (419mg, 2,7mmol), và K₂CO₃ (617mg, 4,5mmol) được kết hợp trong EtOH (5ml) và nước (1ml), sau đó bổ sung SilicaCat®Pd(0) (tải lượng 0,09 mmol/g, 1160mg, 104μmol). Hỗn hợp được đun nóng trong bình phản ứng dùng được trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C cho đến khi phản ứng kết thúc (~30 phút). Hỗn hợp được lọc và được cô. Cặn được hòa tan trong MeCN/AcOH và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (cột 55g; gradien 30-95% MeCN trong nước với 0,1%TFA). Các phân đoạn sạch được thu gom, được cô và sau đó được hòa tan trong HCl 4M trong dioxan (6ml) và EtOH (6ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250mg), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế 32

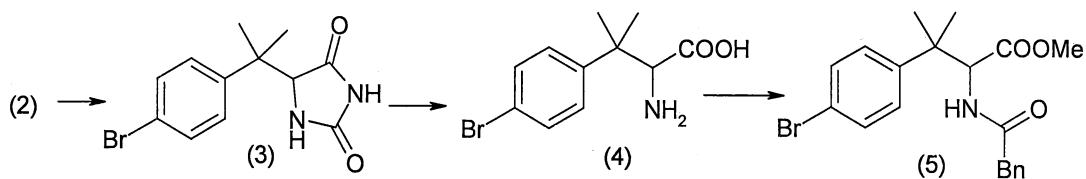
Este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(1-biphenyl-4-yl-1-metyletyl)-5-oxo-pyrolidin-1-carboxylic



NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 66,7g, 1,7mol) được bổ sung từng phần nhỏ vào dung dịch chứa 2-(4-bromophenyl)axetonitril (130,0g, 0,7mol) và iodometan (103,9mL, 1,7mol) trong THF (1,0L) ở nhiệt độ 10°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C thêm 2 giờ nữa. Hỗn hợp được rót vào nước đá (2,0L) và chiết bằng EtOAc (1,5L). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄ khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 1 (175g, chứa dầu khoáng) ở dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp không cần tinh chế thêm. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H).

DIBAL (dung dịch 1,0M trong DCM, 700mL, 0,70mol) được bổ sung nhỏ

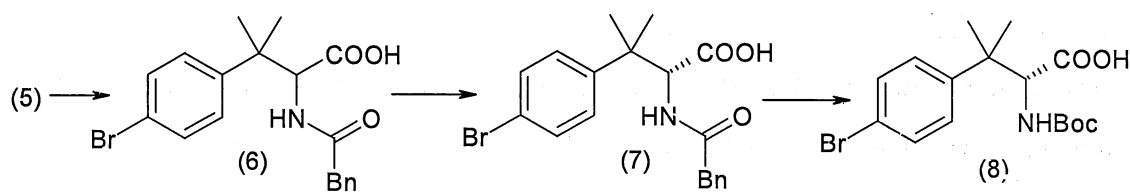
giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (175g, chứa dầu khoáng) trong DCM (1,0L) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và sau đó dập tắt cẩn thận bằng HCl 3,0N (1,0L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 2 (180g) ở dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,48 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,46 (s, 6H).



$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (380g, 4,0mol) và hợp chất có công thức 2 (180g) được bổ sung vào dung dịch nước chứa NaCN (32,7g trong 1,0L H_2O , 0,7mol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm và sau đó được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 75°C . Nước (350ml) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được cô lại. Cặn được tạo huyền phù trong ete dầu mỏ (700ml) và nước (250ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất có công thức 3 (150g) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Huyền phù chứa hợp chất có công thức 3 (150g, 0,51mol) trong NaOH (400ml) 6,0N và etan-1,2-diol (300ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 38 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được trung hòa bằng dung dịch HCl. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất có công thức 4 (250g, chứa muối NaCl) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Thionyl clorua (72,0mL, 1,0mol) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 4 (250g, chứa muối NaCl) trong MeOH (1,0L) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được phân bố giữa DCM (1,0L) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1,5L). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được este metyl tương ứng (90,0g). 2-phenylaxetyl clorua (48,6g, 0,32mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa este (90,0g) và Et₃N (56,5mL, 0,41mol) trong DCM (1,0L) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp được rửa bằng HCl 1,0N (500ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa, tương ứng. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 5 (120g). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,68 (br s, 1H), 4,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

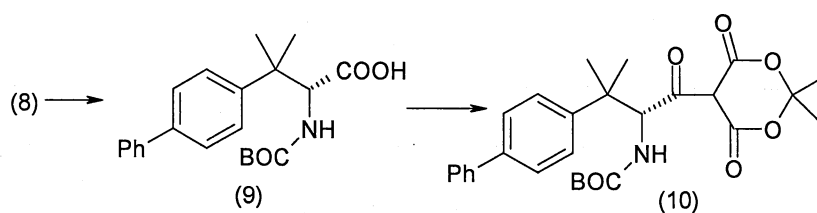


NaOH 4,0N (200ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (120g, 0,30mol) trong MeOH (500ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó độ pH được điều chỉnh đến pH=1 bằng HCl 3,0N. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 300ml). Dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất có công thức 6 (82,0g). ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Huyền phù chứa hợp chất có công thức 6 (82,0g, 0,21mol) trong nước cất

(3,0L) được điều chỉnh đến pH=8,5 bằng LiOH 3,0N và dung dịch trong được tạo thành. Penixilinaza đã cố định (20,0g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 37°C trong 60 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được điều chỉnh đến pH=1 bằng HCl 3,0N và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 7 (59,0g, 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, chứa axit 2-phenylaxetic).

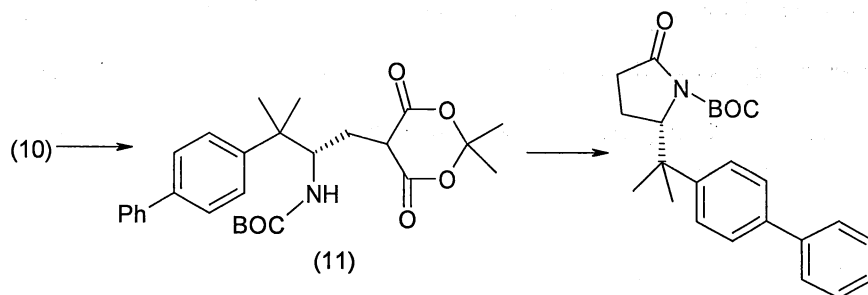
Huyền phù chứa hợp chất có công thức 7 (59,0g, chứa axit 2-phenylaxetic) trong HCl 6,0N (500ml) được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc (300ml) và pha nước được cô dưới áp suất giảm để thu được axit amin tương ứng ở dạng muối hydroclorua của nó. Muối được hòa tan trong nước (300ml) và dung dịch được điều chỉnh đến pH=11. Dung dịch chứa (BOC)₂O (33,0g, 0,2mol) trong axeton (200ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng hexan (200ml) và pha nước được điều chỉnh đến pH=2. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 300ml). Dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 8 (37,0g) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,48 (br s, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).



Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 8 (37,0g, 0,1mol) trong dioxan (200ml) và K₂CO₃ 1,0N (200ml) được loại khí nitơ trong 30 phút, sau đó bổ sung axit phenylboronic (13,4g, 0,1mol) và Pd(PPh₃)₄ (1,6g, 1,4mmol). Hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 75°C trong 8 giờ và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc/hexan (150mL, 1:1) và pha nước

được điều chỉnh đến pH=2 và chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 300ml). Dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 9 (31,0g, hiệu suất 84%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 9 (31,0g, 84mmol), axit Meldrum (13,3g, 92mmol) và DMAP (15,4g, 0,13mol) trong DCM (400ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -5°C và dung dịch chứa DCC (19,0g, 92mmol) trong DCM (200ml) được bổ sung trong 1 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C qua đêm. Kết tủa được lọc ra và dịch lọc được rửa bằng HCl 0,1N (2 lần, mỗi lần 700ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa, tương ứng. Sau khi lớp hữu cơ chứa hợp chất có công thức 10 được làm khô trên MgSO_4 khan, nó được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần cô.

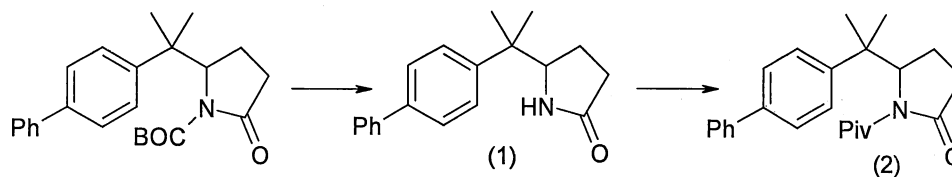


Dung dịch chứa hợp chất có công thức 10 trong DCM (600ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -5°C và AcOH (45,0ml) được bổ sung. Sau đó NaBH_4 (7,0g, 0,2mol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 30 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 3 giờ. Nước (50,0ml) được bổ sung nhỏ giọt, sau đó bổ sung dung dịch nước NaCl bão hòa (450ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 300ml) và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2 lần, mỗi lần 300ml), được làm khô trên MgSO_4 khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 11 (32,0g, 75% lượng dư chất đồng phân đối ảnh) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sau khi tái kết tinh từ EtOH, thu được hợp chất có công thức 11 tinh khiết không đối xứng (13,0g). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,61 (m, 10H), 4,46 (br s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 11 (13,0g, 27,0mmol) trong toluen (100,0ml) được hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được tái kết tinh từ hexan/EtOAc (3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0g) ở dạng chất rắn màu trắng.

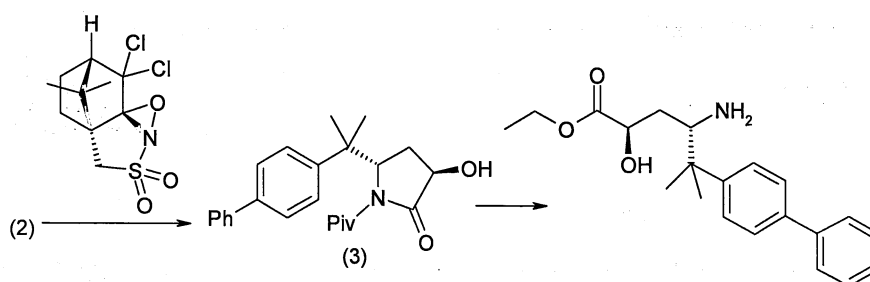
Quy trình điều chế 33

Este etyl của axit (2*R*, 4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxy-5-metylhexanoic



Hỗn hợp chứa este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(1-biphenyl-4-yl-1-metyletyl)-5-oxo-pyrrolidin-1-carboxylic (14,0g, 36,9mmol, raxemic) trong dung dịch HCl-EtOAc 3,0N (150ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức 1 (10,0g) ở dạng chất rắn màu trắng.

BuLi (2,5M trong hexan, 15,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (10,0g, 35,8mmol) trong THF (80,0ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, pivaloyl clorua (4,8mL, 39,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được dập tắt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất có công thức 2 (9,0g) ở dạng chất rắn màu trắng.

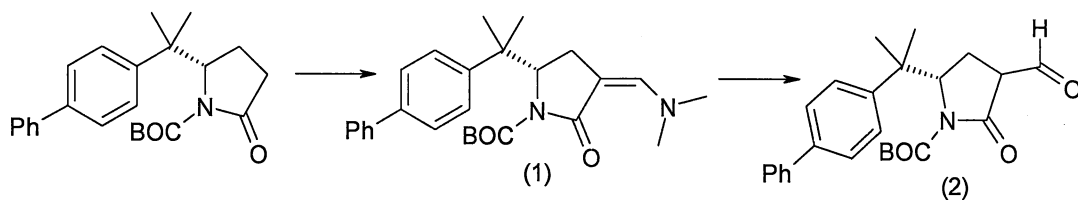


Natri bis(trimetylsilyl)amit (2,0M trong THF, 18,5mL, 37,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (9,0g, 24,7mmol) trong THF (50,0ml) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút và dung dịch chứa dẫn xuất oxaziridin (10,8g, 37,0mmol) trong THF (30,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút và sau đó được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (1,0 L) và dịch chiết được rửa bằng HCl 1,0N và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan và được làm bay hơi để loại bỏ phần lớn dung môi. Kết tủa được lọc ra và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM:hexan= 1:1) để thu được hợp chất có công thức 3 (4,3g, raxemic). Raxemat này được tiến hành sắc ký cột AD không đối xứng để thu được hợp chất có công thức 3 tinh khiết không đối xứng (1,4g). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,63 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 4,83 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), LC-MS (ESI): m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (1,7g, 160mmol) trong EtOH (15,0ml) và HCl 12,0N (15,0ml) được đun ở nhiệt độ $90\sim 95^{\circ}\text{C}$ trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được xử lý bằng dung dịch HCl-EtOH 3,0N (25,0ml) trong điều kiện hồi lưu thêm 3 giờ nữa. Sau khi loại bỏ dung môi, cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6g) ở dạng muối HCl rắn có bột. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,88 (br s, 3H), 7,68 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 6,11 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,61 (br s, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (t, 3H), LC-MS (ESI): m/z 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

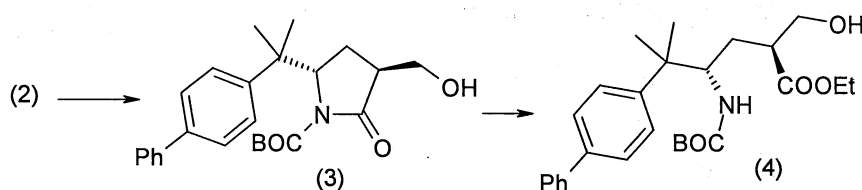
Quy trình điều chế 34

Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-5-methylhexanoic



Hỗn hợp chứa este *t*-butyl của axit (*S*)-2-(1-biphenyl-4-yl-1-metyletyl)-5-oxo-pyrrolidin-1-carboxylic (8,0g, 21,2mmol) và *t*-butoxy-N,N,N',N'-tetrametylmêtandiamin (10,0g, 63,6mmol) được đun ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (200ml). Dung dịch thu được được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 100ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄ khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 1 (9,2g, định lượng) ở dạng dầu. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,53 (m, 9H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

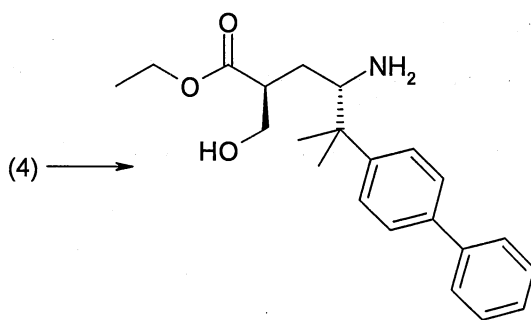
HCl 1,0N (25,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (9,2g, 21,2mmol) trong THF (80,0ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (100ml). Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 100ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄ khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 2 (8,6g, định lượng) ở dạng dầu. LC-MS (ESI): *m/z* 430,1 [M+Na]⁺.



AcOH (24,3mL, 0,4mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (8,6g, 21,2mmol) trong THF (150ml) và EtOH (15,0ml) ở nhiệt độ -5°C. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 30 phút, NaBH₃CN (5,3g, 84,8mmol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Hỗn hợp được khuấy

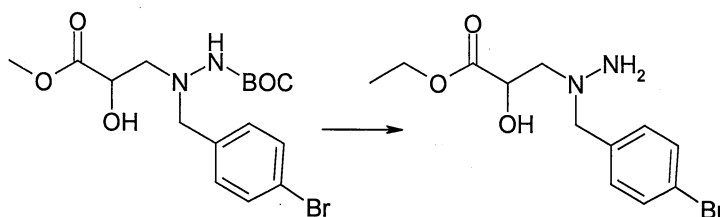
ở nhiệt độ -5°C trong 1 giờ và được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước (2 lần, mỗi lần 100ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan và được cô để thu được hợp chất có công thức 3 (8,67g, định lượng) ở dạng rắn có bột.

K_2CO_3 (2,4g, 17,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (3,5g, 8,6mmol) trong EtOH (30,0ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được xử lý bằng nước (20ml) và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 25ml). Dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (hexan:EtOAc= 6:1) để thu được hợp chất có công thức 4 (2,2g) ở dạng chất rắn có bột. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,53 (m, 9H), 4,35 (br s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (br s, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,61 (br s, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), LC-MS (ESI): m/z 478,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



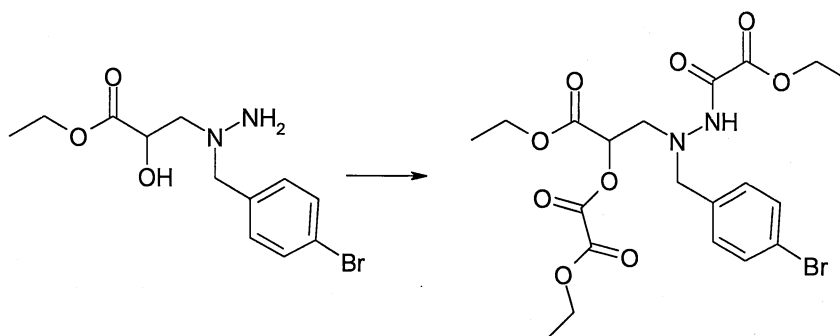
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 4 (2,2g, 4,8mmol) trong dung dịch HCl-EtOH 2,0N (30,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6g) ở dạng muối HCl rắn có bột. $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,08 (br s, 3H), 7,55 (m, 9H), 4,95 (br s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,09 (t, 3H), LC-MS (ESI): m/z 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình điều chế 35

Este etyl của axit 3-[N-(4-bromobenzyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic

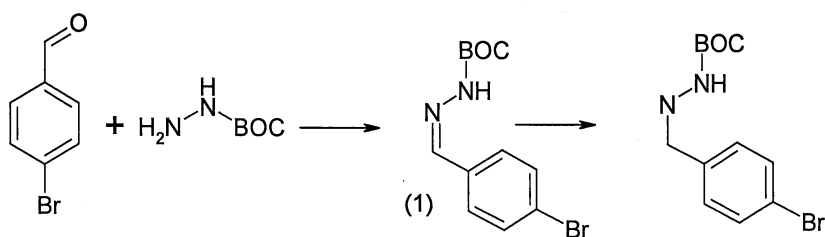
Dung dịch chứa este metyl của axit (*R*)-3-[N-(4-bromobenzyl)-N'-*t*-butoxycarbonylhydrazino]-2-hydroxypropionic (25g, 62mmol) trong EtOH/HCl (310mL, 1,0M, 0,3mol) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô và cặn được rửa bằng EtOAc (120ml) và được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl rắn màu trắng (15g).

Quy trình điều chế 36

Este etyl este (*R*)-2-[N-(4-bromobenzyl)-N'-etoxyoxalyldiazono]-1-etoxyacetyl của axit oxalic

Etyl oxalyl clorua (70 μ L, 630 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa este etyl của axit 3-[N-(4-bromobenzyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (200mg, 630 μ mol) và Et₃N (220 μ L, 1,6mmol) trong DCM (4,0mL, 52,2mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nước (3ml) được bổ sung, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 2ml). Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên MgSO₄, và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (275mg).

Quy trình điều chế 37

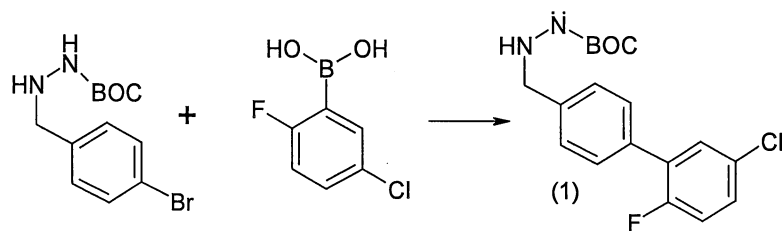
Este *t*-butyl của axit N'-(4-bromobenzyl)hydrazincarboxylic

Dung dịch chứa 4-bromobenzaldehyt (70g, 0,4mol) trong THF khô (200ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa *t*-butyl carbazat (50g, 0,4mol) trong THF khô (400ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng chất rắn màu vàng (113,8g). LC-MS: 243 [M-*t*Bu+H]⁺.

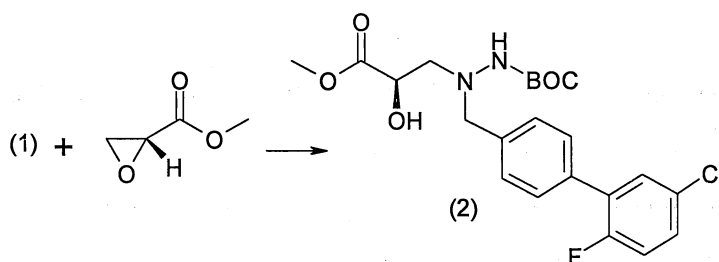
NaCNBH₃ (36g, 0,6mol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (113,8g, 0,4mol) trong THF khô (1L) ở nhiệt độ 0°C. AcOH (180ml) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (2L) và EtOAc (1,5L) được bổ sung và pha nước được điều chỉnh đến pH = 7 bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và nước (200ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không. Cặn được xử lý bằng MeOH (2L) và NaOH 1N (1,5L), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi loại dung môi MeOH, kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (112g). LC-MS: 245 [M-*t*Bu+H]⁺.

Quy trình điều chế 38

Este metyl của axit (*R*)-3-[N'-*t*-butoxycarbonyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic



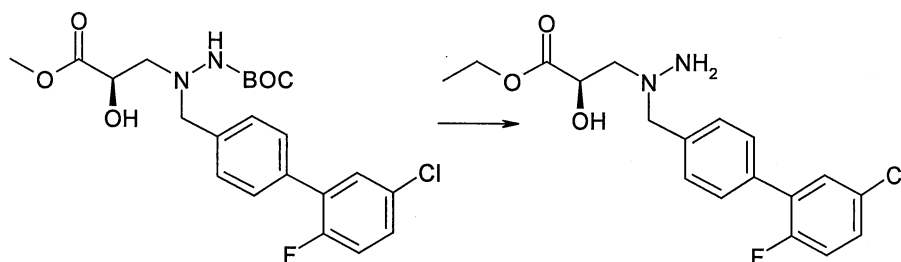
Axit 5-clo-2-flophenylboronic (38g, 0,2mol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,3g) được bổ sung vào dung dịch chứa este *t*-butyl của axit N' -(4-bromobenzyl)hydrazinocarboxylic (60g, 0,2mol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong 10 phút, và sau đó, K_2CO_3 (55,2g, 0,4mol) trong nước (240ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ, và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Cặn được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (PE:EtOAc=10:1~5:1) để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng chất rắn màu hồng (56g). LC-MS: 701 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.



