



(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

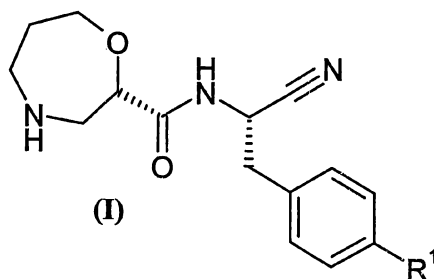
(11) 
1-0021600

(51)⁷ **C07D 267/10, 413/14, 413/12, 417/12, (13) B**
A61K 31/553, 11/00

-
- (21) 1-2016-02767 (22) 23.01.2015
(86) PCT/GB2015/050155 23.01.2015 (87) WO2015/110826 30.07.2015
(30) 61/931,090 24.01.2014 US
(45) 25.09.2019 378 (43) 25.11.2016 344
(73) ASTRAZENECA AB (SE)
SE-151 85 Sodertalje, Sweden
(72) LONN, Hans, Roland (SE), CONNOLLY, Stephen (GB), SWALLOW, Steven (GB),
KARLSSON, Staffan PO (SE), AURELL, Carl-Johan (SE), PONTEN, John Fritiof
(SE), DOYLE, Kevin, James (IO), VAN DE POEL, Amanda, Jane (IO), JONES,
Graham, Peter (IO), WATSON, David, Wyn (IO), MACRITCHIE, Jaqueline, Anne
(IO), PALMER, Nicholas, John (IO)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) **HỢP CHẤT (2S)-N-[(1S)-1-XYANO-2-PHENYLETYL]-1,4-OXAZEPAN-2-CARBOXAMIT CÓ TÁC DỤNG ĐỂ LÀM CHẤT ỨC CHẾ ĐİPEPTİDYL PEPTİDAZA 1, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất (2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-phenyletyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit nhất định (bao gồm các muối được dụng của chúng) có khả năng ức chế hoạt tính dipeptidyl peptidaza 1 (DPP1) hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh lý lâm sàng bao gồm các bệnh hô hấp, như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) dùng để trị liệu, đến các dược phẩm và tổ hợp chứa chúng và đến các quy trình điều chế các hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất (2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-phenyletyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit nhất định (bao gồm các muối được dụng của chúng) có khả năng ức chế hoạt tính dipeptidyl peptidaza 1 (DPP1: Dipeptidyl peptidase 1; mã enzym EC 3.4.14.1) hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh lý lâm sàng bao gồm các bệnh hô hấp, như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) và đề cập đến các dược phẩm chứa chúng và các quy trình điều chế các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dipeptidyl peptidaza 1 (DPP1: *Dipeptidyl peptidase 1*; EC 3.4.14.1), còn được gọi là cathepsin C, là một xystein proteaza tiêu thể thuộc họ papain có trọng lượng phân tử 200kDa. DPP1 đã được phát hiện lần đầu bởi Gutman và Fruton vào năm 1948 (*J Biol Chem*, 174, 851-858); tuy nhiên, cADN enzym của người được mô tả lần đầu vào năm 1995 (Paris et al. 1995, *FEBS Lett*, 369, 326-330). DPP1 là một chi duy nhất của họ papain có chức năng như một tetrame, gồm bốn cấu trúc siêu phân tử giống hệt nhau. Mỗi cấu trúc siêu phân tử này bao gồm một đoạn có đầu tận cùng N, một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ (Dolenc et al. 1995, *J Biol Chem*, 270, 21626-21631).