Metyl (2*R*)-glyxidat (8,7g, 86mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (20g, 57mmol) trong rượu isopropyl (250ml) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 3 ngày, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (18,5g). LC-MS: 397 $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

Quy trình điều chế 39

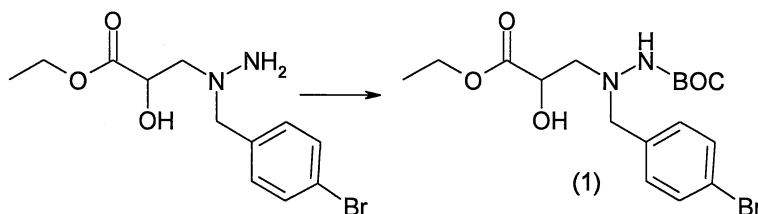
Este etyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-

hydroxypropionic

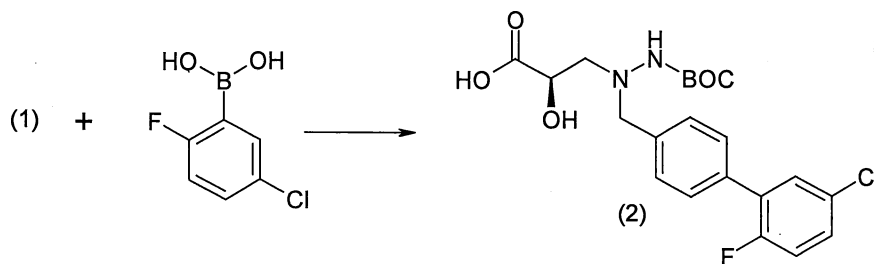
Dung dịch chứa este methyl của axit (*R*)-3-[*N'*-*t*-butoxycarbonyl-*N*-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (20g, 16mmol) trong HCl/EtOH (1,1M, 200ml) được khuấy qua đêm và sau đó được cô trong chân không. Cặn được phân tán trong EtOAc (2 x 40ml), và kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl rắn màu trắng nhạt (8,8g). LC-MS: 367 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,05-3,03 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 4,06-3,95 (m, 4 H), 4,42 (br, 1 H), 6,46 (br, 1 H), 7,62-7,40 (m, 7 H), 9,42 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 40

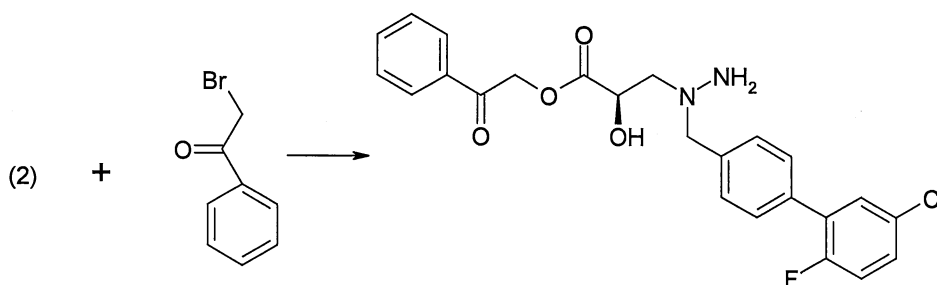
Este 2-oxo-2-phenyletyl của axit (*R*)-3-[*N*-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic



Este etyl của axit 3-[*N*-(4-bromobenzyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (3,1g, 9,6mmol) được kết hợp với di-*t*-butyldicacbonat (4,2g, 19,2mmol) và DCM (92,4mL, 1,4mol). DIPEA (5,0mL, 28,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô và cặn được hòa tan vào DCM và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-95% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn trong được thu gom và được cô để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng bột màu trắng (4,0g).



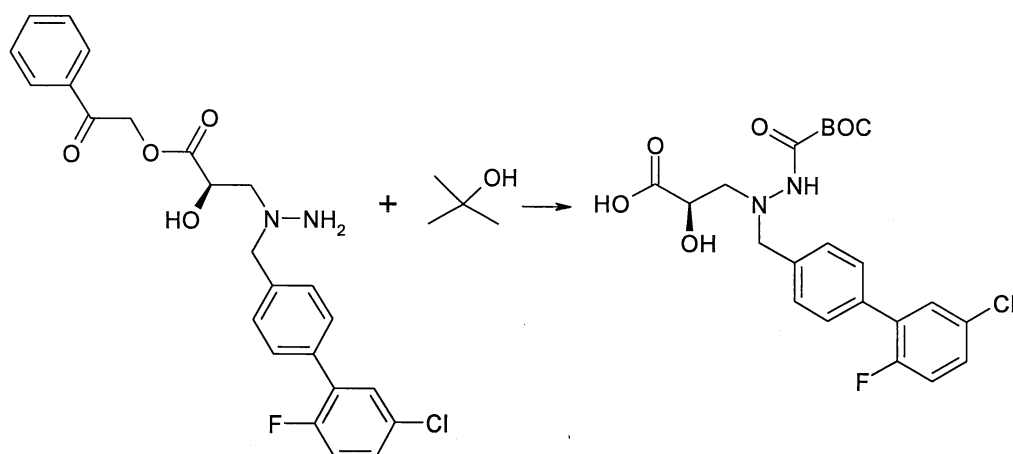
Hợp chất có công thức 1 (3,5g, 8,4mmol) được kết hợp với axit 5-clo-2-flophenylboronic (1,8g, 10,1mmol) và K_2CO_3 (3,5g, 25,2mmol) trong EtOH (29,4mL, 503mmol) và nước (7,6mL, 419mmol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí nitơ và sau đó SilicaCat DPP-Pd (tải lượng 0,28mmol/g; 3,0g, 839 μ mol) được bổ sung. Hỗn hợp được đặt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10-90% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất có công thức 2 (2,0g).



Hợp chất có công thức 2 (500mg, 1mmol) được kết hợp với K_2CO_3 (315mg, 2,3mmol) trong DMF (5,3mL, 68,4mmol). Sau đó, 2-bromoacetophenon (249mg, 1,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký nhanh (50-100% EtOAc trong hexan). Sau đó, nguyên liệu đã tinh chế này (605mg) được hòa tan trong MeCN (3,6mL, 68,4mmol). Dung dịch chứa HCl 4M trong 1,4-dioxan (1,4mL, 5,7mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (245mg).

Quy trình điều chế 41

Axit (R)-3-[N'-*t*-butoxyoxalyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-

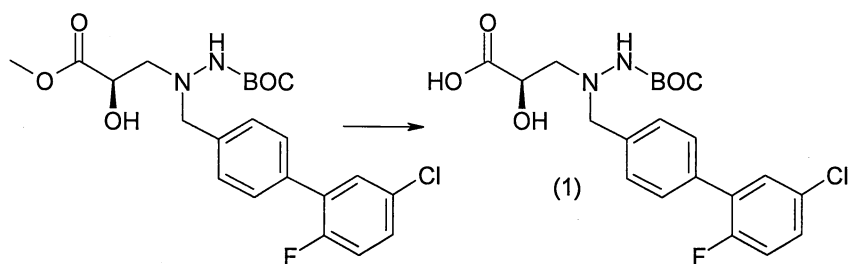
hydroxypropionic

t-butyl oxalyl clorua được điều chế bằng cách bổ sung oxalyl clorua (102 μ L, 1,2mmol) vào dung dịch chứa rượu *t*-butyl (35 μ L, 361 μ mol) trong ete (632 μ L, 6,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng trong không màu.

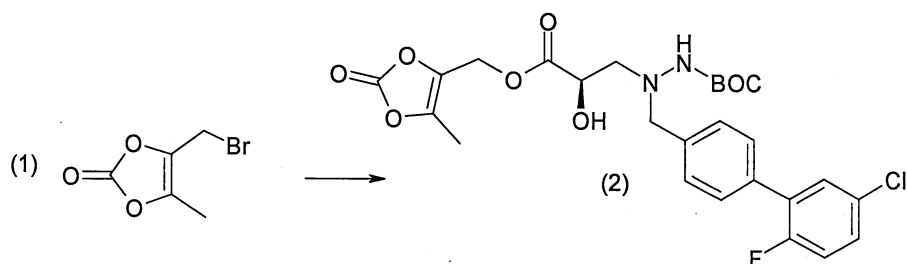
Este 2-oxo-2-phenyletyl của axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (55,0mg, 120 μ mol) được hòa tan trong DCM (463 μ L, 7,2mmol). *t*-butyl oxalyl clorua được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó được cô trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong AcOH (411 μ L, 7,2mmol). Kẽm (394mg, 6,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc và được tinh chế (cột pha đảo Interchim) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,0mg).

Quy trình điều chế 42

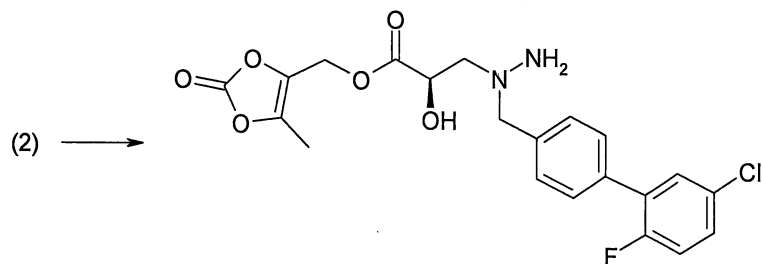
Este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic



LiOH hydrat (3g, 73mmol) trong nước (60ml) được bổ sung vào este methyl của axit (R)-3-[N'-t-butoxycarbonyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmethyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (16,5g, 36,5mmol) trong MeOH (300ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và MeOH được làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH=5 bằng dung dịch nước HCl 1M, và cần được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 300ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng chất rắn màu trắng (18g). LC-MS: 383 [M-tBu+H].



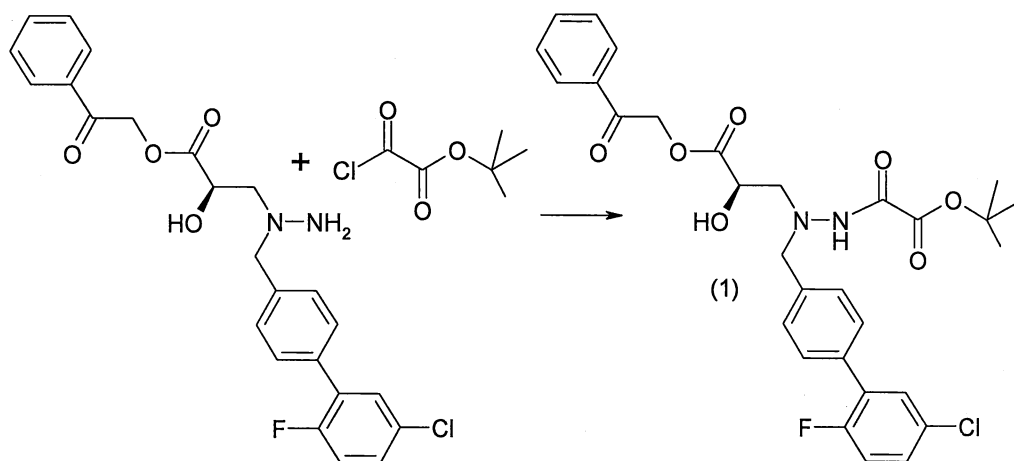
4-(bromometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (0,8g, 4,1mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (1,5g, 3,42mmol), K₂CO₃ (0,95g, 6,84mmol) và kali iodua (20mg) trong DMF (40ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước NaCl bão hòa (30ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 50ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Cần được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc=1:1) để thu được hợp chất có công thức 2 ở dạng chất rắn màu vàng (930mg). LC-MS: 495 [M-tBu+H]⁺.



Hợp chất có công thức 2 (400mg, 0,73mmol) được hòa tan trong MeCN (20ml), và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. N-trimetylsilylimidazol (290mg, 1,46mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. MeOH (50ml) được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 50ml) và được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 80ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Sản phẩm được thu gom để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (200mg). LC-MS: 451 [M+H]⁺.

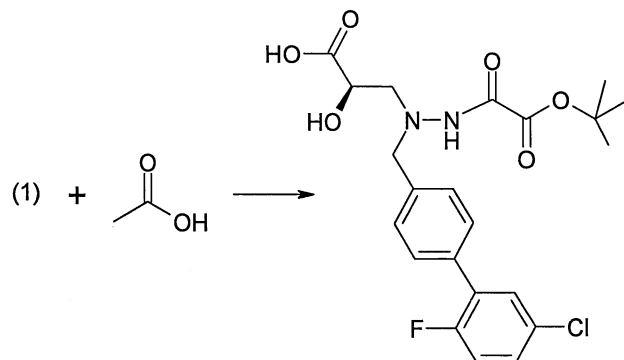
Quy trình điều chế 43

Axit (R)-3-[N'-t-butoxyoxalyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-hydrazino]-2-hydroxypropionic



t-butyl 2-clo-2-oxoaxetat (1,5g, 8,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa este 2-oxo-2-phenyletyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (2,0g, 4,4mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau đó, DIPEA (1,15g, 8,8mmol) được

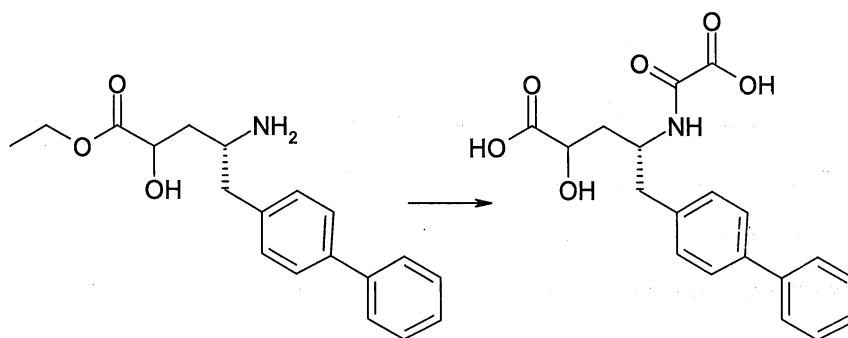
bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (PE:EtOAc=2:1) để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng chất lỏng màu vàng (2,0g). LC-MS: 585[M+H]⁺.



Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 1 (2,0g, 3,4mmol) và Zn (15,5g, 240mmol) trong AcOH (15ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc. Nước (30ml) được bổ sung vào dịch lọc, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 40ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 50ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH=10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng màu vàng (1,4g). LC-MS: 467 [M+H]⁺.

Ví dụ 1

Axit (R)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic

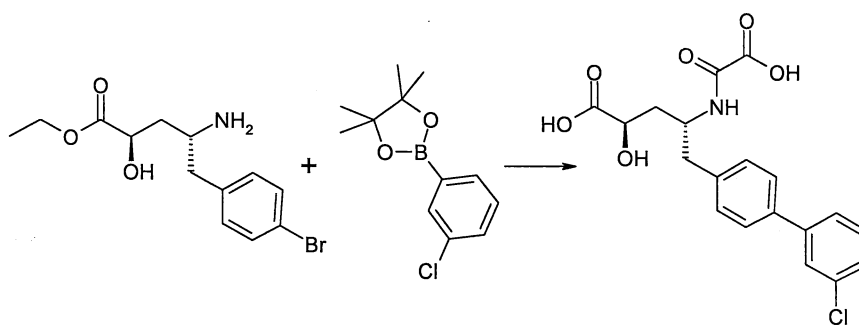


Este etyl của axit (R)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxypentanoic (muối

HCl; 47mg, 0,2mmol) và etyl oxalyl clorua (18,4 μ L, 1,1 đương lượng) được kết hợp với DIPEA (52,2 μ L, 0,3mmol) trong DMF (0,3ml)/DCM (0,3ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong EtOH (750 μ L) và dung dịch nước NaOH 1M (750 μ L), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,2mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{19}H_{19}NO_6$, 358,12; theo thử nghiệm 358,0.

Ví dụ 2

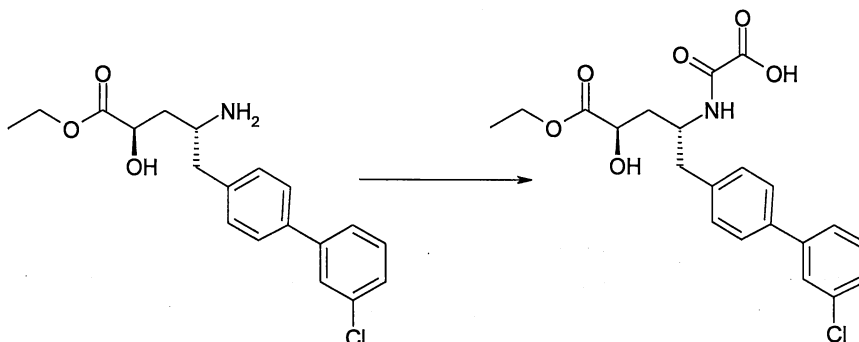
A. Axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



Dung dịch chứa etyl oxalyl clorua (70,7 μ L, 0,6mmol) trong DIPEA (165 μ L, 0,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa este etyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(4-bromophenyl)-2-hydroxypentanoic (100mg, 0,3mmol) và DCM (0,7ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Axit 3-clophenylboronic, este pinacol (112mg, 468 μ mol), K_2CO_3 (97mg, 702 μ mol), EtOH (2ml), và nước (0,6ml) được bổ sung, sau đó bổ sung SilicaCat[®]Pd(0) (tải lượng 0,09mmol/g, 260mg, 23,4 μ mol). Hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và dung dịch 10M chứa dung dịch nước NaOH (316 μ L) và THF (4,0ml) với 1 giọt MeOH được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cặn được hòa tan trong AcOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{19}H_{18}ClNO_6$, 392,08; theo thử

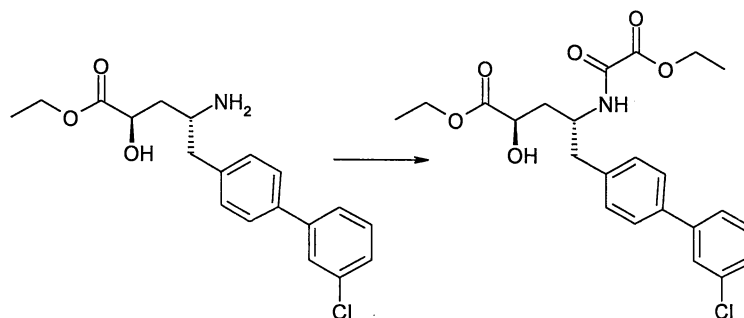
thử nghiệm 392,4.

B. Este etyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



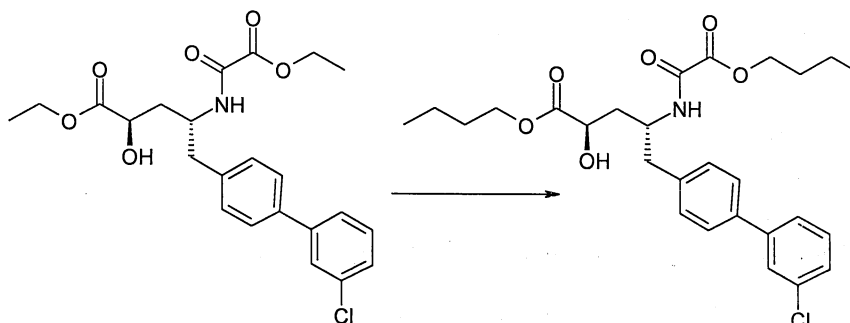
Oxalyl clorua (54,5 μ L, 0,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa rượu *t*-butyl (56,0 μ L) trong ete (1,0ml) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và dung dịch chứa este etyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (67,9mg, 0,2mmol) và DIPEA (102 μ L, 0,6mmol,) trong DCM (1,0ml) được bổ sung vào phần còn lại thu được ở dạng lỏng trong không màu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. TFA/DCM có tỷ lệ 1:1 (1,6ml) được bổ sung vào chất lỏng thô và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (40-90% MeCN/H₂O) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,0mg, độ tinh khiết 95%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₁H₂₂ClNO₆, 420,11; theo thử nghiệm 420,1.

C. Este etyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-4-(etoxyoxalylamino)-2-hydroxypentanoic



Dung dịch chứa ethyl oxalyl clorua (24,6 μ L, 0,2mmol) trong DCM (0,4ml) được bổ sung vào dung dịch chứa este ethyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (69,6mg, 0,2mmol) và Et₃N (69,7 μ L, 0,5mmol) trong DCM (1,0ml) ở nhiệt độ 0°C trong khoảng 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó khuấy tiếp 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nước (2ml) được bổ sung, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 2ml). Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột 4g, 16mL/phút, sử dụng 35% EtOAc/hexan (2 phút), 35-50% (1 phút), 50% (4 phút), 50-70% (1 phút) và 70% EtOAc/hexan (3 phút)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (63,9mg, độ tinh khiết 90%) ở dạng chất lỏng trong không màu mà sau khi để yên được hóa rắn thành chất rắn màu trắng. MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₃H₂₆ClNO₆, 448,14; theo thử nghiệm 448,2.

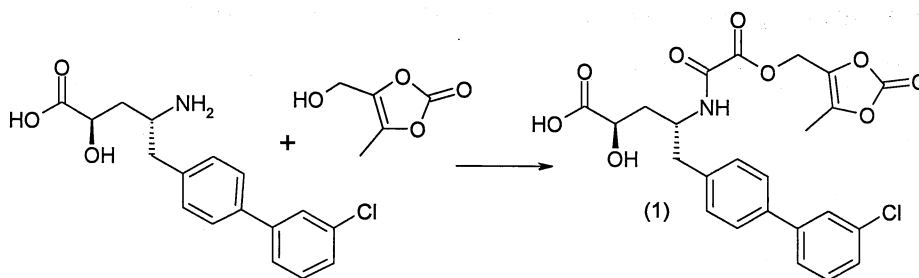
D. Este butyl của axit (2*R*,4*R*)-4-(butoxyoxalylamino)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic



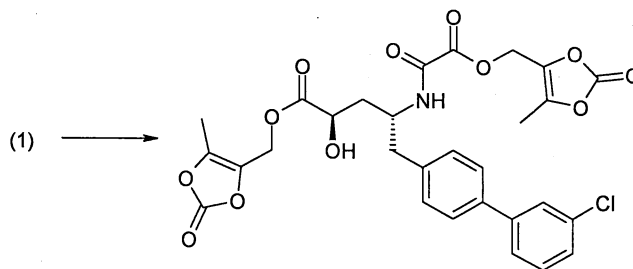
Monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (849 μ g, 4 μ mol) được bổ sung vào

dung dịch chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-4-(etoxyoxalylamino)-2-hydroxypentanoic (20,0mg, 45μmol) trong 1-butanol (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 14 giờ, ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ, và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2ml) được bổ sung, và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 2ml). Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô trong chân không để thu được chất lỏng trong không màu. Chất lỏng thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột 4g, 40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,1mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất lỏng trong không màu. MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₇H₃₄ClNO₆, 504,21; theo thử nghiệm 504,2.

E. Este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-[(5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetoxyoxalyl)amino]pentanoic

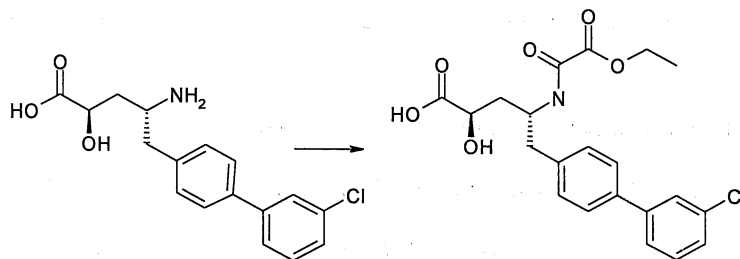


Oxalyl clorua (22,4μL, 264μmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-hydroxymetyl-5-metyl-[1,3]dioxol-2-on (29,1mg, 224μmol) trong ete (1,5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ete được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong DMF (1,5ml). Dung dịch thu được được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (65,0mg, 203μmol) và NaHCO₃ (51,2mg) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được cô trong chân không. Sau đó, cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (30%-90% MeCN/H₂O) để thu được hợp chất có công thức 1 (19,1mg) ở dạng chất rắn màu trắng.



1-hydroxybenzotriazol (7,7mg, 56,8 μ mol) và N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua (10,9mg, 56,8 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (19,1mg, 37,9 μ mol) trong DCM (1,0ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 4-hydroxymetyl-5-metyl-[1,3]dioxol-2-on (14,8mg, 114 μ mol) và 4-metylmorpholin (7,7mg, 75,8 μ mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 1,5ml). Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô để thu được chất lỏng màu vàng. Chất lỏng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (5,1mg). MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₉H₂₆ClNO₁₂, 616,11; theo thử nghiệm 616,1.

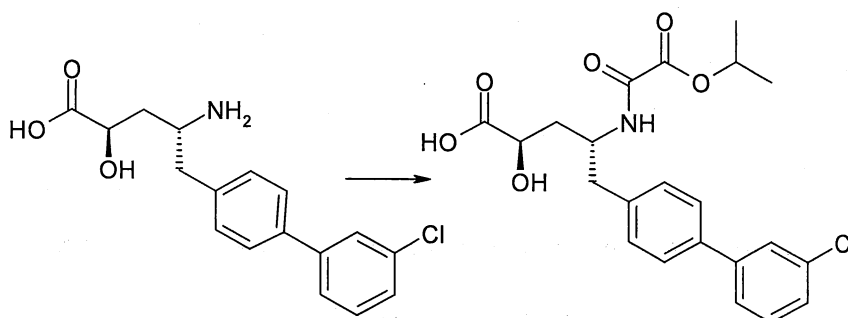
F. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-4-(etoxyoxalylamino)-2-hydroxypentanoic



Etyl oxalyl clorua (46,1 μ L, 0,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (120mg, 0,4mmol) và Et₃N (157 μ L, 1,1mmol) trong DMF (2,0mL, 25,8mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Etyl oxalyl clorua (30 μ L) được bổ sung thêm và hỗn hợp được khuấy thêm 10

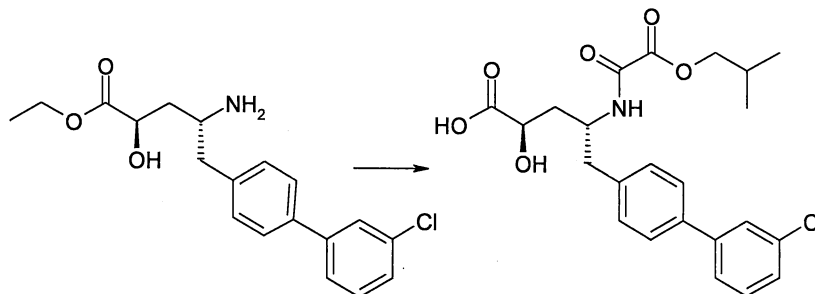
phút nữa. Nước (2ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 2ml). Dịch chiết được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được chất lỏng màu vàng. Chất lỏng thô được tinh chế bằng (sắc ký cột C-18, 20g; 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,5mg) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$, 420,11; theo thử nghiệm 420,2.

G. Axit (2R,4R)-5-(3'-Clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(isopropoxyoxalylamino)pentanoic



Este isopropyl của axit clo-oxo-axetic (62,1mg, 413 μmol ; ~ 53 μL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (100mg, 313 μmol) và Et_3N (157 μL , 1,1mmol) trong DMF (2,0mL, 25,8mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Etyl oxalyl clorua (50 μL) được bổ sung thêm và hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút nữa. Dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (5ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 3ml), dịch chiết được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô để thu được chất lỏng màu vàng. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C-18 HPLC điều chế, cột nhỏ, sử dụng 40-95% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53,0mg) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6$, 434,13; theo thử nghiệm 434,1.

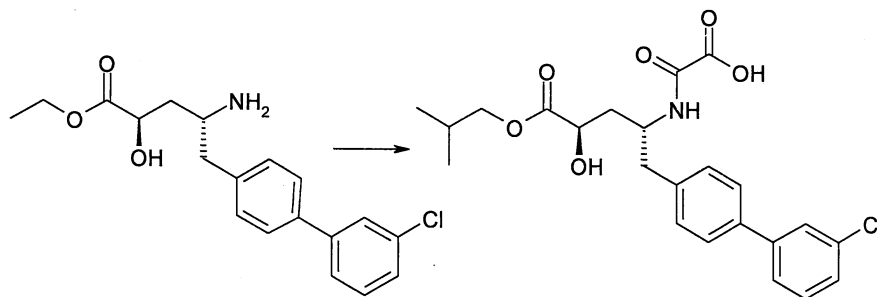
H. Axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(isobutoxyoxalylamino)pentanoic



Dung dịch nước HCl 1,0M (2,5mL, 2,5mmol) được bổ sung vào este etyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (100mg, 287 μ mol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic.

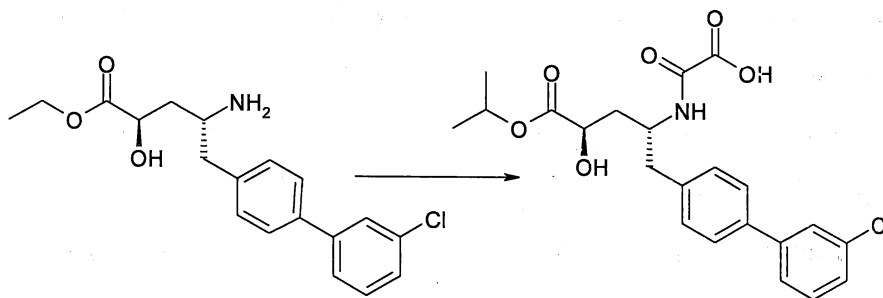
Este isobutyl của axit clo-oxo-axetic (99,4mg, 604 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic và Et₃N (160 μ L, 1,2mmol) trong DMF (2,0mL, 25,8mmol) ở nhiệt độ 0°C, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 5ml), các dịch chiết DCM được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô để thu được cặn rắn màu trắng. Chất rắn thô được tinh chế nhờ sắc ký cột C18 HPLC điều chế (cột nhỏ; 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40,0mg) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₃H₂₆ClNO₆, 448,14; theo thử nghiệm 448,1.

I. Este isobutyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



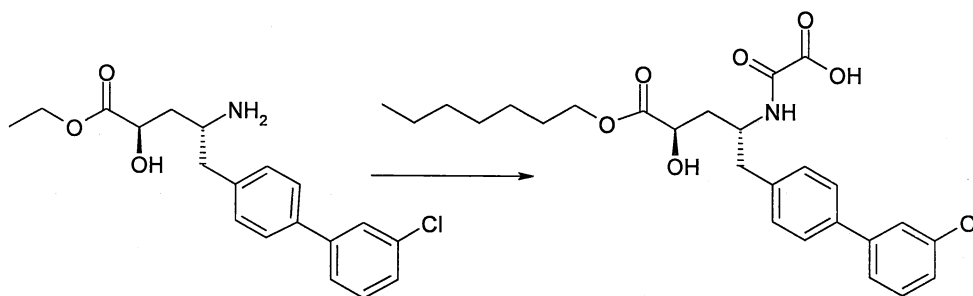
HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (216 μ L, 862 μ mol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (75,0mg, 216 μ mol) trong rượu isobutyl (0,5mL, 5,4mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Sau đó, chất rắn màu trắng được hòa tan trong DCM và DIPEA (113 μ L, 647 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung nhỏ giọt ~0,22mL dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua 1M trong DCM (0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,3mL, 7,7mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70,5mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₃H₂₆ClNO₆, 448,14; theo thử nghiệm 448,1.

J. Este isopropyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (216 μ L, 862 μ mol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (75,0mg, 216 μ mol) trong rượu isopropyl (0,5mL, 6,5mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Sau đó, chất rắn màu trắng được hòa tan trong DCM và DIPEA (113 μ L, 647 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung nhỏ giọt ~0,22mL dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua 1M trong DCM (0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,3mL, 7,7mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (62,8mg, độ tinh khiết 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₂H₂₄ClNO₆, 434,13; theo thử nghiệm 434,1.

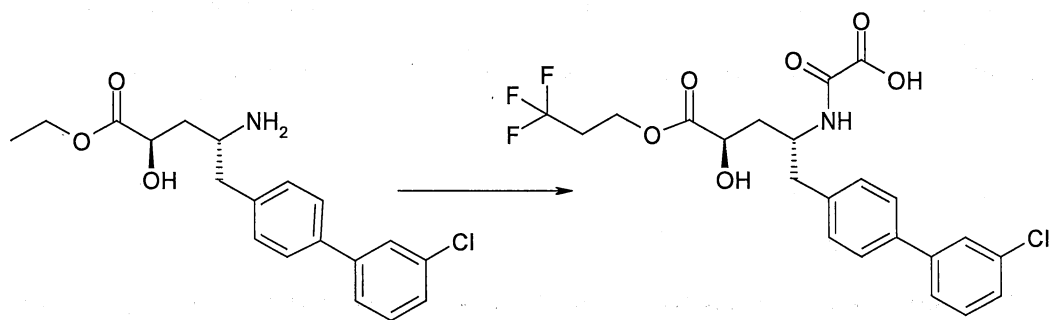
K. Este heptyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (216 μ L, 862 μ mol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (75,0mg, 216 μ mol) trong 1-heptanol (250 μ L, 1,8mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng, mà được tinh chế (cột sắc ký pha đảo Interchim; gradien MeCN trong nước 30-90% với 0,5% TFA).

Chất rắn màu trắng đã tinh chế được hòa tan trong DCM và sau đó DIPEA (113 μ L, 647 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung nhỏ giọt ~0,22mL dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua 1M trong DCM (0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,3mL, 7,7mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (43,3mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{26}H_{32}ClNO_6$, 490,19; theo thử nghiệm 490,2.

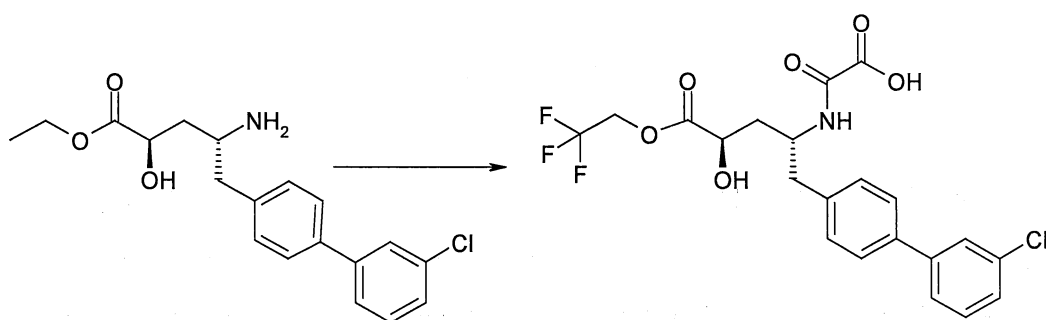
L. Este 3,3,3-triflopropyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (287 μ L, 1,2mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 144 μ mol) trong 3,3,3-triflopropan-1-ol (492mg, 4,3mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng, chất rắn màu trắng này được hòa tan trong DCM (1,0ml) và ~0,2mL dung dịch 1M chứa *t*-butyl oxalyl clorua trong DCM (0,2mmol). Sau đó, DIPEA (75,1 μ L, 431 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu

vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,3mL, 7,7mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,9mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{21}ClF_3NO_6$, 488,10; theo thử nghiệm 488,1.

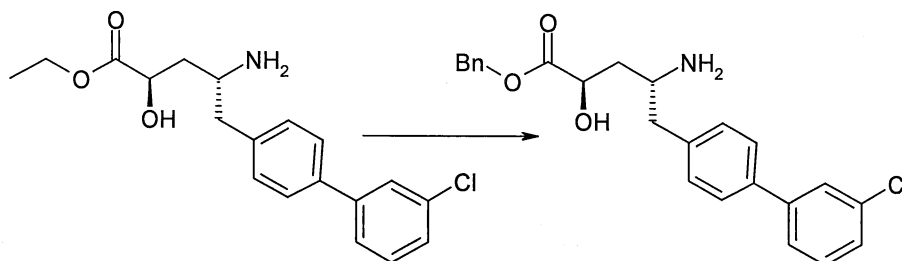
M. Este 2,2,2-trifloetyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



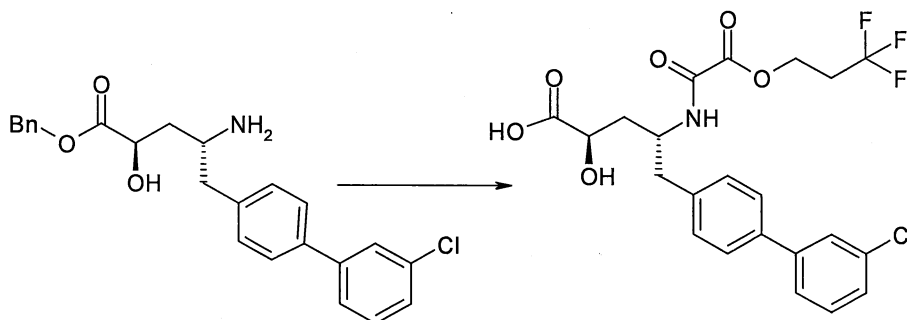
HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (287 μ L, 1,2mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 144 μ mol) trong 2,2,2-trifloetanol (0,5mL, 6,9mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng, chất rắn màu trắng này được hòa tan trong DCM (1,0ml) và ~0,2mL dung dịch 1M chứa *t*-butyl oxalyl clorua trong DCM (0,2mmol). Sau đó, DIPEA (75,1 μ L, 431 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,3mL, 7,7mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,5mg,

độ tinh khiết 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{21}H_{19}ClF_3NO_6$, 474,09; theo thử nghiệm 474,1.

N. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-[(3,3,3-triflopropoxyoxalyl)-amino]pentanoic



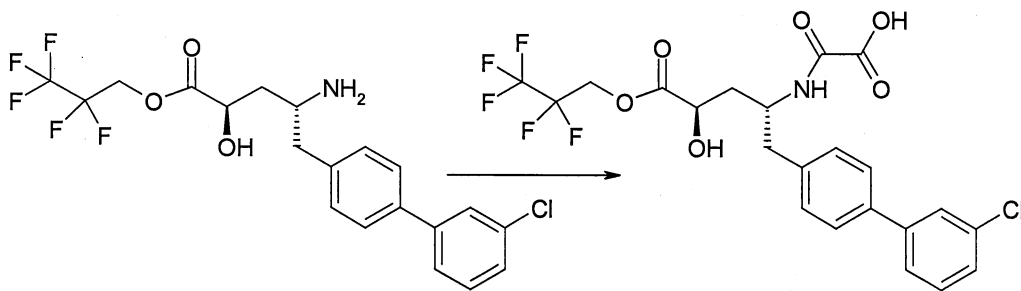
Rượu benzylic (13,0mL, 126mmol) được bổ sung vào este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (1,9g, 5,3mmol), sau đó bổ sung tiếp HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (5,3mL, 21,3mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được tinh chế (cột sắc ký pha đảo Interchim; 30-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được este benzyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (2,2g) ở dạng chất rắn màu trắng. (được làm bay hơi nước trong chân không (4 lần, mỗi lần 300ml) để loại bỏ rượu benzylic còn dư).



3,3,3-triflopropyl oxalyl clorua được điều chế bằng cách bổ sung oxalyl clorua (51,6μL, 610μmol) vào dung dịch chứa 3,3,3-triflopropan-1-ol (62,6mg, 549μmol) trong ete (500μL, 4,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng trong không màu. Dung dịch oxalyl clorua ~1M được điều chế bằng cách hòa tan chất lỏng thu được trong ~0,61mL DCM.

Dung dịch 3,3,3-triflopropyl oxalyl clorua (~140 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa este benzyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 122 μ mol) trong DCM (1,0ml) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 2ml). Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. 10% Pd/C, 50% lượng ẩm (tải lượng 0,45mmol/g; 13,6mg, 6,1 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất lỏng màu vàng trong DCM và THF (1,0ml), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,5mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₂H₂₁ClF₃NO₆, 488,10; theo thử nghiệm 4880.

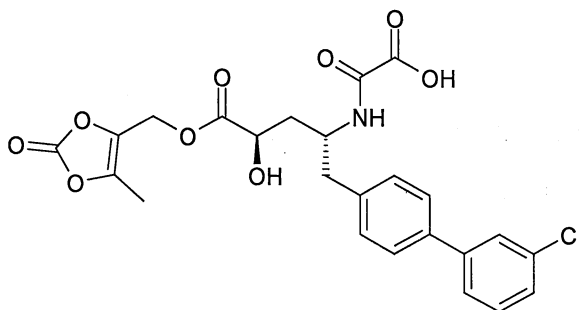
O. Este 2,2,3,3,3-pentafloropropyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



Dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua ~1M (~0,2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa este 2,2,3,3,3-pentafloropropyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 111 μ mol) trong DCM (1,0ml) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (21,2 μ L, 122 μ mol) trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 5ml). Các dịch chiết DCM được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô

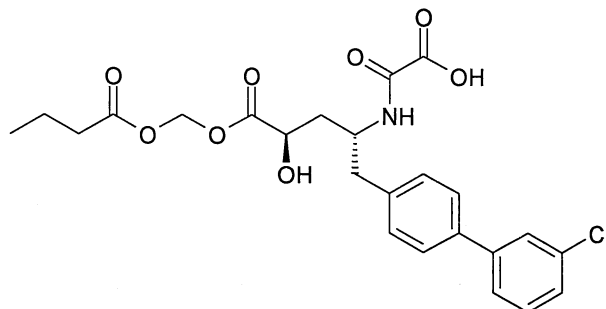
để thu được chất lỏng trong không màu. Chất lỏng thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (50% EtOAc/hexan để thu được chất lỏng trong không màu. TFA/DCM 1:1 (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa chất lỏng không màu này và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (40%-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,6mg, độ tinh khiết 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{19}ClF_5NO_6$, 524,08; theo thử nghiệm 524,0.

P. Este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



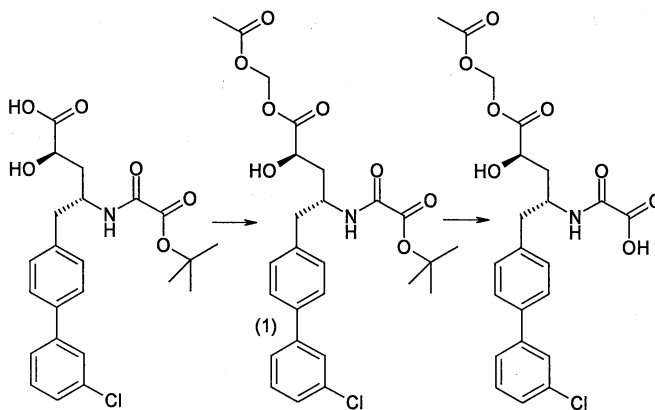
Dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua ~1M (160 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa este 5-metyl-2-oxo[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 116 μ mol) trong DCM (1,00mL, 15,6mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung nhỏ giọt N,N-diisopropylamin (17,8 μ L, 127 μ mol) trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó được cô trong chân không. TFA/DCM 1:1 (1,0mL, 6,2mmol) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 quy mô điều chế, cột nhỏ, sử dụng 30-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (9,6mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{24}H_{22}ClNO_9$, 504,10; theo thử nghiệm 504,0.

Q. Este butyryloxymetyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



Dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua ~1M (160 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa este butyryloxymetyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (48,6mg, 116 μ mol) trong DCM (1,00mL, 15,6mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung nhỏ giọt N,N-diisopropylamin trong 10 phút (17,8 μ L, 127 μ mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó được cô trong chân không. TFA/DCM 1:1 (1,0mL, 6,2mmol) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 quy mô điều chế, cột nhỏ, sử dụng 30-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (10,2mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₄H₂₆ClNO₈, 492,13; theo thử nghiệm 492,0.

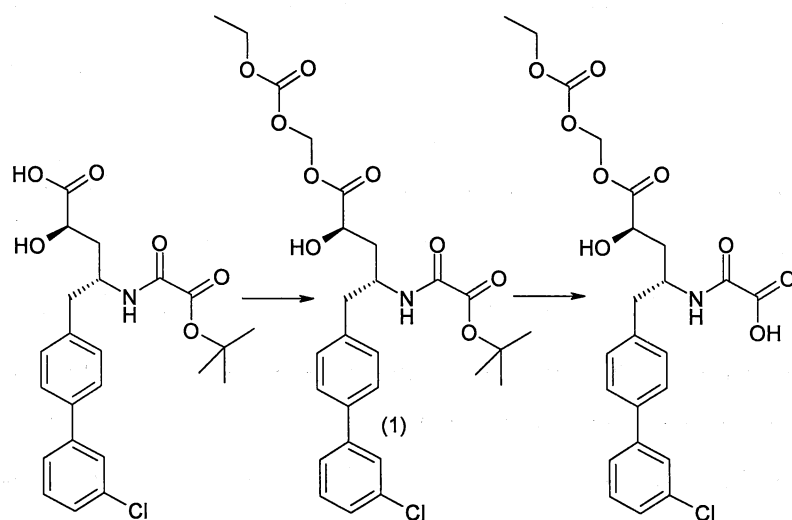
R. Este axetoxymetyl của axit (2R,4R)-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



2,6-lutidin (144mg, 1,3mmol) và NaI (67mg, 450 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2*R*,4*R*)-4-(*t*-butoxyoxalylamino)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (200mg, 450 μ mol) và bromometyl axetat (97mg, 0,9mmol) trong DMF (2ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 20ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 70ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (PE:EtOAc =2:1) để thu được hợp chất có công thức 1 (100mg) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 542[M+Na]⁺.

TFA (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (100mg, 0,2mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 8:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (10mg). LC-MS: 464[M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,0 Hz, 3H), 7,42 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 3H), 5,78 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,31 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 2,94 (ddd, *J*=22,0, 13,8, 7,2 Hz, 2H), 2,09 (m, 5H).

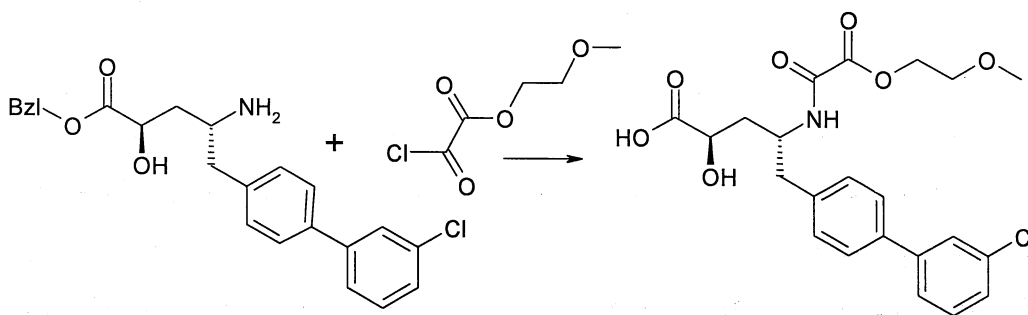
S. Este etoxycacbonylloxymetyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



2,6-lutidin (72mg, 660 μ mol) và NaI (33mg, 220 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2*R*,4*R*)-4-(*t*-butoxyoxalylamino)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (100mg, 220 μ mol) và clometyl etyl cacbonat (61mg, 440 μ mol) trong DMF (3ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 20ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 70ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (PE:EtOAc =2:1) để thu được hợp chất có công thức 1 (40mg) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 572[M+Na]⁺.

TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (40mg, 70 μ mol) trong DCM (3ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 8:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (18mg). LC-MS: 494[M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 5,80 (d, *J*=18,6 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (dd, *J*=14,3, 7,1 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,07 (d, *J*=28,0 Hz, 2H), 1,29 (dd, *J*=12,6, 5,5 Hz, 3H), MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₃H₂₄ClNO₉, 494,11; theo thử nghiệm 494.

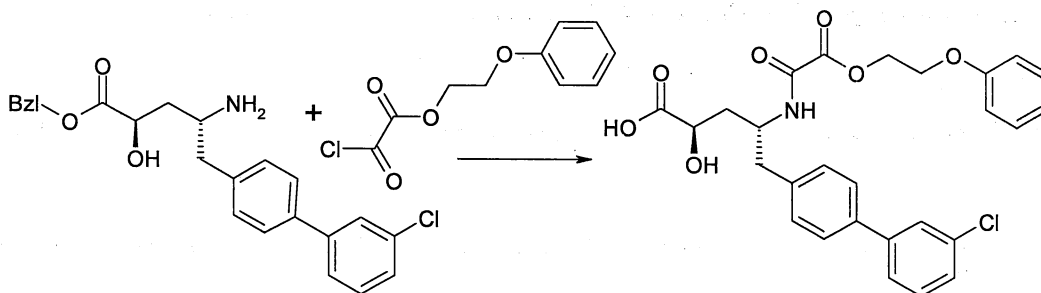
T. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-[(2-metoxyetoxyoxalyl)amino]-pentanoic



DIPEA (64 μ L, 366 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este benzyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg,

122 μ mol) trong DCM (3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch este 2-methoxyetyl của axit clo-oxo-axetic 1,0M (22mg, 134 μ mol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (cột sắc ký C18 Interchim, 20g, 340-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA). THF (3ml) được bổ sung vào nguyên liệu đã tinh chế, sau đó bổ sung paladi cacbon (10% trọng lượng trên nguyên tử cacbon, lượng ẩm 50g, 12,9mg, 12 μ mol) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc và được cô trong chân không, và cặn được hòa tan trong AcOH (0,5ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,8mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{24}ClNO_7$, 450,12; theo thử nghiệm 450,2.