DPP1 biểu hiện chủ yếu trong nhiều mô với mức cao nhất trong phổi, thận, gan và lá lách. DPP1 xúc tác quá trình tách các dipeptit ra khỏi đầu tận cùng N của các cơ chất polypeptit với tính đặc hiệu rộng. Các dữ liệu nghiên cứu gần đây đưa ra giả thuyết rằng ngoài việc là một enzym quan trọng trong quá trình thoái biến protein tiêu thể, DPP1 còn có chức năng như một enzym chủ yếu trong quá trình hoạt hóa serin proteaza thể hạt trong các lymphô bào T gây độc tế bào và các tế bào tiêu diệt tự nhiên (các granzym A và B), các dưỡng bào (chymaza và

tryptaza) và các bạch cầu đa nhân trung tính (các bạch cầu trung tính: cathepsin G và elastaza).

Các dưỡng bào được tìm thấy trong nhiều mô nhưng chúng có mặt với số lượng rất lớn trong các lớp lót biểu mô của cơ thể, như da, đường hô hấp và đường dạ dày-ruột. Ở người, hai loại dưỡng bào đã được nhận diện. Loại T biểu hiện duy nhất ở dạng tryptaza, và loại MC biểu hiện ở cả hai dạng tryptaza và chymaza. Ở người, các dưỡng bào loại T khu trú chủ yếu trong mô phế nang và niêm mạc ruột trong khi các tế bào loại TC chiếm ưu thế trong da và màng kết. Tryptaza và chymaza được xem là các chất trung gian quan trọng của các bệnh dị ứng, liên quan tới các quá trình viêm, co thắt phế quản và sự tiết dịch nhầy.

Các bạch cầu trung tính đóng vai trò quan trọng trong vật chủ chống lại các tác nhân gây bệnh xâm nhập. Các bạch cầu trung tính được tạo ra trong tuỷ xương và trưởng thành một cách đầy đủ khi được giải phóng vào trong hệ tuần hoàn để thực hiện vai trò của chúng làm hàng rào đầu tiên của sự bảo vệ tế bào. Các chất trung gian tiền viêm và các chất dẫn dụ hoá hướng động hoạt hoá các bạch cầu trung tính và đưa chúng tới vị trí nhiễm khuẩn, nơi chúng có tác dụng nhấn chìm vi khuẩn bởi sự thực bào, tấn công chúng bằng vũ khí là nơi hợp chất kháng khuẩn sử dụng cả phương pháp tấn công oxy hóa lẫn phương pháp không oxy hoá. Serin proteaza, elastaza trung tính hiệu lực cao, là một trong số các hợp chất kháng khuẩn của chúng liên quan rõ rệt tới việc phá hủy vi khuẩn. Elastaza trung tính giải phóng vào trong tiêu thể thực bào bao quanh vi sinh vật, xảy sự phá hủy nó. Elastaza trung tính có thể tấn công protein màng bao quanh, OmpA, trong vi khuẩn gram âm, trợ giúp tiêu diệt trực tiếp nguồn bệnh bởi việc làm thoái biến màng của nó, cũng như cho phép các hợp chất kháng khuẩn khác tăng cường xâm nhập của tác nhân gây bệnh. Ngoài ra, elastaza trung tính có thể trợ giúp quá trình của các hợp chất kháng khuẩn khác, chuyển hóa chúng từ các tiền peptit sang các trạng thái hoạt động của chúng, như đối với cathelixin.

Elastaza trung tính cũng có thể gây ra các bất lợi đối với vật chủ của nó. Nó là một trong số các enzym phá hủy chủ yếu trong cơ thể, có khả năng gây thoái biến các protein cơ bản ngoài tế bào (bao gồm các collagen, proteoglycan, fibronectin, các thụ thể tiểu cầu, thụ thể hỗ trợ, thrombomodulin, chất hoạt động bề mặt của phổi và các cadherin) và các protein huyết tương chủ yếu (bao gồm các