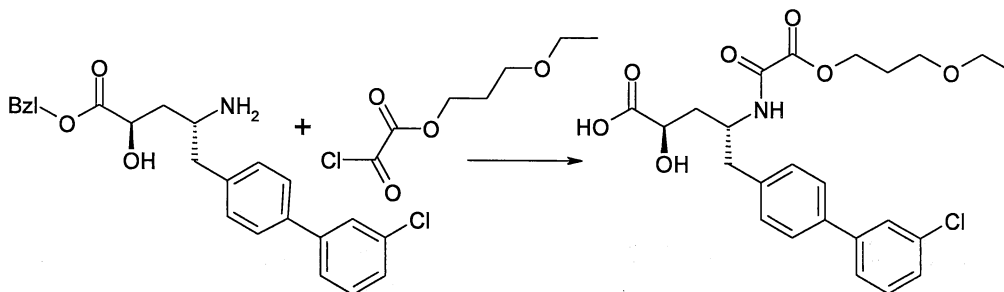
U. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-[(2-phenoxyetoxyoxalyl)amino]-pentanoic



DIPEA (64 μ L, 366 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este benzyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 122 μ mol) trong DCM (3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch este 2-phenoxyetyl của axit clo-oxo-axetic 1,0M (31mg, 134 μ mol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (Cột sắc ký C18 Interchim, 20g, 340-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA). THF (3ml) được bổ sung vào nguyên liệu đã tinh chế, sau đó bổ sung paladi cacbon (10% trọng lượng trên nguyên tử cacbon, lượng ẩm 50g, 12,9mg, 12 μ mol) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc và được cô trong chân không, và cặn được hòa tan trong AcOH (0,5ml) và được tinh chế

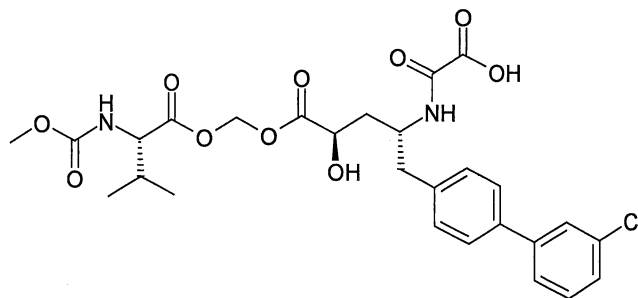
bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{27}H_{26}ClNO_7$, 512,14; theo thử nghiệm 512,2.

V. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-4-[(3-etoxypropoxyoxalyl)amino]-2-hydroxy-pentanoic



DIPEA (64 μ L, 366 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este benzyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 122 μ mol) trong DCM (3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch este 3-etoxypropyl của axit clo-oxo-axetic 1,0M (26g, 134 μ mol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (cột sắc ký C18 Interchim, 20g, 340-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA). THF (3ml) được bổ sung vào nguyên liệu đã tinh chế, sau đó bổ sung paladi cacbon (10% trọng lượng trên nguyên tử cacbon, lượng ẩm 50g, 12,9mg, 12 μ mol) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc và được cô trong chân không, và cặn được hòa tan trong AcOH (0,5ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,5mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{24}H_{28}ClNO_7$, 478,16; theo thử nghiệm 478,2.

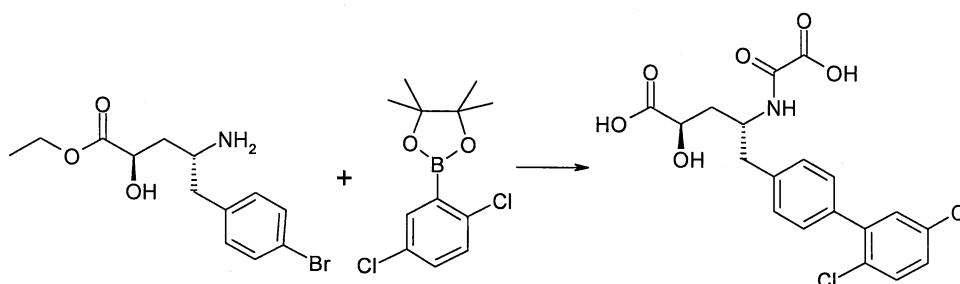
W. Este (S)-2-metoxycarbonylamino-3-metylbutyryloxymetyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



Bằng các phương pháp được mô tả ở đây, hợp chất nêu ở đề mục cũng được điều chế (12,6mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}ClN_2O_{10}$, 579,17; theo thử nghiệm 579,2

Ví dụ 3

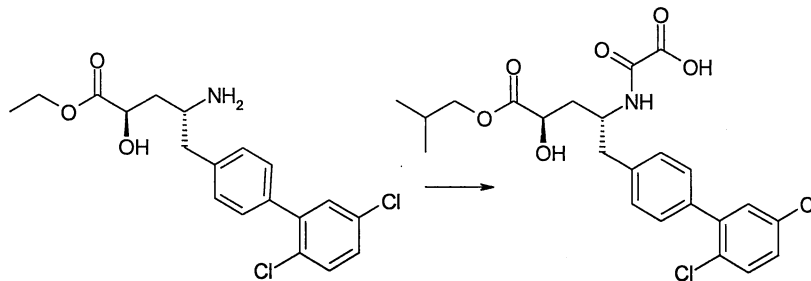
A. Axit (2R,4R)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-
(oxalamino)pentanoic



Dung dịch chứa ethyl oxalyl clorua (42,4 μ L, 0,4mmol) trong DCM (0,4mL, 6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa este ethyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(4-bromophenyl)-2-hydroxypentanoic (80mg, 0,2mmol) và Et_3N (0,1mL, 0,8mmol) trong DCM (1ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm được kết hợp với axit 2,5-dichlorophenylboronic (72,4mg, 0,4mmol), K_2CO_3 (104,9mg, 759 μ mol), EtOH (0,9ml), và nước (0,2ml). Hỗn hợp được đặt trong môi trường khí nitơ và SilicaCat[®]DPP-Pd (tải lượng 0,28mmol/g, 90,4mg, 25,3 μ mol) được bổ sung. Hỗn hợp được đặt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút, sau đó được lọc. Dung dịch nước LiOH 1M (2,5mL, 2,5mmol) được bổ sung để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,9mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{19}H_{17}Cl_2NO_6$, 426,04; theo thử nghiệm

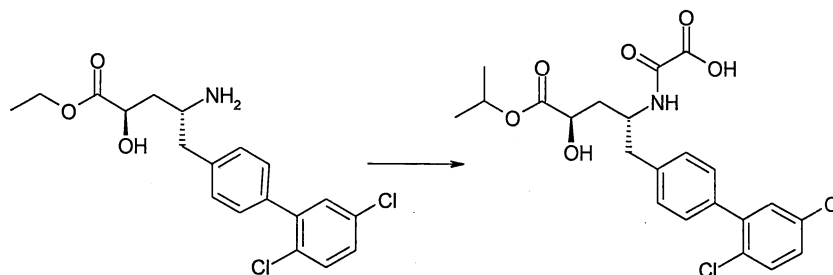
426,0.

B. Este isobutyl của axit (2R,4R)-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



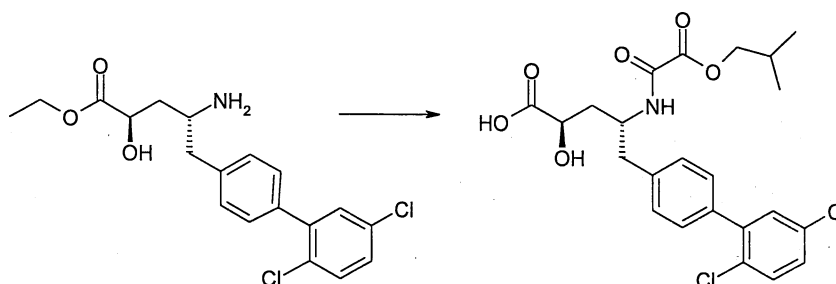
HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (196 μ L, 785 μ mol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2R,4R)-4-amino-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (75,0mg, 196 μ mol) trong rượu isobutyl (0,5mL, 5,4mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Sau đó, chất rắn màu trắng được hòa tan trong DCM (1ml) và DIPEA (102 μ L, 588 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó bổ sung nhỏ giọt ~0,2mL dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua trong DCM 1M (0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,1mL, 7,0mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₃H₂₅Cl₂NO₆, 482,11; theo thử nghiệm 482,1.

C. Este isopropyl của axit (2R,4R)-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic



HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (196 μ L, 785 μ mol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (75,0mg, 196 μ mol) trong rượu isopropyl (0,5mL, 6,5mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Sau đó, chất rắn màu trắng được hòa tan trong DCM (1ml) và DIPEA (102 μ L, 588 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp đó bổ sung nhỏ giọt ~0,2mL dung dịch *t*-butyl oxalyl clorua trong DCM 1M (0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch TFA/DCM (1:1, 1,1mL, 7,0mmol) được bổ sung vào chất lỏng màu vàng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu vàng trong. Chất lỏng thô được tinh chế (sắc ký cột C18 HPLC quy mô điều chế, 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (60,6mg, độ tinh khiết 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₂H₂₃Cl₂NO₆, 468,09; theo thử nghiệm 468,1.

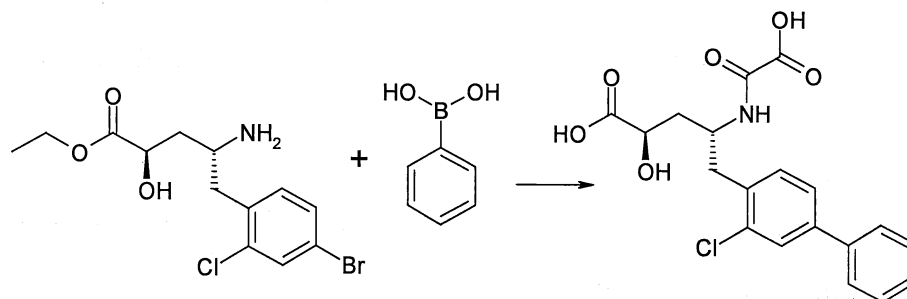
D. Axit (2*R*,4*R*)-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(isobutoxyoxalylamino)-pentanoic



Dung dịch nước HCl 1,0M (3,5mL, 3,5mmol) được bổ sung vào este ethyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(2',5'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (155mg, 405μmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ sau đó được cô. Sản phẩm được kết hợp với Et₃N (226μL, 1,6mmol) trong DMF (2,5mL, 32,3mmol). Este isobutyl của axit clo-oxo-axetic (140mg, 851μmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 5ml), dịch chiết được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được cặn rắn màu trắng. Chất rắn thô được tinh chế thông qua HPLC điều chế (cột C18; 40-90% MeCN trong nước với 0,05% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (98,0mg, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₃H₂₅Cl₂NO₆, 482,11; theo thử nghiệm 482,1.

Ví dụ 4

Axit (2*R*,4*R*)-5-(3-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic

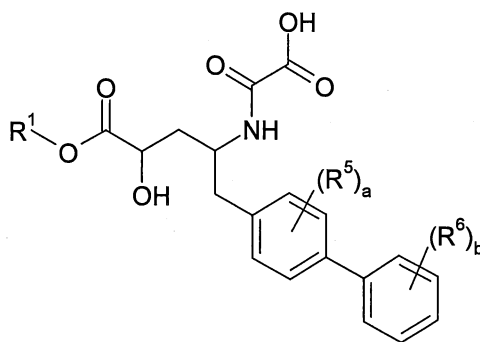


Dung dịch chứa ethyl oxalyl clorua (41μL, 0,4mmol) trong DCM (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (3*R*,5*R*)-5-amino-6-(4-bromo-2-clo-phenyl)-2-etoxy-hex-1-en-3-ol (96mg, 0,3mmol) và Et₃N (0,1192mL, 0,8556mmol) trong DCM (1,4ml), và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm bay hơi dưới áp suất giảm và được kết hợp với axit phenylboronic (52,2mg, 0,4mmol), K₂CO₃ (100mg, 0,9mmol), nước (0,2ml), và EtOH (1ml). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí nitơ, và SilicaCat®DPP-Pd (tải

lượng 0,28mmol/g; 100mg, 0,03mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được đun ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp được lọc và dung dịch chứa dung dịch nước LiOH 1M (3mL, 3mmol) được bổ sung. Sau đó, sản phẩm được tinh chế (cột sắc ký pha đảo Interchim) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,6mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{19}H_{18}ClNO_6$, 392,08; theo thử nghiệm 392,2.

Ví dụ 5

Bằng các quy trình được mô tả trong các ví dụ ở đây, và thay thế các nguyên liệu và các chất phản ứng ban đầu thích hợp, các hợp chất sau được điều chế:

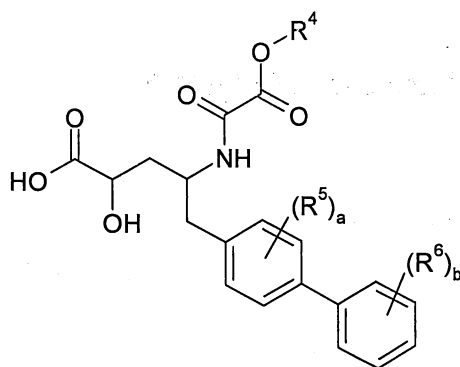


Ví dụ	R^1	a	R^5	b	R^6	Công thức	MS m/z : $[M+H]^+$	
							Theo tính toán	theo thử nghiệm
1	H	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	$C_{20}H_{20}ClNO_6$	406,10	406,0
2	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	$C_{23}H_{26}ClNO_6$	448,14	448,0
3	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	$C_{22}H_{24}ClNO_6$	434,13	434,4
4	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	$C_{24}H_{28}ClNO_6$	462,16	462,0
5	H	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{19}H_{17}ClFNO_6$	410,07	410,0

Ví dụ	R ¹	a	R ⁵	b	R ⁶	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							Theo tính toán	theo thử nghiệm
6	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438,10	438,0
7	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₆	466,14	466,0
8	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFNO ₆	452,12	452,0
9	H	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₆	426,04	426,0
10	-CH ₂ CH ₃	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ NO ₆	454,07	454,0
11	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ NO ₆	482,11	482,0
12	-CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ NO ₆	468,09	468,1
13	H	1	3-Cl	2	2'-F, 5'-Cl	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ FN ₂ O ₆	445,03	445,0

1. Axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-metylbiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)-pentanoic
2. Este isopropyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-metylbiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)-pentanoic
3. Este etyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-metylbiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
4. Este isobutyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-metylbiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
5. Axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
6. Este etyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic

7. Este isobutyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
8. Este isopropyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
9. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-xyclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
10. Axit (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(isobutoxyoxalylamino)-pentanoic
11. Este isobutyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
12. Este isopropyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic
13. Axit (*R*)-3-[N-(3,5'-diclo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalyl-hydrazino]-2-hydroxypropionic



Ví dụ	R ⁴	a	R ⁵	b	R ⁶	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							Theo tính toán	theo thử nghiệm
14	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438,10	438,2
15	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFNO ₆	452,12	452,2

Ví dụ	R ⁴	a	R ⁵	b	R ⁶	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							Theo tính toán	theo thử nghiệm
16	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₆	466,14	466,4
17	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ NO ₆	482,11	482,1

14. Axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-4-(etoxyoxalylamino)-2-hydroxy-pentanoic

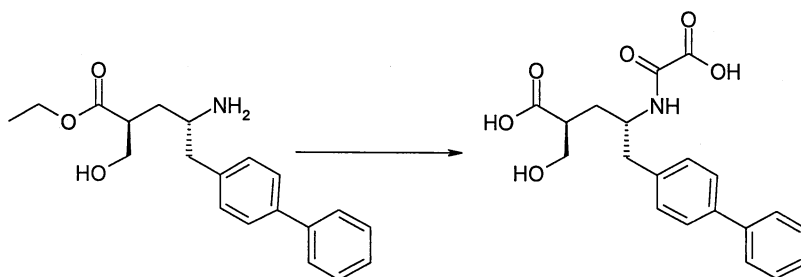
15. Axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(isopropoxyoxalyl-amino)-pentanoic

16. Axit (2*R*,4*R*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(isobutoxyoxalylamino)-pentanoic

17. Este etyl của axit (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-diclobiphenyl-4-yl)-2-hydroxy-4-(oxalylamino)pentanoic

Ví dụ 6

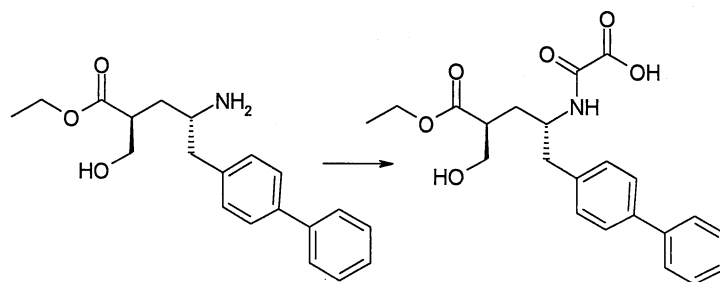
A. Axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Etyl oxalyl clorua (27μL, 0,2mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa este etyl của axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-pentanoic (muối HCl; 80mg, 0,22mmol) trong DMF (0,5ml)/DCM (0,5ml), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong LiOH (monohydrat; 92,2mg, 2,2mmol), nước (1,0ml) và EtOH (2,0ml), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng AcOH và dung môi được loại bỏ. Cặn được hòa tan trong AcOH/MeCN và được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn sạch được kết hợp và được đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (37mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}NO_6$, 372,14; theo thử nghiệm 372,2.

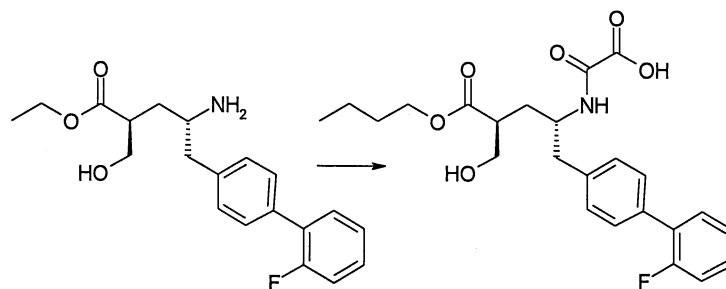
B. Este etyl của axit (2S,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Oxalyl clorua (232 μ L, 2,8mmol) và rượu *t*-butyl (228 μ L) được kết hợp trong ete (6,7ml) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong chân không tạo thành este *t*-butyl của axit clo-oxo-axetic, mà sau đó được hòa tan trong DCM (10ml) và được kết hợp với este etyl của axit (2S,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-pentanoic (muối HCl; 667mg, 1,8mmol), mà được hòa tan trong DCM với Et₃N (2,6ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thô được cô, được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20-80% EtOAc/hexan). Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong DCM (5ml) và TFA (1ml), và được khuấy trong 1 giờ. Sản phẩm được làm khô dưới chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (135mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{25}NO_6$, 400,17; theo thử nghiệm 400,2.

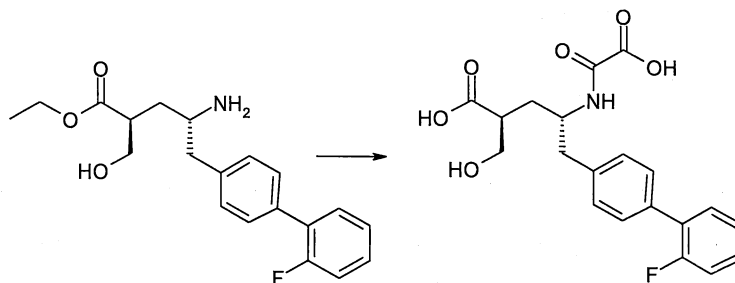
Ví dụ 7

A. Este butyl của axit (2S,4S)-5-(2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Oxalyl clorua (44,1 μ L, 0,5mmol) và rượu *t*-butyl (46,5 μ L) được kết hợp trong ete (1ml) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong chân không tạo thành este *t*-butyl của axit clo-oxo-axetic, mà sau đó được hòa tan trong DCM (2ml). Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-(2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymethylpentanoic (muối HCl; 120mg, 0,3mmol) được kết hợp với 1-butanol (3ml) và dung dịch 4M chứa HCl trong 1,4-dioxan (3ml) và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (2 lần) và sản phẩm được hòa tan trong Et₃N (155 μ L) và DCM, sau đó được kết hợp với este *t*-butyl của axit clo-oxo-axetic. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan lại trong TFA:DCM 1:1, và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 40°C. AcOH được bổ sung và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30mg, độ tinh khiết 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₄H₂₈FNO₆, 446,19; theo thử nghiệm 446,4.

B. Axit (2*S*,4*S*)-5-(2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymethyl-4-(oxalylamino)pentanoic

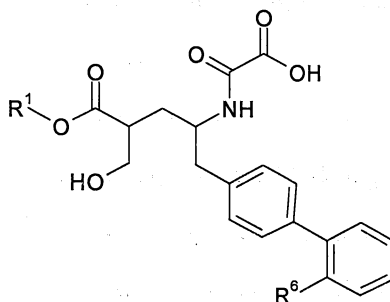


Etyl oxalyl clorua (13,8 μ L, 0,1mmol) và DIPEA (39,2 μ L, 0,2mmol) được

kết hợp với este etyl của axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-(2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymethylpentanoic (muối HCl; 43mg, 0,1mmol) được hòa tan trong DCM (0,9ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó được cô trong chân không. Dung dịch nước LiOH 1M (0,9ml) và EtOH (0,9ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng AcOH và dung môi được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong AcOH/MeCN và được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn sạch được kết hợp và được đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,7mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{20}H_{20}FNO_6$, 390,13; theo thử nghiệm 390,2.

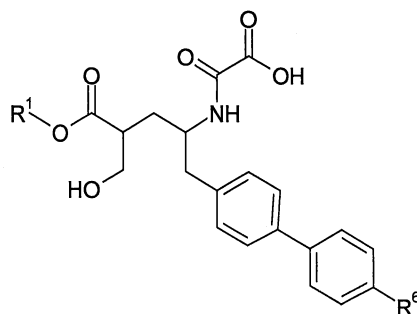
Ví dụ 8

Bằng các quy trình được mô tả trong các ví dụ ở đây, và thay thế các nguyên liệu và các chất phản ứng ban đầu thích hợp, các hợp chất dưới đây được điều chế:



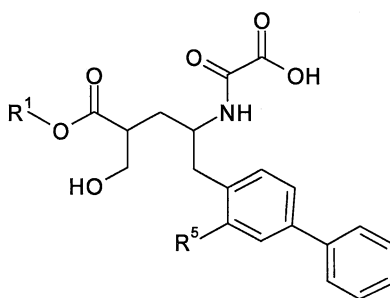
Ví dụ	R^1	R^6	Công thức	MS m/z : $[M+H]^+$	
				Theo tính toán	theo thử nghiệm
1	$-CH_2CH_3$	F	$C_{22}H_{24}FNO_6$	418,16	418,4
2	H	F	$C_{20}H_{20}FNO_6$	390,13	390,4
3	H	Cl	$C_{20}H_{20}ClNO_6$	406,10	406,4

1. Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-5-(3'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic
2. Axit (2*S*,4*S*)-5-(3'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic
3. Axit (2*S*,4*S*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Ví dụ	R ¹	R ⁶	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				Theo tính toán	theo thử nghiệm
4	H	F	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₆	390,13	390,2

4. Axit (2*S*,4*S*)-5-(4'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Ví dụ	R ¹	R ⁵	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				Theo tính toán	theo thử nghiệm

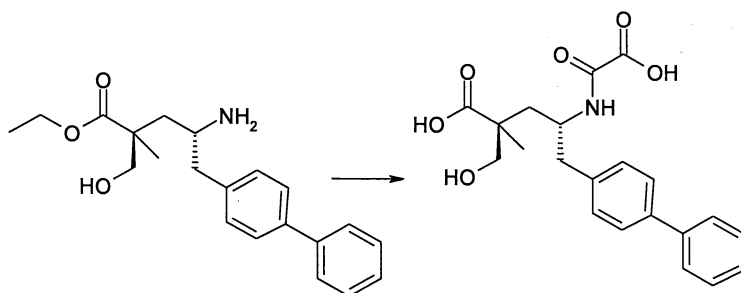
Ví dụ	R ¹	R ⁵	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				Theo tính toán	theo thử nghiệm
5	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406,10	406,0
6	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406,10	406,0

5. Axit (2*S*,4*S*)-5-(3-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic

6. Axit (2*R*,4*S*)-5-(3-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(oxalylamino)pentanoic

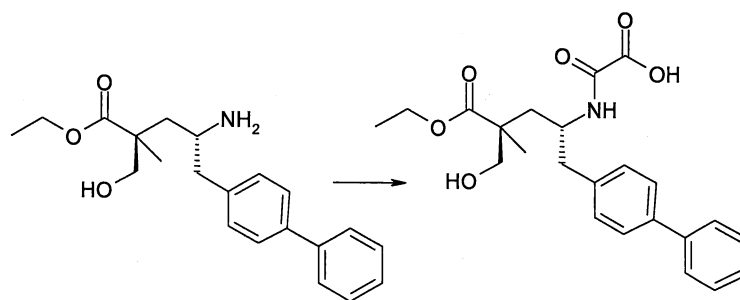
Ví dụ 9

A. Axit (2*S*,4*R*)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-2-metyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Etyl oxalyl clorua (13,1μL, 0,1mmol) được kết hợp với este etyl của axit (2*S*,4*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-2-metylpentanoic (40mg, 0,1mmol) được hòa tan trong DCM (0,3ml) và một lượng nhỏ DMF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, sau đó được cô trong chân không. Dung dịch nước NaOH 1M (117μL) và THF (1,5ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cặn được hòa tan trong AcOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8mg, độ tinh khiết 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₁H₂₃NO₆, 386,15; theo thử nghiệm 386,0.

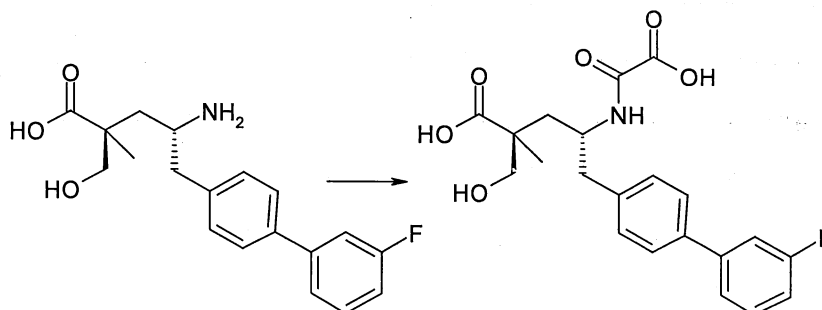
B. Este etyl của axit (2*S*,4*R*)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-2-metyl-4-

(oxalylamino)pentanoic

Oxalyl clorua (12,4 μ L, 0,1mmol) và rượu *t*-butyl (13,1 μ L) được kết hợp trong ete (0,3ml) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong chân không tạo thành este *t*-butyl của axit clo-oxo-axetic, mà sau đó được hòa tan trong DCM (0,7ml) và được kết hợp với este etyl của axit (2*S*,4*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-2-metyl-pentanoic (33,4mg, 98 μ mol). Et₃N (43,6 μ L) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong TFA:DCM 1:1 và được khuấy trong 1 giờ. AcOH được bổ sung và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7mg, độ tinh khiết 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₃H₂₇NO₆, 414,18; theo thử nghiệm 414,4.

Ví dụ 10

Axit (2*S*,4*R*)-5-(3'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-2-metyl-4-(oxalylamino)pentanoic

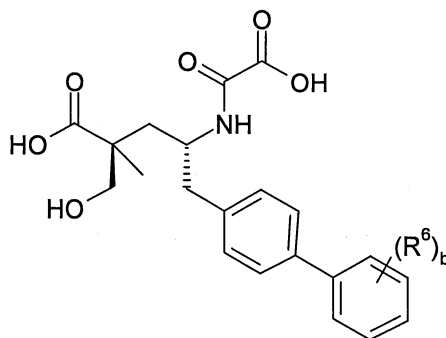


Etyl oxalyl clorua (9,1 μ L, 0,1mmol) được kết hợp với axit (2*S*,4*R*)-4-

amino-5-(3'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymethyl-2-methylpentanoic (27mg, 0,1mmol) được hòa tan trong DCM (0,2ml) và một lượng nhỏ DMF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung môi được làm bay hơi và dung dịch nước NaOH 10M (81,5 μ L), và THF (1,0ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cặn được hòa tan trong AcOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{21}H_{22}FNO_6$, 404,14; theo thử nghiệm 404,4.

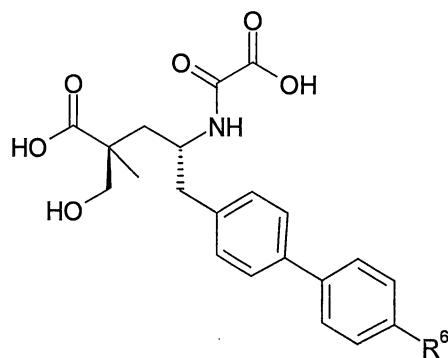
Ví dụ 11

Bằng các quy trình được mô tả trong các ví dụ ở đây, và thay thế các nguyên liệu và các chất phản ứng ban đầu thích hợp, các hợp chất dưới đây được điều chế:



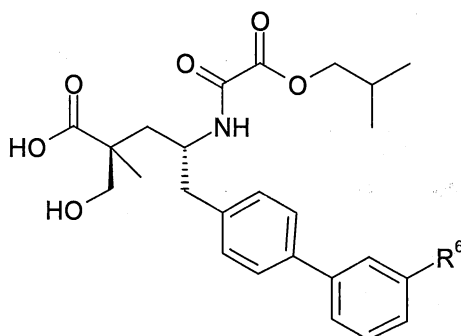
Ví dụ	b	R^6	Công thức	MS m/z : $[M+H]^+$	
				Theo tính toán	theo thử nghiệm
1	1	2'-F	$C_{21}H_{22}FNO_6$	404,14	404,4
2	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{21}H_{21}ClFNO_6$	438,10	438,2

1. Axit (2*S*,4*R*)-5-(2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymethyl-2-methyl-4-(oxalylamino)pentanoic
2. Axit (2*R*,4*S*)-5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymethyl-2-methyl-4-(oxalyl-amino)pentanoic



Ví dụ	R ⁶	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
			Theo tính toán	theo thử nghiệm
3	F	C ₂₁ H ₂₂ FNO ₆	404,14	404,4

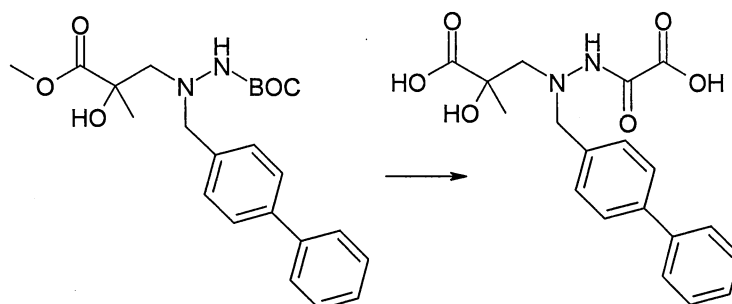
3. Axit (2*S*,4*R*)-5-(4'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-2-metyl-4-(oxalylamino)pentanoic



Ví dụ	R ⁶	Công thức	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
			Theo tính toán	theo thử nghiệm
4	Cl	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₆	476,18	476,2

4. Axit (2*S*,4*R*)-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-4-(isobutoxyoxalyl-amino)-2-metylpentanoic

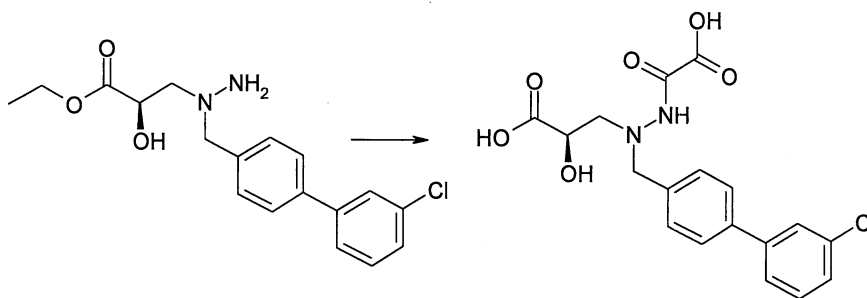
Ví dụ 12

Axit 3-(N-biphenyl-4-ylmetyl-N'-oxalylhydrazino)-2-hydroxy-2-metylpropionic

Este metyl của axit 3-(N-biphenyl-4-ylmetyl-N'-*t*-butoxycacbonylhydrazino)-2-hydroxy-2-metylpropionic (0,1g, 241 μ mol) được hòa tan trong DCM (1,0ml), sau đó TFA (1,0ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô và cặn được hòa tan trong DMF (2,00ml). DIPEA (126 μ L, 724 μ mol) được bổ sung, sau đó bổ sung etyl oxalyl clorua (29,6 μ L, 265 μ mol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (~3 giờ). Hỗn hợp được cô và cặn được hòa tan trong THF (1,5ml), sau đó lithi hydroxit monohydrat (101mg, 2,4mmol) trong nước (1,50ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng AcOH và dung dịch được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-70% MeCN/H₂O) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,9mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₁₉H₂₀N₂O₆, 373,13; theo thử nghiệm 373,2.

Ví dụ 13

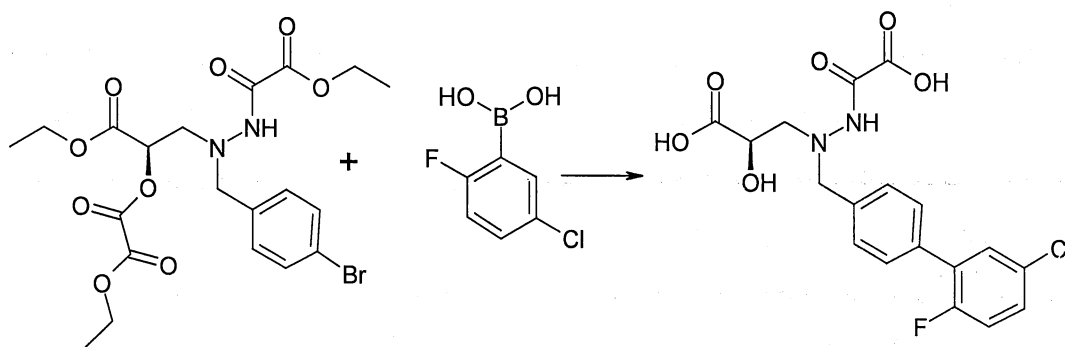
Axit (R)-3-[N-(3'-clobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Este etyl của axit (*R*)-3-[N-(3'-clobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxy-propionic (70mg, 0,2mmol) được hòa tan trong DCM (1,5ml), sau đó bổ sung etyl oxalyl clorua (24,7 μ L, 221 μ mol) và DIPEA (69,9 μ L, 401 μ mol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (~10 phút). Hỗn hợp được cô trong chân không. Dung dịch nước lithi hydroxit 1M (1,6mL, 1,6mmol) và EtOH (1,5ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (~2 giờ). Phản ứng được dập tắt bằng AcOH và dung môi được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong AcOH/MeCN và được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn sạch được kết hợp và được đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,3mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{18}H_{17}ClN_2O_6$, 393,08; theo thử nghiệm 393,2.

Ví dụ 14

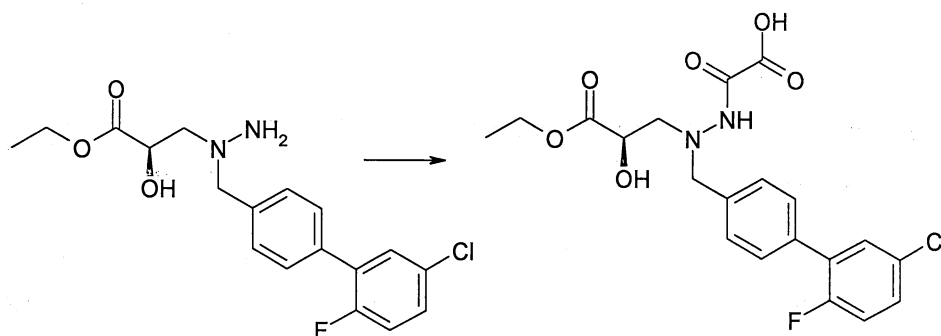
A. Axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Este etyl este (*R*)-2-[N-(4-bromobenzyl)-N'-etoxyoxalylhydrazino]-1-etoxyacbonyletyl của axit oxalic (675mg, 1,3mmol) được kết hợp với axit 5-

clo-2-flophenylboronic (273mg, 1,6mmol) và K_2CO_3 (541mg, 3,9mmol) trong EtOH (4,6mL, 78,3mmol) và nước (1,2mL, 65,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí nitơ và sau đó SilicaCat®DPP-Pd (tải lượng 0,28mmol/g; 466mg, 130 μ mol) được bổ sung. Hỗn hợp được đặt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, sau đó được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{18}H_{16}ClFN_2O_6$, 411,07; theo thử nghiệm 411,0.

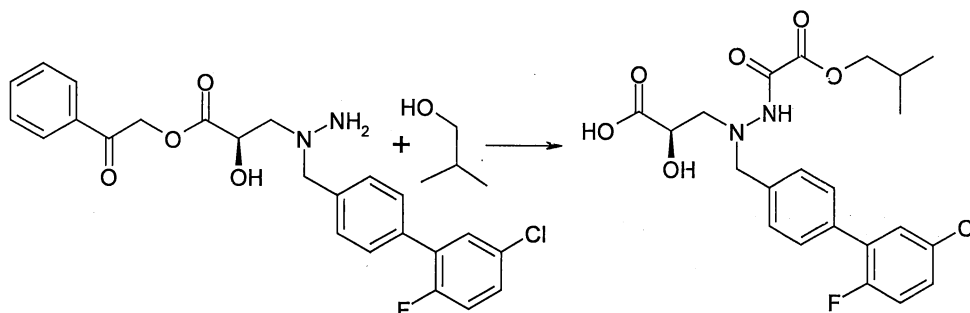
B. Este etyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Dung dịch ~1M chứa *t*-butyl oxalyl clorua trong DCM (136 μ L) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa este etyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (muối HCl; 55,0mg, 136 μ mol) trong DCM (1,3mL, 20mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, DIPEA (11,9 μ L, 68 μ mol) trong dung dịch DCM (80 μ L) được bổ sung nhỏ giọt. Sau một phút, DIPEA (10 μ L) trong DCM (80 μ L) được bổ sung thêm, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (4g silicagel, 0-100% EtOAc/hexan). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được dầu không màu (60mg). Một phần dầu này (20mg) được xử lý bằng hỗn hợp DCM:TFA có tỷ lệ 1:1 (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được cô, cặn được hòa tan trong 50% nước/AcOH (1,5ml), được lọc, và được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế pha đảo để thu được hợp

chất nêu ở đề mục (10mg) ở dạng muối TFA. MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{20}H_{20}ClFN_2O_6$, 439,10; theo thử nghiệm 439,4.

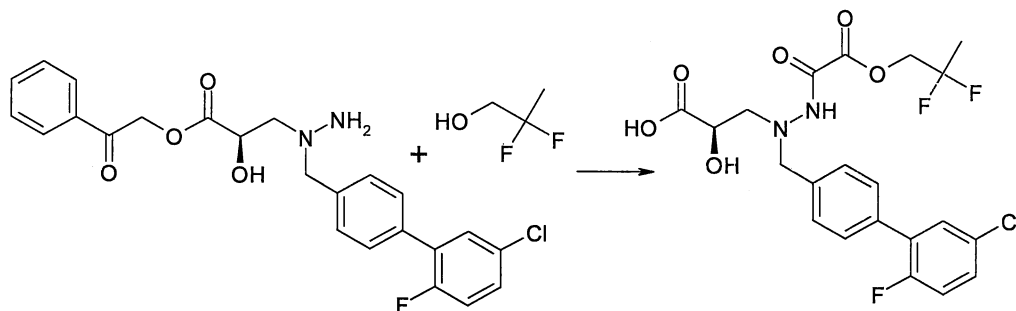
C. Axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-isobutoxyoxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Este isobutyl của axit clo-oxo-axetic được điều chế bằng cách bổ sung oxalyl clorua (21 μ L, 252 μ mol) vào dung dịch chứa isobutanol (21 μ L, 226 μ mol) trong ete (206 μ L, 2,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được làm bay hơi.

Sau đó, este isobutyl của axit clo-oxo-axetic được bổ sung vào dung dịch chứa este 2-oxo-2-phenyletyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (23,0mg, 50 μ mol) trong DCM (413 μ L, 6,4mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Kẽm (164mg, 2,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất lỏng màu vàng này trong AcOH (172 μ L, 3,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc bằng cách sử dụng AcOH và nước, dung môi được làm bay hơi trong chân không, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,0mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{24}ClFN_2O_6$, 467,13; theo thử nghiệm 467,1

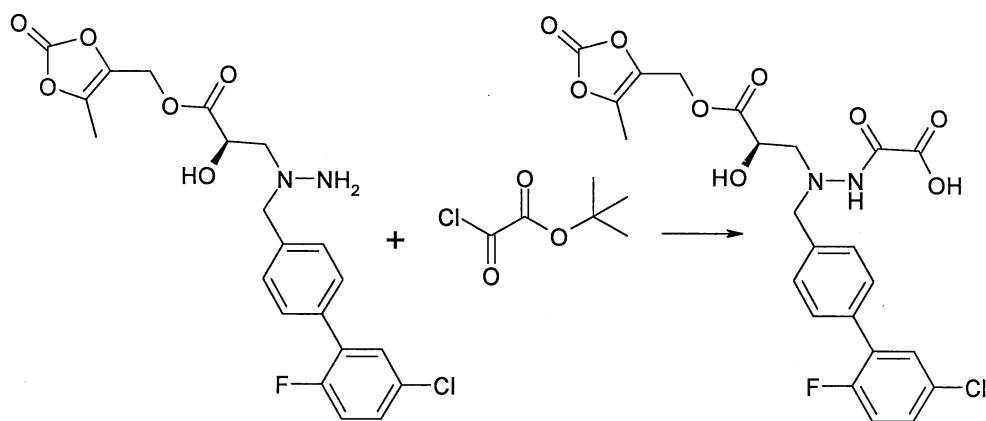
D. Axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-(2,2-diflopropoxyoxalyl)-hydrazino]-2-hydroxypropionic



2,2-diflopropyl oxalyl clorua được điều chế bằng cách bổ sung oxalyl clorua (21 μ L, 252 μ mol) vào dung dịch chứa 2,2-diflopropanol (21,8mg, 226 μ mol) trong ete (206 μ L, 2,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được làm bay hơi.

Sau đó 2,2-diflopropyl oxalyl clorua được bổ sung vào dung dịch chứa este 2-oxo-2-phenyletyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (23,0mg, 50 μ mol) trong DCM (413 μ L, 6,4mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên MgSO₄, và được cô để thu được chất lỏng màu vàng trong. Kẽm (164mg, 2,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất lỏng màu vàng này trong AcOH (172 μ L, 3,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc bằng cách sử dụng AcOH và nước, dung môi được làm bay hơi trong chân không, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1mg). MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₁H₂₀ClF₃N₂O₆, 489,10; theo thử nghiệm 489,0.

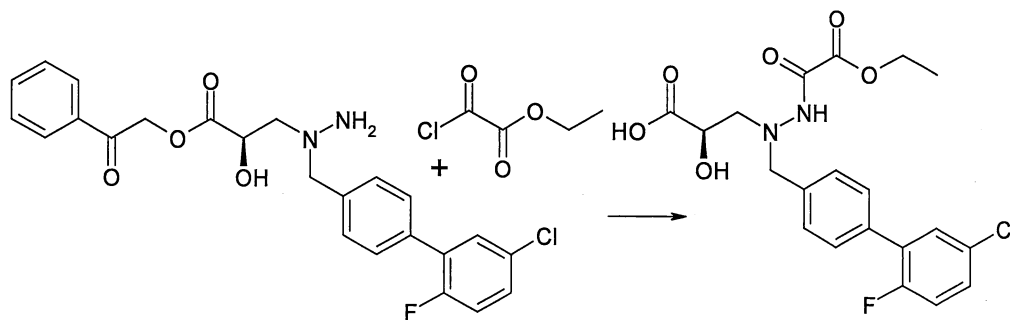
E. Este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalyl-hydrazino]-2-hydroxypropionic



t-butyl oxalyl clorua (193mg, 1,2mmol) và DIPEA (302mg, 2,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl của axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (350mg, 780 μ mol) trong DCM khan (15ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 30ml) và được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 50ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (300mg). LC-MS: 523 [M-*t*Bu+H]⁺.

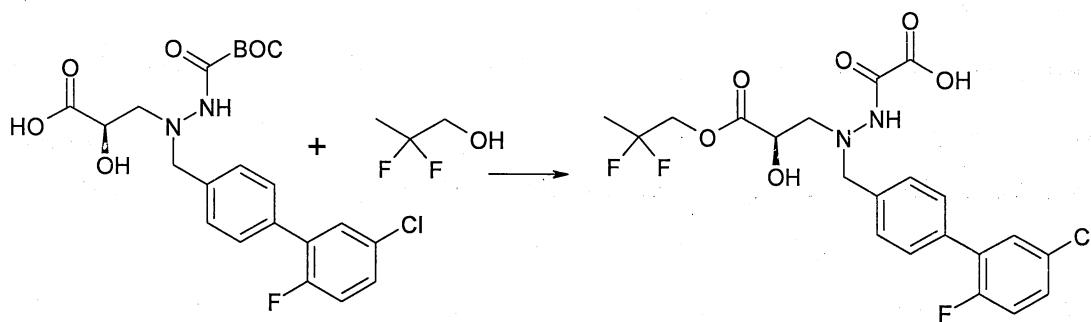
Chất rắn này (100mg, 170 μ mol) được hòa tan trong TFA (5ml) và DCM (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (20mg). LC-MS: 523,1 [M+H]⁺. ¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ 2,14 (s, 3H), 3,17-3,16 (m, 2 H), 4,11-4,08 (m, 2 H), 4,26 (br, 1 H), 4,98 (br, 2 H), 5,50 (br, 1 H), 7,58-7,36 (m, 7 H), 9,94 (s, 1 H), 13,8 (br, 1 H).

F. Axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-etoxyoxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Etyl oxalyl clorua (12,4 μ L, 111 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este 2-oxo-2-phenyletyl của axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (23,0mg, 50 μ mol) trong DCM (413 μ L, 6,4mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1ml) và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần, mỗi lần 2ml). Các lớp DCM được kết hợp, được làm khô trên MgSO₄, và được cô. Kẽm (164mg, 2,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa cặn này trong AcOH (172 μ L, 3,0mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg). MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₀H₂₀ClFN₂O₆, 439,10; theo thử nghiệm 439,1.

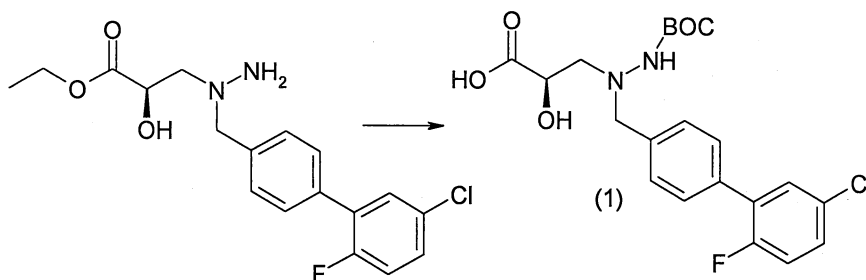
G. Este 2,2-diflopropyl của axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flo-phenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Axit (*R*)-3-[N'-*t*-butoxyoxalyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxy-propionic (15,0mg, 32 μ mol) được kết hợp với HOBt (26,0mg, 193 μ mol) và EDC (34 μ L, 0,2mmol) trong DCM (0,2mL,

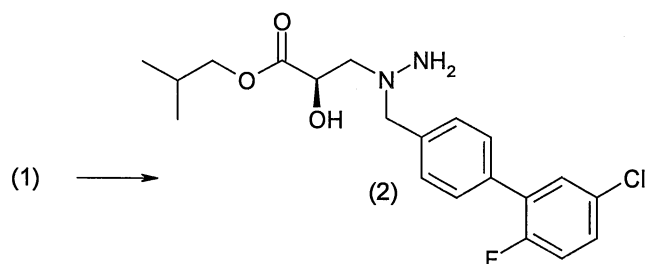
4mmol). Dung dịch được khuấy trong 10 phút và 2,2-diflopropanol (24,7mg, 257 μ mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được kiểm tra sự kết thúc. Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô bằng cách bay hơi quay và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong DCM (124 μ L, 1,9mmol). TFA (124 μ L, 1,6mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{21}H_{20}ClF_3N_2O_6$, 489,10; theo thử nghiệm 489,1.