yếu tố đông tụ và bổ trợ, globulin miễn dịch, một vài chất ức chế proteaza và proteaza). Trong các điều kiện sinh lý, các chất ức chế proteaza nội sinh, như α 1-antitrypsin, điều hòa một cách sát sao hoạt tính của elastaza trung tính. Tuy nhiên, ở các vị trí viêm, elastaza trung tính có thể tránh được quá trình điều hòa, và sau khi không bị điều hòa nó có thể gây ra sự giải phóng xytokin tiền viêm, như interleukin-6 và interleukin-8, dẫn đến sự tổn thương phổi cấp tính. Nó có thể tương đương với việc làm suy yếu sự bảo vệ vật chủ chống lại sự nhiễm khuẩn bởi việc làm thoái biến các bề mặt thụ thể thực bào và các opsonin. Vai trò âm tính của nó được minh họa bởi sự liên can của nó trong sự phá hủy và viêm mô mà đặc tả nhiều bệnh, bao gồm bệnh khí thũng di truyền, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chứng xơ hóa u nang, hội chứng hô hấp nguy cấp ở người trưởng thành, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái truyền dịch và bệnh viêm đa khớp dạng thấp.

Có bằng chứng chắc chắn liên quan tới tryptaza và chymaza đối với nhiều bệnh dị ứng, miễn dịch và viêm thông qua trung gian dưỡng bào. Quả thực, elastaza trung tính, cathepsin G và proteinaza 3 cũng dường như đóng vai trò đáng kể trong nhiều bệnh hướng tới việc DPP1 là một đích trị liệu có hiệu lực do vai trò trung tâm của nó trong việc hoạt hóa các proteaza này (Adkison et al. 2002, *J Clin Invest*, 109, 363-271; Pham et al. 2004, *J Immunol*, 173, 7277-7281).

WO2004/110988 đề cập đến các dẫn xuất nitril nhất định và việc dùng chúng làm các chất ức chế DPP1.

WO2009/074829 đề cập đến các peptidyl nitril và việc dùng chúng làm các chất ức chế DPP1.

WO2010/128324 đề cập đến các α -amino amit nitril và việc dùng chúng làm các chất ức chế DPP1.

WO2012/119941 đề cập đến các hợp chất peptidyl nitril và việc dùng chúng làm các chất ức chế DPP1.

WO2013/041497 đề cập đến N-[1-xyano-2-(phenyl)etyl]-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxamit và việc dùng chúng làm các chất ức chế DPP1.

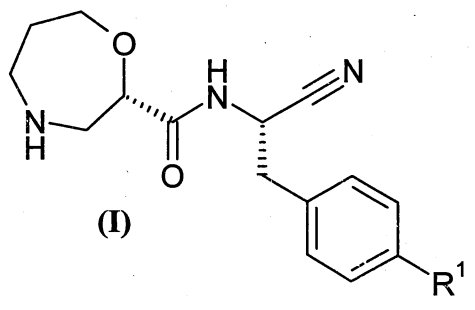
WO2001/096285 và WO2003/048123 đề cập đến các β -amino amit nitril có hoạt tính ức chế proteaza xystein.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

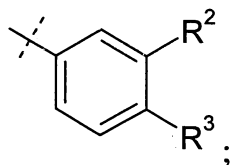
Chưa có một công bố nào về hợp chất amit nitril mà mang axit β -amin dưới dạng các hợp chất theo sáng chế, (2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-phenyletyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các hợp chất này có hoạt tính DPP1 mạnh và/hoặc có các profin hoạt tính được lý mong muốn (ví dụ, giảm nguy cơ gắn kết với các mô giàu elastin, như động mạch chủ).

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất làm các chất ức chế dipeptidyl peptidaza 1 (DPP1), để dùng chúng làm thuốc, các dược phẩm chứa chúng và các quy trình tổng hợp để sản xuất chúng.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó

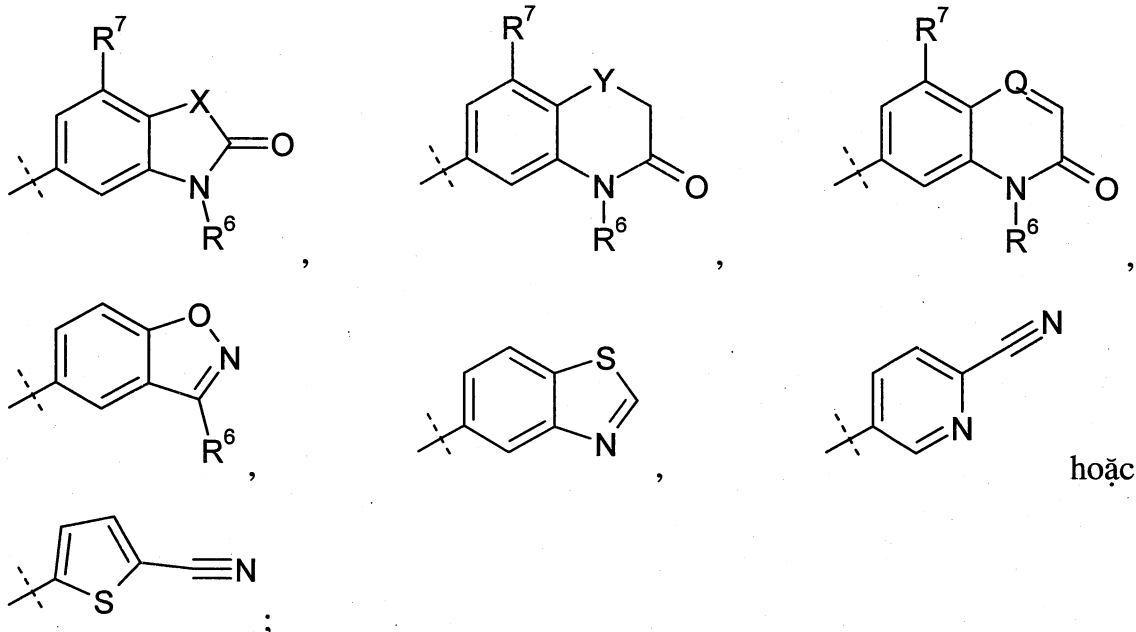


R^1 có công thức:

R^2 được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, $OSO_2C_{1-3}alkyl$ hoặc $C_{1-3}alkyl$;

R^3 được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $SO_2C_{1-3}alkyl$, $CONH_2$ hoặc $SO_2NR^4R^5$, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhân azetidín, pyrrolidín hoặc piperidín; hoặc

R^1 được chọn trong số các nhóm có công thức:



X được chọn trong số O, S hoặc CF₂;

Y được chọn trong số O hoặc S;

Q được chọn trong số CH hoặc N;

R⁶ được chọn trong số C₁₋₃alkyl, trong đó C₁₋₃alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F và tùy ý bởi một phân tử thế được chọn trong số OH, OC₁₋₃alkyl, N(C₁₋₃alkyl)₂, xyclopropyl, hoặc tetrahydropyran;

R⁷ được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc CH₃;

hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế DPP1. Do vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc, đặc biệt là đối với các rối loạn, bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý đáp ứng ức chế DPP1, và đặc biệt hơn là các bệnh hô hấp (như COPD và bệnh hen).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất có công thức (I), trong đó hóa học lập thể là không xác định, ví dụ, chất triệt quang hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất có công thức (I), và chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất mang trợ dược dụng.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), để sử dụng cho việc điều trị tình trạng bệnh lý mà sự ức chế dipeptidyl peptidaza 1 (DPP1) có thể có lợi.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), để dùng cho việc trị liệu, đặc biệt là cho việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hô hấp ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), để dùng cho việc trị liệu, đặc biệt là cho việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hen ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), để dùng cho việc trị liệu, đặc biệt là cho việc ngăn ngừa hoặc điều trị COPD ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) dùng để bào chế thuốc để điều trị và ngăn ngừa bệnh hô hấp.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), dùng để bào chế thuốc để điều trị và ngăn ngừa bệnh hen.

Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), dùng để bào chế thuốc để điều trị và ngăn ngừa COPD.

Sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) dẫn đến việc làm giảm mức độ DPP1 ở động vật có vú, đặc biệt là người.

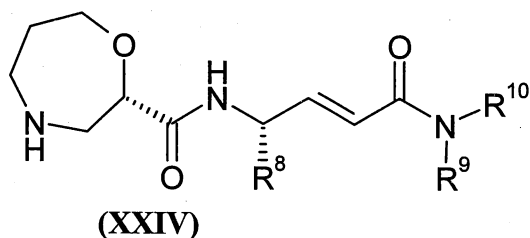
Sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), dẫn đến việc làm giảm mức độ DPP1, elastaza trung tính, cathepsin G và proteinaza-3 ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất có công thức (I), dẫn đến việc làm giảm hoạt tính DPP1 ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của hợp chất có công thức (I), dẫn đến việc làm giảm hoạt tính DPP1, elastaza trung tính hoạt tính, cathepsin G hoạt tính và proteinaza-3 hoạt tính ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được dụng của các hợp chất có công thức (I), và các hợp chất trung gian được dùng trong quy trình điều chế nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIV):



trong đó

R^8 được chọn trong số C_{1-4} alkyl hoặc aryl, trong đó aryl này tùy ý được thế bởi R^1 ;

R^9 và R^{10} cùng với nitơ mà chúng gắn vào là nhân no hoặc không nó có 5 tới 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác là oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, trong đó nhân này tùy ý được ngưng tụ với nhân (C_3-C_8) xycloalkyl, heteoxycloalkyl, aryl hoặc heteoaryl;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nitơ mà chúng gắn vào là nhân hai vòng được liên kết cầu nối có 6 tới 10 cạnh tùy ý được ngưng tụ với nhân (C_3-C_8) xycloalkyl, heteoxycloalkyl, aryl hoặc heteoaryl;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIV), hoặc muối được dụng của hợp chất có công thức (XXIV), để dùng cho việc trị liệu, đặc biệt là cho việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hô hấp ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được lấy làm ví dụ có IC₅₀ nhỏ hơn 100nmol/L đối với DPP1 trong các thử nghiệm hoạt tính enzym, ví dụ, Thử nghiệm A1 hoặc Thử nghiệm A2 được mô tả ở dưới. Các hợp chất có công thức (I) cũng thể hiện các profin được lý đầy triển vọng bởi việc tách riêng các tác dụng được mong muốn và không được mong muốn *in vivo*.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất nêu trong Ví dụ 2: (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng A.

Fig.2 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất nêu trong Ví dụ 2: (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng B.

Fig.3 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất nêu trong Ví dụ 2: (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng C.

Fig.4 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất nêu trong Ví dụ 2: (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, muối xinafoat, Dạng A.

Fig.5 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất nêu trong Ví dụ 2: (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, muối *R*-mandalat, Dạng A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả chi tiết này được dự định để thông báo cho các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này về sáng chế, nguyên lý của nó, và việc áp dụng thực tế của nó sao cho chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng áp dụng sáng chế. Phần mô tả này và các ví dụ cụ thể của nó cho dù thể hiện các phương án của sáng chế, nhưng được dự định chỉ nhằm mục đích minh họa. Do đó, sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án minh họa được mô tả trong Phần mô tả này. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, để cho dễ hiểu, đã được mô tả trong các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp để

cấu thành một phương án duy nhất. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, để cho dễ hiểu, đã được mô tả theo một phương án, cũng có thể được kết hợp để cấu thành một tổ hợp con của chúng.

Dưới đây, các định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được dùng trong Phần mô tả và Yêu cầu bảo hộ để mô tả sáng chế này được liệt kê.