H. Este isobutyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic

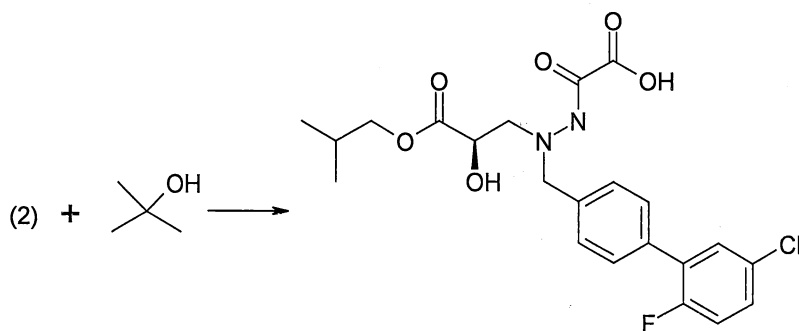


di-*t*-butyldicacbonat (342 μ L, 1,5mmol) và DIPEA (216 μ L, 1,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa este etyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (muối HCl; 500,0mg, 1,3mmol) trong DCM (6,0mL, 94mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (12g silicagel, 0-50% EtOAc/hexan). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được dầu màu vàng nhạt. Cặn chứa dầu này được hòa tan trong MeOH (6,0mL, 150mmol) và nước (1,0mL, 56mmol), sau đó được xử lý bằng LiOH monohydrat (104mg, 2,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô và cặn được pha loãng bằng nước (2,0ml) và EtOAc (10,0ml), sau đó được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N cho đến khi pH~2,0 và khuấy mạnh. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 2,0ml), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô để thu được

hợp chất có công thức 1 ở dạng chất rắn màu trắng (528,6mg).

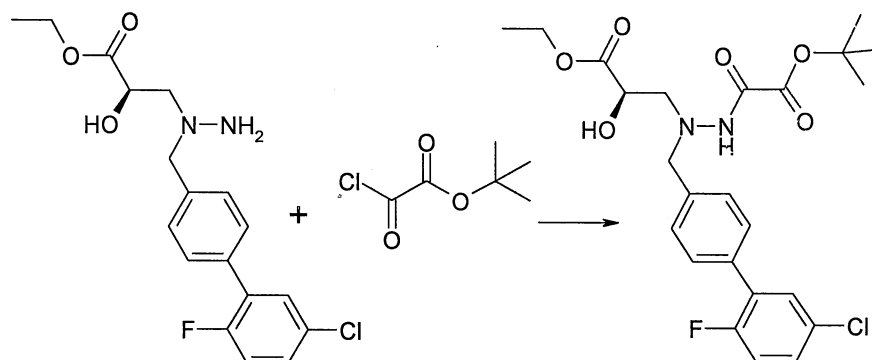


Hợp chất có công thức 1 (65,0mg, 148 μ mol) được hòa tan trong rượu isobutyl (684 μ L, 7,4mmol). Dung dịch chứa HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (1,2mL, 4,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ 60°C thêm hai giờ nữa, cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất có công thức 2, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.



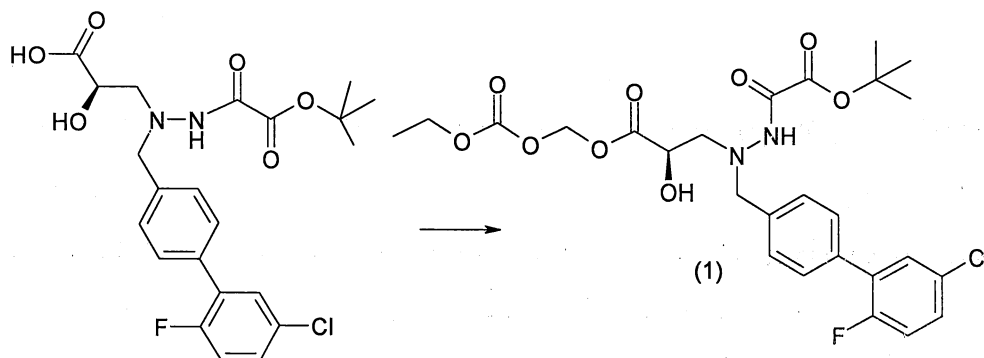
t-butyl oxalyl clorua được điều chế bằng cách bổ sung oxalyl clorua (63 μ L, 741 μ mol) vào dung dịch chứa rượu *t*-butyl (43 μ L, 444 μ mol) trong ete (778 μ L, 7,4mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó được cô trong chân không. Hợp chất có công thức 2 (58,5mg, 148 μ mol) được hòa tan trong DCM (570 μ L, 8,9mmol) và *t*-butyl oxalyl clorua được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong dung dịch DCM:TFA 1:1 và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,5mg). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{24}ClFN_2O_6$, 467,13; theo thử nghiệm 467,0.

I. Este etyl của axit (R)-3-[N'-t-butoxyoxalyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic

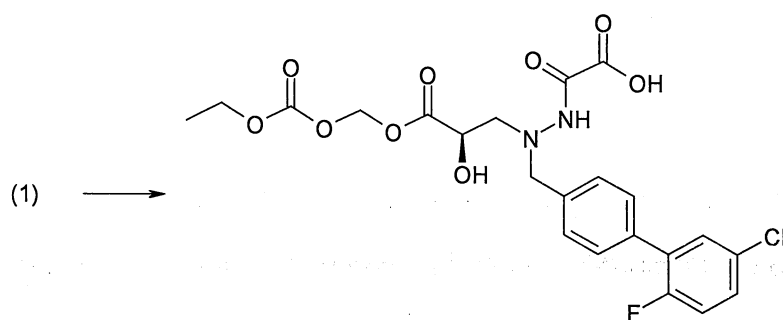


Dung dịch chứa *t*-butyl oxalyl clorua (165mg, 1,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa este etyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (200mg, 0,5mmol) trong DCM (2,0ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút và sau đó DIPEA (130mg, 1,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc=4:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng màu vàng (144mg). LC-MS: 495 [M+H]⁺. ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 3,37-3,24 (m, 2H), 4,27- 4,16 (m, 4H), 4,38-4,30 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,56-7,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

J. Ester etoxycacbonylloxymetyl của axit (R)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxy-propionic

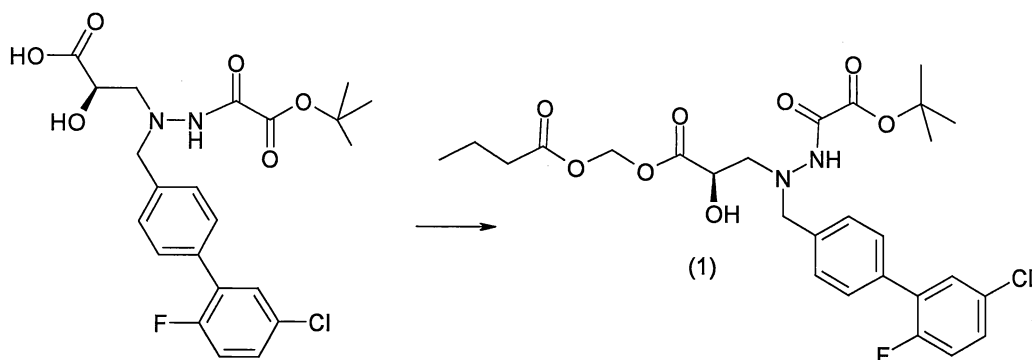


Hỗn hợp chứa axit (*R*)-3-[N'-*t*-butoxyoxalyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (270mg, 580 μ mol), clometyl etyl cacbonat (160mg, 1,16mmol), NaI (174mg, 1,2mmol) và 2,6-dimetylpyridin (620mg, 5,8mmol) trong DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước (30ml) và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 30ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 30ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không. Hợp chất có công thức 1 thô (300mg) được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS: 569 [M+H]⁺.

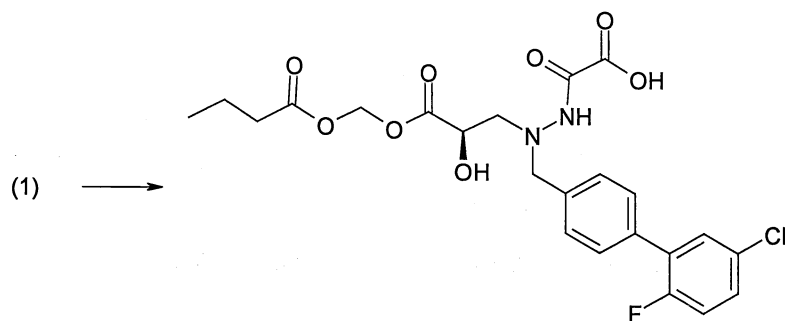


TFA (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (300mg, 530 μ mol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó dung môi được loại bỏ. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH, 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng màu vàng (10mg). LC-MS: 512,9 [M+H]⁺, ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 1,28 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 3,24-3,28 (m, 2H), 4,18-4,20 (m, 4H), 4,41 (br, 1H), 5,80 (dd, *J*=11,6, 5,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 5H).

K. Este (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionyloxymetyl của axit butyric



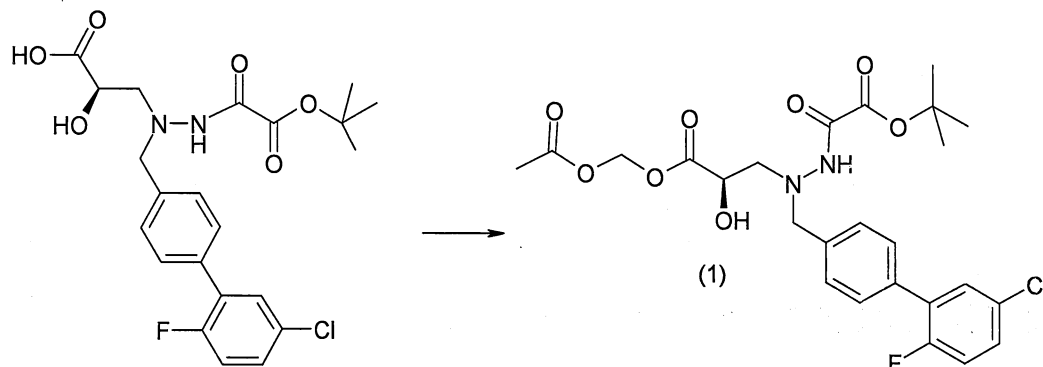
Hỗn hợp chứa axit (*R*)-3-[*N'*-*t*-butoxyoxalyl]-*N*-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (300mg, 430 μ mol), clometyl butyrat (175mg, 1,3mmol), NaI (192mg, 1,3mmol) và 2,6-dimetylpyridin (680mg, 6,4mmol) trong DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước (30ml) và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 20ml). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (30ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không. Hợp chất có công thức 1 thô (300mg) được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS: 567[M+H]⁺.



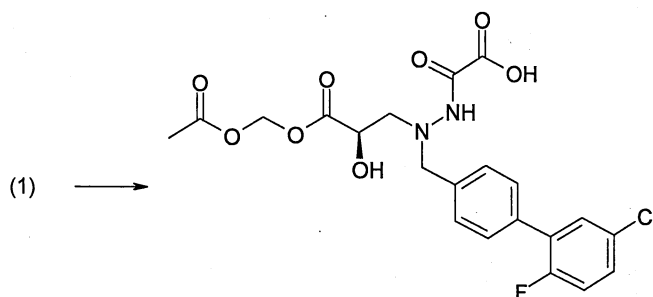
TFA (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (300mg, 464 μ mol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó dung môi được loại bỏ. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH, 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (21mg). LC-MS: 511,1[M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 0,94 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 1,62 (dd, *J*=14,8, 7,4 Hz, 2H), 2,33 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,28 (d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,14 (q, *J*=13,2 Hz, 2H), 4,38 (dd, *J*=6,0, 4,2 Hz, 1H), 5,80 (br, 2H), 7,16-7,26 (m, 1H),

7,33-7,40 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 5H).

L. Este axetoxymetyl của axit (*R*)-3-[N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)-N'-oxalylhydrazino]-2-hydroxypropionic



Hỗn hợp chứa axit (*R*)-3-[N'-*t*-butoxyoxalyl-N-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-ylmetyl)hydrazino]-2-hydroxypropionic (300mg, 640 μ mol), bromometyl axetat (196mg, 1,3mmol), NaI (192mg, 1,3mmol) và 2,6-dimethylpyridin (680mg, 6,4mmol) trong DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước (30ml) và sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 20ml). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (30ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô trong chân không. Hợp chất có công thức 1 thô (300mg) được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS: 539 [M+H]⁺.

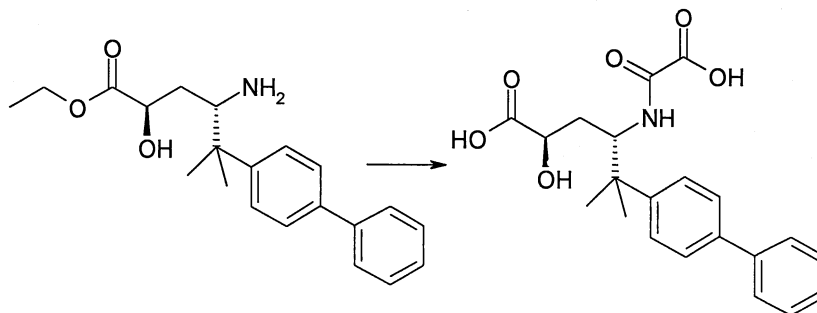


TFA (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (300mg, 550 μ mol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó dung môi được loại bỏ. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH, 10:1) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (15mg). LC-MS: 482,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2,07 (s, 3H), 3,25-3,28 (m, 2H), 4,14 (q, $J=13,2$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,88-5,71 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,70-7,46 (m, 5H).

Ví dụ 15

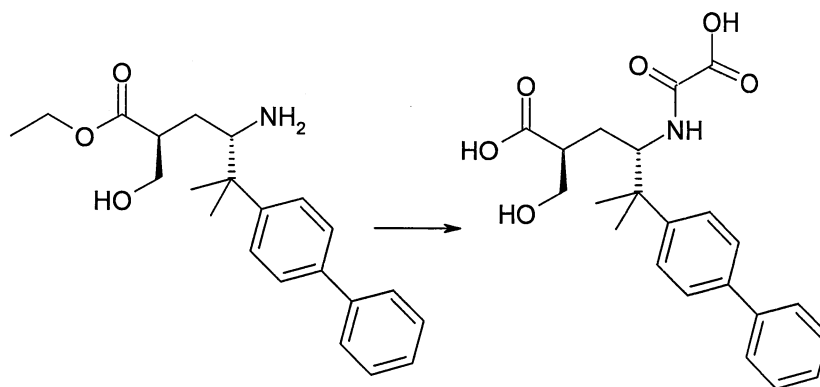
Axit (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxy-5-metyl-4-(oxalylamino)hexanoic



Este etyl của axit (2*R*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxy-5-methylhexanoic (70mg, 0,2mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và được khuấy trong 2 phút, sau đó bổ sung etyl oxalyl clorua (23 μ L, 0,2mmol) và DIPEA (79mg, 0,6mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong EtOH, và NaOH 10N được bổ sung với đương lượng đủ để thu được dung dịch bazơ. Phản ứng được kiểm tra trong 1 giờ cho đến khi kết thúc khử bảo vệ cuối cùng. Dung dịch được axit hóa bằng AcOH với thể tích tương đương và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (gradient 10-70% MeCN để thu được hợp chất nêu ở đề mục (37mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$, 386,15; theo thử nghiệm 386,4.

Ví dụ 16

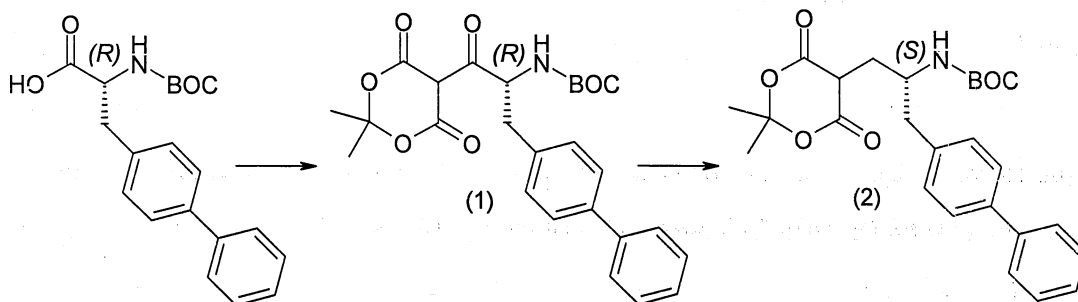
Axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-5-metyl-4-(oxalylamino)hexanoic



Este etyl của axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymetyl-5-methylhexanoic (muối HCl; 40mg, 0,1mmol) được hòa tan trong DCM và DMF (1ml), sau đó bổ sung etyl oxalyl clorua (17 μ L, 0,2mmol) và DIPEA (53,3 μ L, 0,3mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (~5 phút). Phản ứng được dập tắt bằng nước. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ thu được được cô. Dung dịch nước lithium hydroxit 1M (1,0mL, 1,0mmol) và EtOH (2,0ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (~2 giờ). Phản ứng được dập tắt bằng AcOH và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn sạch được kết hợp và được đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{25}NO_6$, 400,17; theo thử nghiệm 400,2.

Hợp chất khác theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

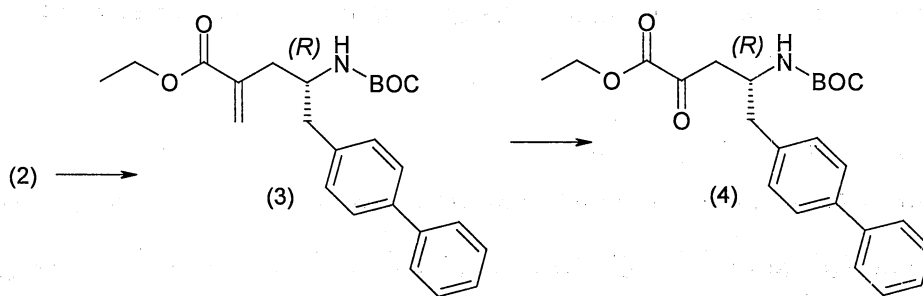
Este etyl của axit (R)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxy-2-methyl-pentanoic



Dung dịch chứa DCC (33,3g, 0,2mol) trong DCM khan (200ml) được bổ

sung vào dung dịch chứa axit (*R*)-3-biphenyl-4-yl-2-*t*-butoxycarbonylamino-propionic (50g, 0,1mol), axit Meldrum (23,3g, 0,2mol) và DMAP (27,8g, 0,2mol) trong DCM khan (500ml) trong 1 giờ ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 8 giờ, sau đó được làm lạnh qua đêm, trong suốt thời gian này các tinh thể dicyclohexylure nhỏ kết tủa. Sau khi lọc, hỗn hợp được rửa bằng KHSO₄ 5% (4 lần, mỗi lần 200ml), dung dịch nước NaCl bão hòa (200ml) và được làm khô bằng MgSO₄ qua đêm trong điều kiện lạnh. Dung dịch thu được được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 1 thô ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (68g). LC-MS: 490 [M+Na], 957 [2M+Na].

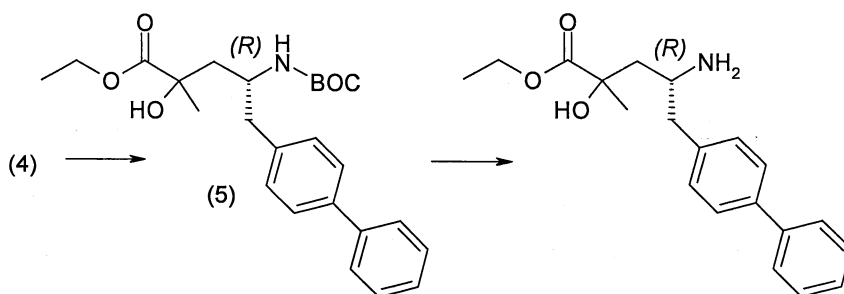
AcOH (96,8g, 1,6mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 thô (68g, 0,1mol) trong DCM khan (1L) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 0,5 giờ, sau đó NaBH₄ (13,9g, 0,4mol) được bổ sung từng phần nhỏ trong 1 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -5°C thêm 1 giờ nữa, dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 300ml) và nước (2 lần, mỗi lần 300ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=5:1) để thu được hợp chất có công thức 2 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (46g). LC-MS: 476 [M+Na], 929 [2M+Na].



Dimetylmetylenimmoni iodua (46,3g, 0,3mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (46g, 0,1mol) trong rượu butyl bậc ba (100ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 65°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Sau khi lọc,

dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=20:1~10:1) để thu được hợp chất có công thức 3 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (18g). LC-MS: 460 [M+Na], 897 [2M+Na].

Sudan Red được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (18g, 44mmol) trong axeton (430ml) và nước (22ml) ở dạng chất chỉ thị. Khí ozon được đưa vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C cho đến khi màu đỏ của Sudan Red biến mất. Dimetyl sulfua (45ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EtOAc=15:1~7:1) để thu được hợp chất có công thức 4 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (9,5g). LC-MS: 434 [M+H], 845 [2M+H].

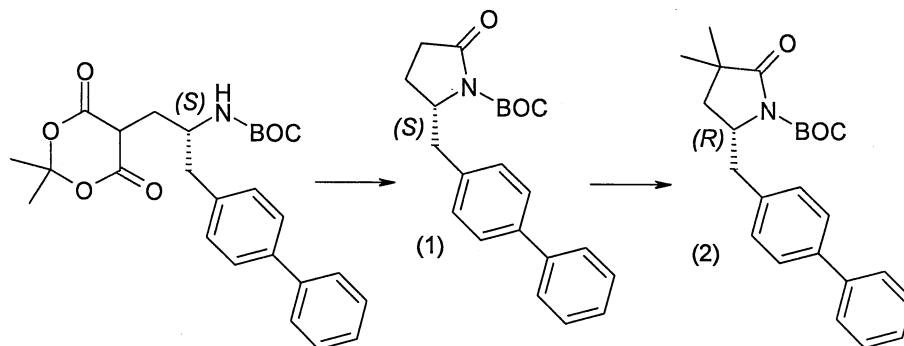


Dung dịch chứa metylmagie bromua trong THF (9,2mL, 28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (9,5g, 23mmol) trong THF khan (120ml) ở nhiệt độ -70°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 3 giờ và sau đó phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl (50ml). Lớp hữu cơ được tách và được làm khô trên MgSO₄. Sau đó, hỗn hợp được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EtOAc=10:1~5:1) để thu được hợp chất có công thức 5 ở dạng dầu (7,9g). LC-MS: 450 [M+H], 877 [2M+H].

Khí HCl được bơm vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (7,9g, 18,4mmol) trong DCM khan (300ml) ở nhiệt độ 0°C trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô và cặn được rửa bằng khan Et₂O để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl rắn màu trắng (5,8g). LC-MS: 364 [M+H], 727 [2M+H]. ¹HNMR (300 MHz, DMSO): δ8,00-7,97 (d, 4H), 7,67-7,62 (m, 6H), 7,47-7,28

(m, 8H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,95-2,65 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 4H), 1,30-0,87 (m, 9H).

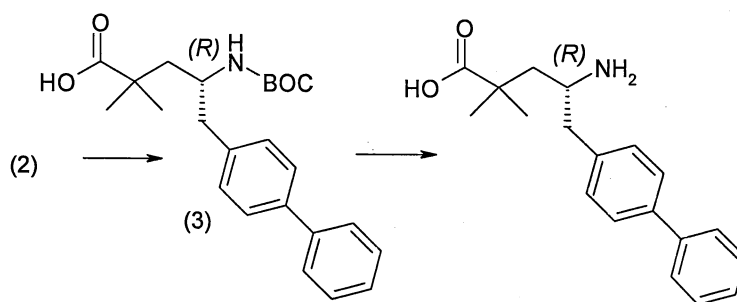
Este etyl của axit (R)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2,2-dimetyl-pentanoic



Dung dịch chứa este *t*-butyl của axit [(*S*)-1-biphenyl-4-ylmetyl-2-(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-etyl]-carbamic (46g, 0,1mol) trong toluen khan (300ml) được hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm bay hơi dung môi, cặn được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EtOAc=10:1) để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (27g). LC-MS: 374 [M+Na], 725 [2M+Na].

Dung dịch chứa LiHMDS trong THF (39mL, 39mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 (6,2g, 17,6mmol) trong THF khan (100ml) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, và sau đó metyl iodua (7,5g, 53mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl (100ml) và chiết bằng EtOAc (bốn lần, mỗi lần 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (300ml), được làm khô trên MgSO₄, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký (hexan:EtOAc=10:1) để thu được hợp chất có công thức 2 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,7g). LC-MS: 402 [M+Na], 781

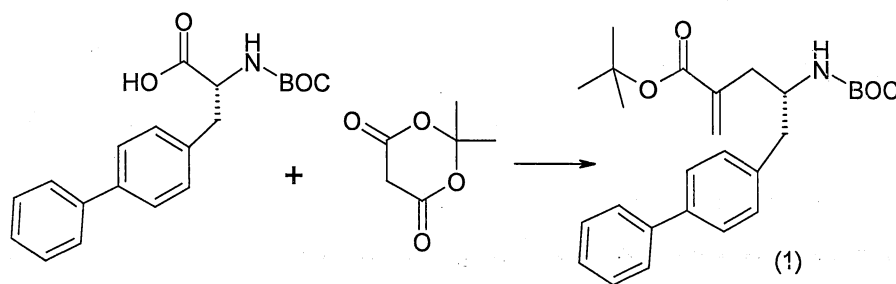
[2M+Na].



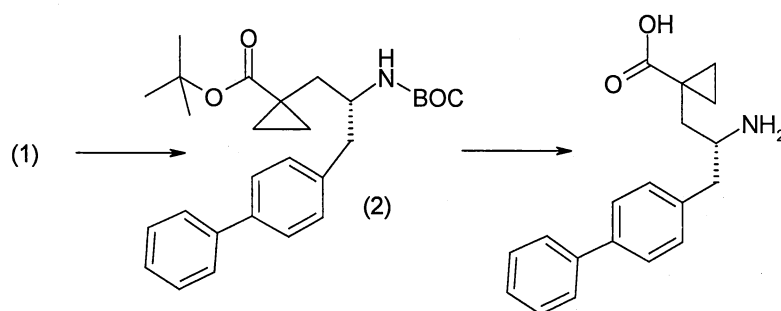
NaOH 1M (60mL, 60mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (5,7g, 15mmol) trong axeton (120ml) ở nhiệt độ -5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp được cô và cặn được pha loãng bằng nước (250ml) và được rửa bằng EtOAc (150ml). Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng HCl 6M ở nhiệt độ 0°C , và chất rắn được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 3 thô ở dạng chất rắn màu trắng (5g). LC-MS: 420 [M+Na], 817 [2M+Na].

SOCl_2 (13,4mL, 190mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thô có công thức 3 (5g, 12,7mmol) trong EtOH khan (300ml) ở nhiệt độ -30°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô, và cặn được rửa bằng Et_2O khan để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl rắn màu trắng (3,7g). LC-MS: 326 [M+H], 651 [2M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,86 (s, 3H), 7,67-7,64 (m, 4H), 7,49-7,33 (m, 5H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 9H).

Axit 1-((R)-2-amino-3-biphenyl-4-yl-propyl)-xyclopropanecarboxylic



Dung dịch 1M chứa DCC trong DCM (38,1ml) được bổ sung vào bình chứa BOC-D-4,4'-biphenylalanin (11,3g, 33,1mmol, 1,0 đương lượng), 4-dimethylaminopyridin (6,5g, 53,0mmol, 1,6 đương lượng), 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (5,3g, 36,4mmol, 1,1 đương lượng) trong DCM (100ml) ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ 0°C trong 6 giờ và kết tủa thu được được lọc ra. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước KHSO₄ 10% (2 lần, mỗi lần 50ml) sau đó được làm khô. Dung dịch được axit hóa bằng AcOH (20ml) ở nhiệt độ 0°C và natri borohydrua (3g, 82,7mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung trong 30 phút làm ba phần. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ, được rửa bằng nước và được làm khô, sau đó được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký (gradient 0-40% EtOAc/hexan). Muối eschenmoser (15,9g, 86,0mmol) trong rượu *t*-butyl (70ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Hỗn hợp được cô và Et₂O (10ml) được bổ sung. Sau đó, dung dịch hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10ml) và KHSO₄ 10% (10ml). Dung dịch hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (gradient 0-40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất có công thức 1 (3,3g).



Trimetylsufoxonium iodua (2,0g, 9,2mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetyl sulfoxit (50ml) được kết hợp với NaH (366mg, 9,2mmol, 1,1 đương lượng) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức 1 (3,6g, 8,3mmol, 1,0 đương lượng) đã hòa tan dimetyl sulfoxit (50ml) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch được trộn với dung dịch nước NaCl bão hòa (50ml) và chiết bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần 10ml), và lớp hữu cơ được rửa bằng dung

dịch nước NaCl bão hòa (2 lần, mỗi lần 50ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Sau khi làm bay hơi dung môi, hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký (gradient 0-40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất có công thức 2, este *t*-butyl của axit 1-((*R*)-3-biphenyl-4-yl-2-*t*-butoxycarbonylaminopropyl)-xyclopropanecarboxylic. TFA (200 μL) và DCM (500 μL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (2 lần) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Thử nghiệm 1

Các thử nghiệm *in vitro* để xác định hiệu quả ức chế ở NEP chuột cống và người, và ACE người

Hoạt tính ức chế neprilysin chuột cống và người (EC 3.4.24.11; NEP) và enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) người của các hợp chất được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm *in vitro* như được mô tả dưới đây.

Khai thác hoạt tính NEP từ thận chuột cống

NEP chuột cống được lấy từ thận của chuột cống Sprague Dawley trưởng thành. Rửa toàn bộ thận trong dung dịch nước muối được đệm phosphat lạnh (PBS) và xử lý trong dung dịch đệm dung giải làm lạnh trên đá (1% Triton X-114, 150mM NaCl, 50mM tris(hydroxymetyl) aminometan (Tris) pH=7,5; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1604-1607) với tỷ lệ 5mL dung dịch đệm mỗi gam thận. Đồng nhất các mẫu trên đá nhờ máy nghiền mô cầm tay polytron. Ly tâm dịch đồng nhất ở tốc độ 1000xg trong rôto thùng quay trong 5 phút ở nhiệt độ 3°C. Kết viên được tái huyền phù trong 20mL dung dịch đệm dung giải làm lạnh trên đá và ủ trên đá trong 30 phút. Sau đó, các mẫu (15-20ml) được phân lớp trên 25mL dung dịch đệm làm lạnh trên đá (6% trọng lượng/thể tích sucroza, 50mM pH=7,5 Tris, 150mM NaCl, 0,06%, Triton X-114), được đun nóng đến nhiệt độ 37°C trong 3-5 phút và được ly tâm ở tốc độ 1000xg trong rôto thùng quay ở nhiệt độ trong phòng trong 3 phút. Hai lớp trên được hút ra, để lại kết tủa chứa dầu nhớt chứa phân đoạn màng được làm giàu. Glyxerol được bổ sung đến

nồng độ 50% và các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ -20°C. Nồng độ protein được định lượng bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện BCA trong đó albumin huyết thanh bò (bovine serum albumin-BSA) làm chuẩn.

Thử nghiệm ức chế enzym

NEP của người tái tổ hợp và ACE của người tái tổ hợp được mua trên thị trường (R&D Systems, Minneapolis, MN, số catalog 1182-ZN và 929-ZN, tương ứng). Cơ chất peptit sinh huỳnh quang Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros et al. (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30:1157-62; Anaspec, San Jose, CA) và Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo et al. (2000) *Biochemistry* 39:8519-8525; Bachem, Torrance, CA) được sử dụng trong các thử nghiệm NEP và ACE tương ứng.

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa màu trắng mờ có 384 lỗ ở nhiệt độ 37°C sử dụng cơ chất peptit sinh huỳnh quang ở nồng độ 10µM trong dung dịch đệm thử nghiệm (NEP: 50mM HEPES, pH=7,5, 100mM NaCl, 0,01% polyetylen glycol sorbitan monolaurat (Tween-20), 10µM ZnSO₄; ACE: 50mM HEPES, pH=7,5, 100mM NaCl, 0,01% Tween-20, 1µM ZnSO₄). Các enzym tương ứng được sử dụng ở nồng độ mà dẫn đến sự phân giải protein định lượng cơ chất 1µM sau 20 phút ở nhiệt độ 37°C.

Các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trong khoảng nồng độ từ 10µM đến 20pM. Hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào các enzym và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C trước khi bắt đầu phản ứng bằng cách bổ sung cơ chất. Phản ứng được kết thúc sau 20 phút ủ ở nhiệt độ 37°C bằng cách bổ sung axit axetic bằng đến nồng độ cuối bằng 3,6% (trọng lượng/trọng lượng).

Các đĩa được đọc trên huỳnh quang kế với bước sóng kích thích và phát xạ được để ở 320nm và 405nm, tương ứng. Hằng số ức chế được đạt được bằng cách hồi quy không tuyến tính số liệu sử dụng phương trình (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

$$v = v_0 / [1 + (I / K')]$$

trong đó v là tốc độ phản ứng, v_0 là tốc độ phản ứng không bị ức chế, I là nồng độ chất ức chế và K' là hằng số ức chế biểu kiến.

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm này và được nhận thấy là có các trị số pK_i ở NEP của người như sau. Nói chung, các hợp chất tiền được chất không ức chế enzym này trong thử nghiệm *in vitro* này, hoặc tiền được chất không được thử nghiệm (n.d.) vì hoạt tính sẽ không được kỳ vọng.

Ví dụ	pK_i
1	7,0-7,9
2A	≥ 9
2B	n.d.
2C	n.d.
2D	n.d.
2E	n.d.
2F	≥ 9
2G	8,0-8,9
2H	≥ 9
2I	8,0-8,9
2J	7,0-7,9
2K	n.d.
2L	n.d.
2M	n.d.
2N	≥ 9
2O	n.d.
2P	n.d.
2Q	n.d.

Ví dụ	pK_i
5-13	≥ 9
5-14	≥ 9
5-15	≥ 9
5-16	n.d.
5-17	≥ 9
6A	≥ 9
6B	n.d.
7A	n.d.
7B	≥ 9
8-1	n.d.
8-2	≥ 9
8-3	≥ 9
8-4	8,0-8,9
8-5	8,0-8,9
8-6	7,0-7,9
9A	8,0-8,9
9B	n.d.
10	8,0-8,9

Ví dụ	pK _i
2R	n.d.
2S	n.d.
2T	≥9
2U	≥9
2V	≥9
2W	
3A	≥9
3B	n.d.
3C	n.d.
3D	≥9
4	8,0-8,9
5-1	≥9
5-2	n.d.
5-3	n.d.
5-4	n.d.
5-5	≥9
5-6	n.d.
5-7	n.d.
5-8	n.d.
5-9	≥9
5-10	n.d.
5-11	n.d.
5-12	n.d.

Ví dụ	pK _i
11-1	8,0-8,9
11-2	≥9
11-3	7,0-7,9
11-4	8,0-8,9
12	7,0-7,9
13	8,0-8,9
14A	≥9
14B	n.d.
14C	8,0-8,9
14D	n.d.
14E	n.d.
14F	8,0-8,9
14G	n.d.
14H	n.d.
14I	n.d.
14J	n.d.
14K	n.d.
14L	n.d.
15	7,0-7,9
16	8,0-8,9

n.d. = không xác định được

Thử nghiệm 2

Thử nghiệm được lực học (PD) hoạt tính ACE và NEP ở chuột cống đã gây mê

Chuột cống đực, Sprague Dawley, huyết áp bình thường được gây mê bằng inactin 120mg/kg (trong màng bụng). Một khi đã được gây mê, ống thông tĩnh mạch cảnh, động mạch cảnh (đặt ống PE 50) và bàng quang (đặt ống loe PE 50) được đặt và tiến hành phẫu thuật mở khí quản (kim Teflon, cỡ 14 gauge) để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hô hấp tự phát. Sau đó, chuột được để yên ổn định trong 60 phút và duy trì truyền liên tục dung dịch nước muối 5mL/kg/giờ (0,9%), để giữ cho chúng được hydrat hóa và đảm bảo tạo ra nước tiểu. Thân nhiệt được duy trì trong suốt thử nghiệm bằng cách sử dụng miếng dán giữ ấm. Cuối giai đoạn ổn định 60 phút, chuột được dùng hai liều AngI qua đường trong tĩnh mạch (1,0µg/kg, đối với hoạt tính ức chế ACE) cách nhau 15 phút. Ở liều AngI thứ hai sau 15 phút, chuột được điều trị bằng chất dẫn hoặc hợp chất thử nghiệm. Năm phút sau đó, chuột được điều trị tiếp bằng tiêm nhanh qua đường trong tĩnh mạch peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu ở khoang tai ngoài (ANP; 30µg/kg). Lấy nước tiểu (vào ống eppendorf được xác định trọng lượng trước) được tiến hành ngay sau khi điều trị bằng ANP và tiếp tục trong 60 phút. Ở thời điểm 30 và 60 phút lấy nước tiểu, chuột được thử lại với AngI. Tiến hành đo huyết áp bằng cách sử dụng hệ Notocord (Kalamazoo, MI). Các mẫu nước tiểu được đông lạnh ở nhiệt độ -20°C cho đến khi được sử dụng cho thử nghiệm cGMP. Nồng độ cGMP trong nước tiểu được đo bằng thử nghiệm Enzym Immuno nhờ kit trên thị trường (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, Cat. No. 901-013). Thể tích nước tiểu được xác định trọng lực. Lượng đầu ra cGMP trong nước tiểu được tính toán ở dạng sản phẩm đầu ra trong nước tiểu và nồng độ cGMP trong nước tiểu. Sự ức chế ACE được đánh giá bằng cách xác định % ức chế đáp ứng tăng áp đối với AngI. Ức chế NEP được đánh giá bằng cách xác định khả năng tiềm ẩn sự tăng lượng đầu ra cGMP trong nước tiểu do ANP gây ra.

Thử nghiệm 3

Đánh giá *in vivo* các tác dụng chống tăng áp ở mẫu SHR tinh tảo bị bệnh cao huyết áp

Chuột bị tăng huyết áp tự phát (Spontaneously hypertensive rat-SHR, 14-20 tuần tuổi) được để thích nghi với môi trường tối thiểu trong 48 giờ sau khi đến vị trí thử nghiệm được tiếp xúc tự do với thức ăn và nước. Để ghi lại huyết áp, các con chuột này được lắp máy phát sóng dùng cho loài gặm nhấm nhỏ bằng cách phẫu thuật (thiết bị đo đặc từ xa; DSI Models TA11PA-C40 hoặc C50-PXT, Data Science Inc., USA). Đầu của ống thông được nối với máy phát được cài vào động mạch chủ thấp trên chỗ rẽ xương chậu và cố định tại chỗ với dính kết mô. Máy phát được giữ trong màng bụng và được cố định với thành bụng trong khi đó khâu vết rạch trên bụng bằng chỉ khâu không tiêu. Da bên ngoài được khâu bằng chỉ khâu và kim móc. Chuột được để bình phục nhờ chăm sóc thích hợp sau phẫu thuật. Vào ngày thử nghiệm, chuột trong chuồng được đặt trên đầu các thiết bị nhận đo từ xa để thích nghi với môi trường thử nghiệm và ghi lại đường gốc. Sau khi tiến hành đo đường gốc ít nhất là 2 giờ, chuột được cho dùng chất dẫn hoặc hợp chất thử nghiệm và tiếp đó được đo huyết áp sau khi dùng liều 24 giờ. Số liệu được ghi lại liên tục trong suốt thời gian nghiên cứu bằng cách sử dụng phần mềm Notocord (Kalamazoo, MI) và được lưu trữ dưới dạng các tín hiệu số điện tử. Các thông số đo được là huyết áp (huyết áp tâm thu, tâm trương và huyết áp động mạch trung bình) và nhịp tim.

Thử nghiệm 4

Đánh giá *in vivo* tác dụng chống tăng huyết áp ở mẫu chuột nhảy cảm với muối DOCA tinh tảo bị bệnh cao huyết áp

Chuột cống CD (đực, trưởng thành, 200-300 gam, Charles River Laboratory, USA) được để thích nghi với môi trường trong tối thiểu 48 giờ khi đến vị trí thử nghiệm trước khi chúng được nuôi bằng chế độ ăn có hàm lượng muối cao. Một tuần sau khi bắt đầu chế độ ăn có hàm lượng muối cao (8% trong thức ăn hoặc 1% NaCl trong nước uống), viên deoxycorticosteron axetat (DOCA) (100mg, thời gian giải phóng 90 ngày, Innovative Research of

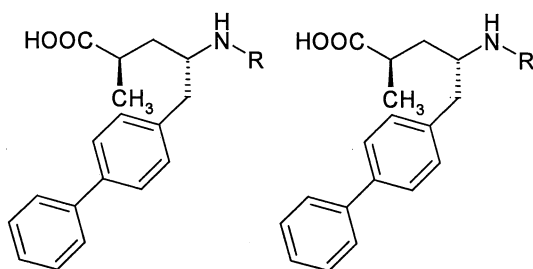
America, Sarasota, FL) được cấy dưới da và thủ thuật cắt bỏ thận một bên được tiến hành. Ở thời điểm này, chuột cũng được cấy máy phát sóng dành cho loài gặm nhấm nhỏ nhờ phẫu thuật để đo huyết áp (xem thử nghiệm 3 để biết thêm chi tiết). Chuột được để phục hồi và chăm sóc sau phẫu thuật thích hợp. Thiết kế nghiên cứu, ghi số liệu, và các thông số đo được là tương tự như được mô tả trong thử nghiệm 3.

Thử nghiệm 5

Đánh giá *in vivo* tác dụng chống tăng huyết áp ở mẫu chuột Dahl/SS tinh tảo bị bệnh cao huyết áp

Chuột cống đực, nhạy cảm với muối Dahl (Dahl/SS, 6-7 tuần tuổi do Charles River Laboratory, Mỹ cung cấp) được để thích nghi với môi trường trong ít nhất 48 giờ khi đến vị trí thử nghiệm trước khi chúng được nuôi theo chế độ ăn có hàm lượng muối cao 8% NaCl (TD.92012, Harlan, Mỹ) sau đó được cấy máy phát sóng dành cho loài gặm nhấm nhỏ nhờ phẫu thuật để đo huyết áp (xem thử nghiệm 3 để biết thêm chi tiết). Chuột được để phục hồi và chăm sóc sau phẫu thuật thích hợp. Ở gần 4 đến 5 tuần từ khi bắt đầu chế độ ăn có hàm lượng muối cao, chuột được cho là bị tăng huyết áp. Một khi mức huyết áp cao được khẳng định, chuột được sử dụng cho nghiên cứu này trong khi đó vẫn tiếp tục nuôi bằng chế độ ăn có hàm lượng muối cao để duy trì mức huyết áp cao. Thiết kế nghiên cứu, ghi số liệu, và thông số đo được là tương tự như được mô tả trong thử nghiệm 3.

Ví dụ so sánh 1



Axit (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-metyl-4-(oxalyl-amino)-pentanoic (hợp chất so

sánh A; R = -C(O)-COOH)

Este etyl của axit (2*R*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-metyl-pentanoic (muối HCl; 527mg, 0,2mmol) và etyl oxalyl clorua (18,4μL, 1,1 đương lượng) được kết hợp với DIPEA (52,2μL, 0,3mmol) trong DMF (0,3ml)/DCM (0,3ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong EtOH (750μL) và dung dịch nước NaOH 1M (750μL), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh A (11,2mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₀H₂₁NO₅, 356,14; theo thử nghiệm 356,2.

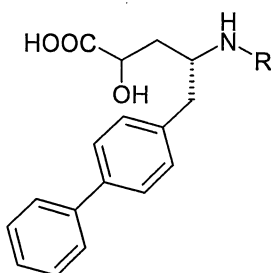
Axit (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-metyl-pentanoic (hợp chất so sánh B; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

Este etyl của axit (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-metyl-pentanoic (muối Na; 400mg, 923μmol) được trộn với EtOH (7mL, 0,1mol) sau đó với THF (6mL, 0,1mol). Tiếp đó, dung dịch nước NaOH 1M (2,8mL, 2,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-60% MeCN:nước/0,5% TFA) để thu được hợp chất so sánh B (150mg, 97% độ tinh khiết). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₂H₂₅NO₅, 384,17; theo thử nghiệm 384,6.

Hợp chất so sánh A và B được thử nghiệm như được mô tả trong thử nghiệm 1 và được nhận thấy là có các trị số pK_i ở NEP của người là như sau:

Hợp chất	R	pK _i
Hợp chất so sánh A	-C(O)-COOH	8,2
Hợp chất so sánh B	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	8,2

Số liệu này cho thấy rằng các hợp chất so sánh A và B có trị số pK_i ức chế NEP bằng nhau.

Ví dụ so sánh 2

Axit (*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-(2-carboxyaxetyl-amino)-2-hydroxypentanoic (hợp chất so sánh C; R = -C(O)-CH₂-COOH)

Este etyl của axit (*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxypentanoic (muối HCl; 60,3mg, 0,2mmol) và methyl malonyl clorua (21μL, 0,2mmol) được kết hợp với DIPEA (84μL, 0,5mmol) trong DMF (5ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (1 giờ). Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong MeOH (3ml) và NaOH 10N (250μL), và được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phản ứng kết thúc (1 giờ). Axit axetic băng (250μL) được bổ sung và sản phẩm được làm bay hơi dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh C (6,3mg, độ tinh khiết 98%). MS *m/z* [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₀H₂₁NO₆, 372,14; theo thử nghiệm 372,2.

Axit (*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxypropionyl-amino)-2-hydroxypentanoic (Hợp chất so sánh D; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

Este etyl của axit (*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxypentanoic (muối HCl; 60,3mg, 0,2mmol) và 3-(carbomethoxy)propionyl clorua (24μL, 0,2mmol) được kết hợp với DIPEA (84μL, 0,5mmol) trong DMF (5ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (1 giờ). Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong MeOH (3ml) và NaOH 10N (250μL), và được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phản ứng kết thúc (1 giờ). Axit axetic băng (250μL) được bổ sung và sản phẩm được làm bay hơi dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh D

(8,0mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}NO_6$, 386,15; theo thử nghiệm 386,2.

Axit (*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-(4-carboxybutyrylamino)-2-hydroxypentanoic (hợp chất so sánh E; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

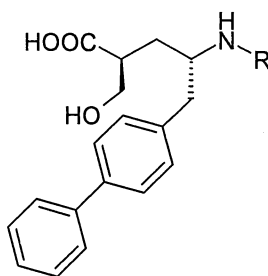
Este etyl của axit (*R*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxypentanoic (muối HCl; 60,3mg, 0,2mmol) và methyl 5-clo-5-oxovalerat (31,7mg, 0,2mmol) được kết hợp với DIPEA (84μL, 0,5mmol) trong DMF (5ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (1 giờ). Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong MeOH (3ml) và NaOH 10N (250μL), và được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phản ứng kết thúc (1 giờ). Axit axetic băng (250μL) được bổ sung và sản phẩm được làm bay hơi dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh E (8,7mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{22}H_{25}NO_6$, 400,17; theo thử nghiệm 400,2.

Hợp chất nêu trong ví dụ 1 và hợp chất so sánh C, D, và E được thử nghiệm như được mô tả trong thử nghiệm 1 và được nhận thấy là có trị số pK_i ở NEP của người là như sau:

Hợp chất	R	pK_i
Ví dụ 1	-C(O)-COOH	7,9
Hợp chất so sánh C	-C(O)-CH ₂ -COOH	6,7
Hợp chất so sánh D	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	7,4
Hợp chất so sánh E	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	7,3

Số liệu này cho thấy rằng hợp chất nêu trong ví dụ 1 có hiệu quả cao hơn ở NEP so với các hợp chất so sánh C, D, và E.

Ví dụ so sánh 3



Axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-(2-carboxy-axetyl-amino)-2-hydroxymethylpentanoic (hợp chất so sánh F; R = -C(O)-CH₂-COOH)

Axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymethyl-pentanoic (muối HCl; (5mg, 10μmol) được hòa tan trong dung dịch nước NaOH 1M (119μL, 119μmol) và được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa methyl malonyl clorua (1,9μL, 18μmol) và MeCN (0,5mL, 10mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (qua đêm) và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh F (1,0mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₁H₂₃NO₆, 386,15; theo thử nghiệm 386,1.

Axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-propionyl-amino)-2-hydroxymethylpentanoic (hợp chất so sánh G; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

Axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymethyl-pentanoic (muối HCl; (5mg, 10μmol) được hòa tan trong dung dịch nước NaOH 1M (119μL, 119μmol) và được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3-(carbomethoxy)propionyl clorua (2,2μL, 18μmol) và MeCN (0,5mL, 10mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (qua đêm) và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh G (3,4mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₂₂H₂₅NO₆, 400,17; theo thử nghiệm 400,3.

Axit (2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-(4-carboxy-butyrylamino)-2-hydroxymethylpentanoic (hợp chất so sánh H; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

Axit (2*S*,4*S*)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-hydroxymethyl-pentanoic (muối

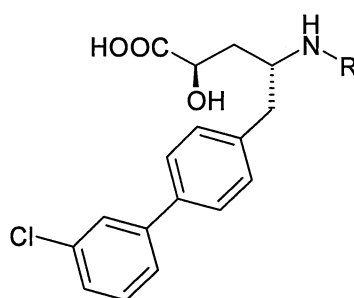
HCl; (5mg, 10 μ mol) được hòa tan trong dung dịch nước NaOH 1M (119 μ L, 119 μ mol) và được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa methyl 5-clo-5-oxovalerat (2,5 μ L, 18 μ mol) và MeCN (0,5mL, 10mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (qua đêm) và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh H (3,0mg, độ tinh khiết 95%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₃H₂₇NO₆, 414,18; theo thử nghiệm 414,7.

Hợp chất nêu trong ví dụ 5A và hợp chất so sánh F, G, và H được thử nghiệm như được mô tả trong thử nghiệm 1 và được nhận thấy là có trị số pK_i ở NEP của người như sau:

Hợp chất	R	pK _i
Ví dụ 5A	-C(O)-COOH	9,2
Hợp chất so sánh F	-C(O)-CH ₂ -COOH	8,2
Hợp chất so sánh G	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	9
Hợp chất so sánh H	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	8,6

Số liệu này cho thấy rằng hợp chất nêu trong ví dụ 5A có hiệu quả đối với NEP cao hơn so với hợp chất so sánh F, G, và H.

Ví dụ so sánh 4



Axit (2R,4R)-4-(2-carboxy-axetyl-amino)-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (hợp chất so sánh I; R = -C(O)-CH₂-COOH)

Methyl malonyl clorua (18,5 μ L, 172 μ mol) được bổ sung vào dung dịch

chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 144 μ mol) và DIPEA (75,1 μ L, 431 μ mol) trong DCM (1,5mL, 23,4mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được cô để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch nước LiOH 1M (719 μ L, 719 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dầu này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn thu được được hòa tan trong AcOH (1,0ml) được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh I (2,0mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₀H₂₀ClNO₆, 406,10; theo thử nghiệm 406,1.

Axit (2*R*,4*R*)-4-(3-carboxy-propionylamino)-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (hợp chất so sánh J; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

3-(carbometoxy)propionyl clorua (21,2 μ L, 172 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 144 μ mol) và DIPEA (75,1 μ L, 431 μ mol) trong DCM (1,5mL, 23,4mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được cô để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch nước LiOH 1M (719 μ L, 719 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dầu này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn thu được được hòa tan trong AcOH (1,0ml) được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh J (31,1mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₁H₂₂ClNO₆, 420,11; theo thử nghiệm 420,2.

Axit (2*R*,4*R*)-4-(4-carboxy-butyrylamino)-5-(3'-clo-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-pentanoic (hợp chất so sánh K; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

Metyl 5-clo-5-oxovalerat (23,8 μ L, 172 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa este etyl của axit (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clobiphenyl-4-yl)-2-hydroxypentanoic (50,0mg, 144 μ mol) và DIPEA (75,1 μ L, 431 μ mol) trong DCM (1,5mL, 23,4mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được cô để thu được chất lỏng màu vàng. Dung dịch nước LiOH 1M (719 μ L, 719 μ mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dầu, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn thu được được hòa tan trong AcOH (1,0ml) được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất so sánh K (29,2mg, độ tinh khiết 100%). MS m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với C₂₂H₂₄ClNO₆, 434,13; theo thử nghiệm 434,2.

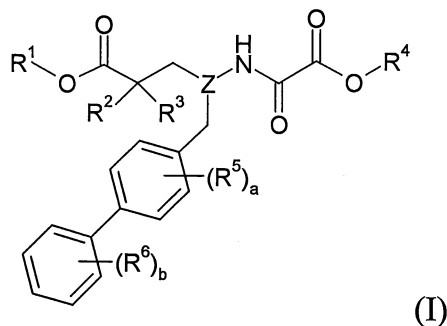
Hợp chất nêu trong ví dụ 2A và hợp chất so sánh I, J, và K được thử nghiệm như được mô tả trong thử nghiệm 1 và được nhận thấy là có trị số pK_i ở NEP của người như sau:

Hợp chất	R	pK _i
Ví dụ 2A	-C(O)-COOH	9,7
Hợp chất so sánh I	-C(O)-CH ₂ -COOH	8,4
Hợp chất so sánh J	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	9,5
Hợp chất so sánh K	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	9,3

Số liệu này cho thấy rằng hợp chất nêu trong ví dụ 2A có hiệu quả đối với NEP cao hơn so với các hợp chất so sánh I, J, và K.

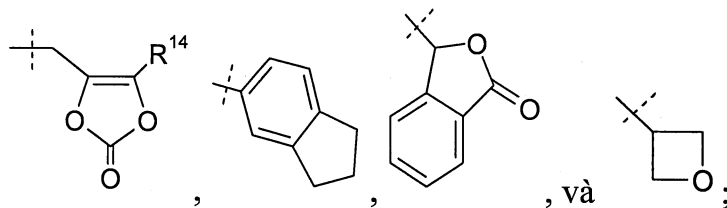
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylen- C_{6-10} aryl, $-C_{1-3}$ alkylen- C_{1-9} heteroaryl, $-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}$ alkylen- $OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}$ alkylen- $NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-6}$ alkylen- $C(O)R^{13}$, $-C_{0-6}$ alkylenmorpholiny, $-C_{1-6}$ alkylen- SO_2-C_{1-6} alkyl,



R^{10} được chọn từ $-C_{1-6}$ alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-O-C_{3-7}$ xycloalkyl, phenyl, $-O$ -phenyl, $-NR^{11}R^{12}$, $-CH(R^{15})-NH_2$, $-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ alkyl, và $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; và R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, $-C_{1-6}$ alkyl, và benzyl; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nhau tạo thành $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$, hoặc $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{13} được chọn từ $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-O$ -benzyl, và $-NR^{11}R^{12}$; và R^{14} là $-C_{1-6}$ alkyl hoặc $-C_{0-6}$ alkylen- C_{6-10} aryl; R^{15} là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl;

R^2 là $-OR^{21}$ hoặc $-CH_2OR^{21}$, và R^3 là H hoặc $-CH_3$; trong đó R^{21} là H, $-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)-CH(R^{22})-NH_2$, $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}$ alkyl, hoặc $-P(O)(OR^{23})_2$; R^{22} là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl; R^{23} là H, $-C_{1-6}$ alkyl, hoặc phenyl; hoặc

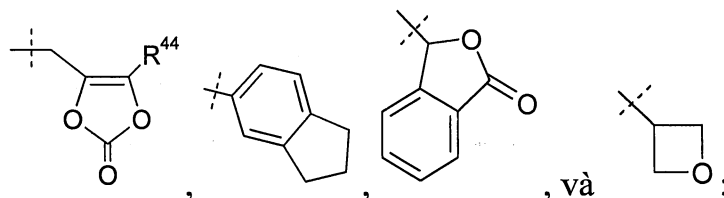
R^2 cùng với R^1 tạo thành $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$, và R^3 được chọn từ H và $-\text{CH}_3$, trong đó R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ H, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, và $-\text{O}-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nhau tạo thành $=\text{O}$; hoặc

R^2 cùng với R^3 tạo thành $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; hoặc

R^2 và R^3 đều là $-\text{CH}_3$;

Z được chọn từ $-\text{CH}-$ và $-\text{N}-$;

R^4 được chọn từ H, $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen}-\text{C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen}-\text{C}_{1-9}\text{heteroaryl}$, $-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{O]}_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen}-\text{OC(O)R}^{40}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen}-\text{C(O)R}^{43}$, $-\text{C}_{0-6}\text{alkylenmorpholinyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,



R^{40} được chọn từ $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$, phenyl, $-\text{O}-\text{phenyl}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{CH(R}^{45}\text{)}-\text{NH}_2$, $-\text{CH(R}^{45}\text{)}-\text{NHC(O)O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, và $-\text{CH(NH}_2\text{)CH}_2\text{COOCH}_3$; và R^{41} và R^{42} độc lập được chọn từ H, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, và benzyl; hoặc R^{41} và R^{42} cùng với nhau tạo thành $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$, $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_3-$, hoặc $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; R^{43} được chọn từ $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{benzyl}$, và $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$; và R^{44} là $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_{0-6}\text{alkylen}-\text{C}_{6-10}\text{aryl}$; R^{45} là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, hoặc benzyl;

a là 0 hoặc 1; R^5 được chọn từ halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, và $-\text{CN}$;

b là 0 hoặc một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3; mỗi R^6 độc lập được chọn từ halo, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, và $-\text{CF}_3$;

trong đó mỗi nhóm alkyl trong R^1 và R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo; và

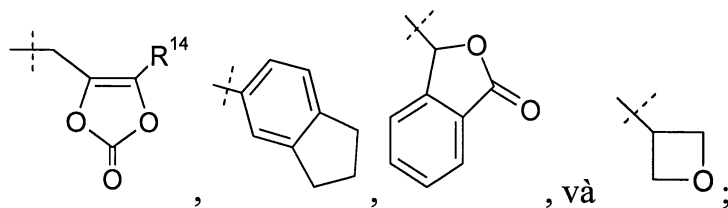
trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng một

hoặc hai nhóm $-C_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc xyclopropyl;

hoặc muối được dụng của nó.

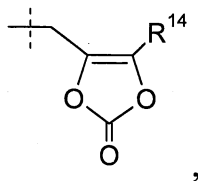
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là H.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ $-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-3}\text{alkylen}-C_{6-10}\text{aryl}$, $-C_{1-3}\text{alkylen}-C_{1-9}\text{heteroaryl}$, $-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-C_{1-6}\text{alkylen}-OC(O)R^{10}$, $-C_{1-6}\text{alkylen}-NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-6}\text{alkylen}-C(O)R^{13}$, $-C_{0-6}\text{alkylenmorpholinyl}$, $-C_{1-6}\text{alkylen}-SO_2-C_{1-6}\text{alkyl}$,



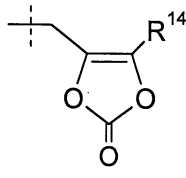
hoặc R^1 cùng với R^2 tạo thành $-OCR^{15}R^{16}-$ hoặc $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-6}\text{alkylen}-OC(O)R^{10}$, và



trong đó R^{10} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$, $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$, hoặc $-CH[R^{15}]-NHC(O)O-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{14} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{15} là $-CH(CH_3)_2$; và mỗi nhóm alkyl trong R^1 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^1 được chọn từ H, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$, và



trong đó R^{14} là $-\text{CH}_3$.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là $-\text{OR}^{21}$, R^3 là H, và R^{21} là H; hoặc

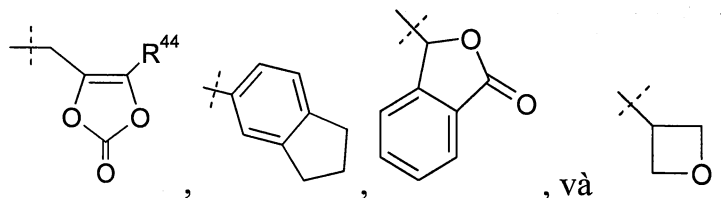
R^2 là $-\text{OR}^{21}$, R^3 là $-\text{CH}_3$, và R^{21} là H; hoặc

R^2 là $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, R^3 là H, và R^{21} là H; hoặc

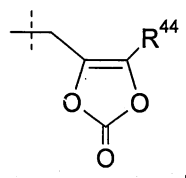
R^2 là $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, R^3 là $-\text{CH}_3$, và R^{21} là H.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^4 là H.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^4 được chọn từ $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{1-9}\text{heteroaryl}$, $-\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{C]}_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-OC(O)R}^{40}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-C(O)R}^{43}$, $-\text{C}_{0-6}\text{alkylenmorpholinyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{alkyl}$,



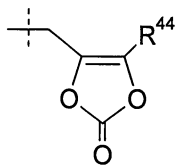
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^4 được chọn từ H, $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-O-C}_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{O]}_{1-3}\text{CH}_3$, và



trong đó R^{44} là $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; và mỗi nhóm alkyl trong R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến

8 nguyên tử flo.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^4 được chọn từ H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-phenyl}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, và



trong đó R^{44} là $-\text{CH}_3$.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó a là 0, hoặc a là 1 và R^5 là halo.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó b là 0, hoặc b là 1 và R^6 là halo, hoặc b là 2 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ halo và $-\text{CH}_3$.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a là 0 và b là 0; hoặc

a là 0, b là 1, và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo; hoặc

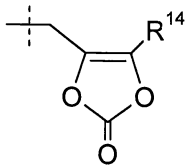
a là 0, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo hoặc 2'-metyl, 5'-clo hoặc 2',5'-diclo;
hoặc

a là 1, R^5 là 3-clo, và b là 0; hoặc

a là 1, R^5 là 3-clo, b là 1, và R^6 là 3'-clo; hoặc

a là 1, R^5 là 3-clo, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo.

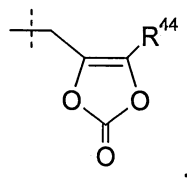
14. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là $-\text{OR}^{21}$, R^3 là H, và R^{21} là H; R^1 được chọn từ H, $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylen-OC(O)R}^{10}$, và



trong đó R^{10} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$, $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$, hoặc $-\text{CH}[R^{15}]-\text{NHC(O)O}-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{14} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{15} là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; và mỗi nhóm alkyl trong R^1 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo;

Z được chọn từ $-\text{CH}-$ và $-\text{N}-$;

R^4 được chọn từ H, $-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-3}\text{alkylen-O}-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-3}\text{alkylen-O}-C_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$, và

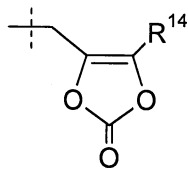


trong đó R^{44} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; và mỗi nhóm alkyl trong R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo;

a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R^6 là halo; hoặc a là 0, b là 2, và một nhóm R^6 là halo và nhóm R^6 còn lại là halo hoặc $-\text{CH}_3$; hoặc a là 1, R^5 là halo, và b là 0; hoặc a là 1, R^5 là halo, b là 1, và R^6 là halo; hoặc a là 1, R^5 là halo, b là 2, và mỗi nhóm R^6 là halo; và

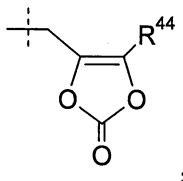
trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng hai nhóm $-\text{CH}_3$.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R^1 được chọn từ H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)-CH[CH(CH}_3\text{)}_2\text{]-NHC(O)O-CH}_3$, và



trong đó R^{14} là $-\text{CH}_3$;

R^4 được chọn từ H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{phenyl}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, và



trong đó R^{44} là $-\text{CH}_3$; và

a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo; hoặc a là 0, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo hoặc 2'-metyl, 5'-clo hoặc 2',5'-diclo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, và b là 0; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 1, và R^6 là 3'-clo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo.

16. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là $-\text{OR}^{21}$, R^3 là $-\text{CH}_3$, và R^{21} là H; R^1 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; Z là $-\text{N}-$; R^4 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; và a và b là 0.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó R^1 và R^4 là H.

18. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, R^3 là H, và R^{21} là H; R^1 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; Z là $-\text{CH}-$; R^4 là H hoặc $-\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$; a là 0 hoặc a là 1 và R^5 là halo; b là 0 hoặc b là 1 hoặc 2 và R^6 là halo; và trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng hai nhóm $-\text{CH}_3$.

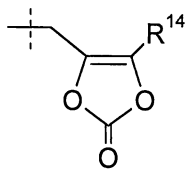
19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R^1 là H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; R^4 là H; a là 0 hoặc a là 1 và R^5 là 3-clo; b là 0 hoặc b là 1 và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo.

20. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, R^3 là $-\text{CH}_3$, và R^{21} là H; R^1

là H hoặc $-C_{1-8}\text{alkyl}$; Z là $-\text{CH}-$; R^4 là H hoặc $-C_{1-8}\text{alkyl}$; a là 0; và b là 0, hoặc b là 1 và R^6 là halo.

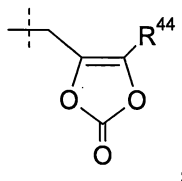
21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R^1 là H hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^4 là H hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; và b là 0, hoặc b là 1 và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ H, $-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-6}\text{alkylen-OC(O)R}^{10}$, và



trong đó R^{10} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O}-C_{1-6}\text{alkyl}$, hoặc $-\text{CH}[R^{15}]-\text{NHC(O)O}-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{14} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; R^{15} là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; và mỗi nhóm alkyl trong R^1 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo;

R^4 được chọn từ H, $-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-3}\text{alkylen-O}-C_{1-8}\text{alkyl}$, $-C_{1-3}\text{alkylen-O}-C_{6-10}\text{aryl}$, $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$, và



trong đó R^{44} là $-C_{1-6}\text{alkyl}$; và mỗi nhóm alkyl trong R^4 tùy ý được thế bằng 1 đến 8 nguyên tử flo;

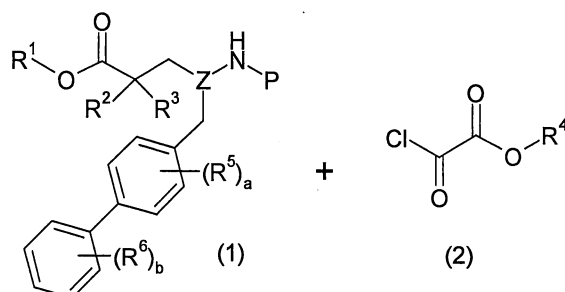
a là 0 và b là 0; hoặc a là 0, b là 1, và R^6 là 2'-flo, 3'-flo, 3'-clo, hoặc 4'-flo; hoặc a là 0, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo hoặc 2'-metyl, 5'-clo hoặc 2',5'-điclo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, và b là 0; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 1, và R^6 là 3'-clo; hoặc a là 1, R^5 là 3-clo, b là 2, và R^6 là 2'-flo, 5'-clo; và

trong đó nhóm liên kết metylen trên biphenyl tùy ý được thế bằng hai nhóm $-\text{CH}_3$.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó R^2 là $-\text{OR}^{21}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$; và R^3 là H

hoặc $-\text{CH}_3$; trong đó R^{21} là H.

24. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó quy trình này bao gồm bước liên hợp hợp chất có công thức 1 với hợp chất có công thức 2:



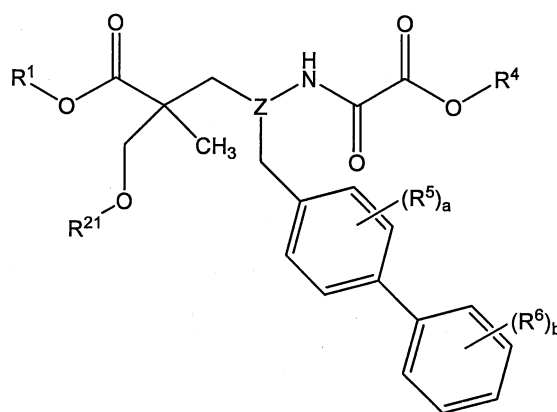
để tạo ra hợp chất có công thức I; trong đó R^1 - R^6 , a, và b là như được nêu trong điểm 1, và P được chọn từ H và nhóm bảo vệ amino được chọn từ *t*-butoxycarbonyl, trityl, benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, formyl, trimethylsilyl, và *t*-butyldimethylsilyl; và trong đó quy trình này còn bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức 1 nếu P là nhóm bảo vệ amino.

25. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23 và chất mang dược dụng; và còn tùy ý chứa chất điều trị khác được chọn từ chất đối kháng thụ thể adenosin, chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin α , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β_1 , chất chủ vận thụ thể tiết adrenalin β_2 , chất đối kháng thụ thể tiết adrenalin β /chất đối kháng thụ thể α_1 tác dụng kép, chất phá hủy sản phẩm cuối glycat hóa bền vững, chất đối kháng aldosteron, chất ức chế aldosteron synthaza, chất ức chế aminopeptidaza N, androgen, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin và chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin/neprilysin tác dụng kép, chất hoạt hóa và chất kích thích enzym chuyển hóa angiotensin 2, vacxin angiotensin-II, chất chống đông, chất chống đái tháo đường, chất chống tiêu chảy, chất chống tăng nhãn áp, chất chống lipid, chất chống cảm thụ đau, chất chống huyết khối, chất đối kháng thụ thể AT_1 và chất đối kháng thụ thể AT_1 /chất ức chế neprilysin tác dụng kép và chất phong bế thụ thể angiotensin đa chức năng, chất đối kháng thụ thể bradykinin, chất phong bế

kênh canxi, chất ức chế chymaza, digoxin, chất lợi tiểu, chất chủ vận dopamin, chất ức chế enzym chuyển hóa endothelin, chất đối kháng thụ thể endothelin, chất ức chế HMG-CoA reductaza, estrogen, chất chủ vận và/hoặc chất đối kháng thụ thể estrogen, chất ức chế tái hấp thu monoamin, chất giãn cơ, peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu và chất tương tự của chúng, chất đối kháng thụ thể thanh thải peptit kích thích bài tiết natri trong nước tiểu, chất ức chế neprilysin, chất cho nitơ oxit, chất chống viêm không steroid, chất đối kháng thụ thể N-metyl d-aspartat, chất chủ vận thụ thể opioit, chất ức chế phosphodiesteraza, chất tương tự prostaglandin, chất chủ vận thụ thể prostaglandin, chất ức chế renin, chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, chất phong bế kênh natri, chất kích thích và chất hoạt hóa guanylat xyclaza hòa tan, chất chống trầm cảm ba vòng, chất đối kháng thụ thể vasopressin, và hỗn hợp của chúng.

26. Dược phẩm theo điểm 25, trong đó chất điều trị này là chất đối kháng thụ thể AT_1 .

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó R^1 là H.

29. Hợp chất theo điểm 27, trong đó R^4 là $-C_{1-8}alkyl$.

30. Hợp chất theo điểm 27, trong đó R^{21} là H.

31. Hợp chất theo điểm 27, trong đó Z là $-\text{CH}-$.
32. Hợp chất theo điểm 27, trong đó a là 0.
33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit $(2S,4R)$ -5-(5'-clo-2'-flobiphenyl-4-yl)-2-hydroxymetyl-2-metyl-4-(oxalylamino)pentanoic hoặc muối được dụng của nó.