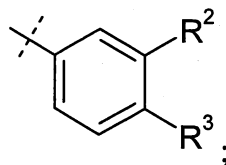
Nhằm tránh nghi ngờ, cần phải hiểu rằng trong Phần mô tả này, khi một nhóm được cho là “như được xác định trên đây” thì có nghĩa là nhóm này bao hàm định nghĩa xuất hiện đầu tiên và rộng nhất cũng như mọi và toàn bộ các định nghĩa khác của nhóm này.

Nhằm tránh nghi ngờ, cần phải hiểu rằng trong Phần mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₃” chỉ nhóm cacbon có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

Trong Phần mô tả này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkyl” bao gồm các nhóm alkyl cả mạch thẳng lẫn mạch nhánh và có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl hoặc i-propyl.

Trong Phần mô tả này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “được dụng” được dùng để đặc tả một nhóm (ví dụ, muối, dạng liều, hoặc tá dược) thích hợp để dùng trong lĩnh vực y tế. Nói chung, một nhóm được dụng có một hoặc hoặc nhiều lợi ích vượt trội so với ảnh hưởng có hại bất kỳ mà nhóm này có thể có. Các ảnh hưởng có hại có thể bao gồm, ví dụ, độc tính quá mức, kích ứng, đáp ứng dị ứng, và các vấn đề và các biến chứng khác.

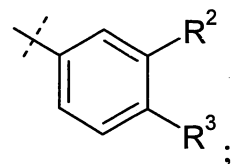
Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹-R⁷, X, Y và Q là như được xác định đối với công thức (I).



Theo một phương án, R¹ có công thức:

R² được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃alkyl, hoặc C₁₋₃alkyl;

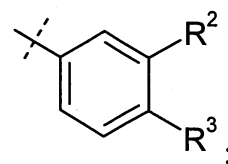
R³ được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃alkyl, CONH₂ hoặc SO₂NR⁴R⁵, trong đó R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhân azetidín, pyrrolidín hoặc piperidín.



Theo một phương án tiếp theo, R^1 có công thức:

R^2 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc $C_{1-3}alkyl$;

R^3 được chọn trong số hydro, F, Cl, CN hoặc $SO_2C_{1-3}alkyl$.

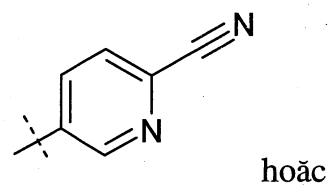
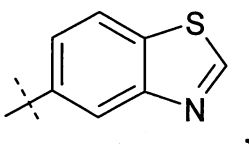
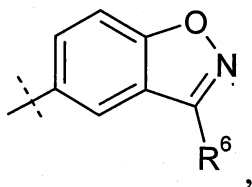
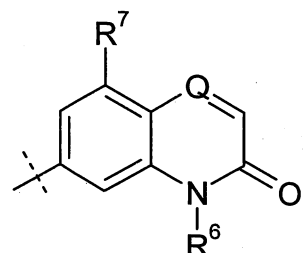
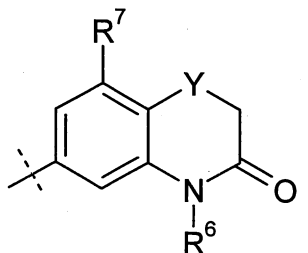
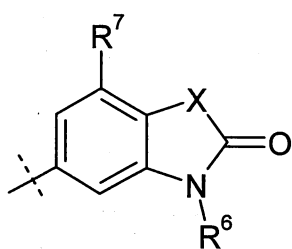


Theo một phương án khác nữa, R^1 có công thức:

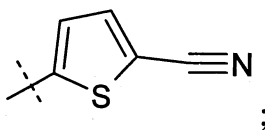
R^2 được chọn trong số hydro, F hoặc $C_{1-3}alkyl$;

R^3 được chọn trong số hydro, F hoặc CN.

Theo một phương án khác nữa, R^1 được chọn trong số nhóm có công thức:



hoặc



X được chọn trong số O, S hoặc CF_2 ;

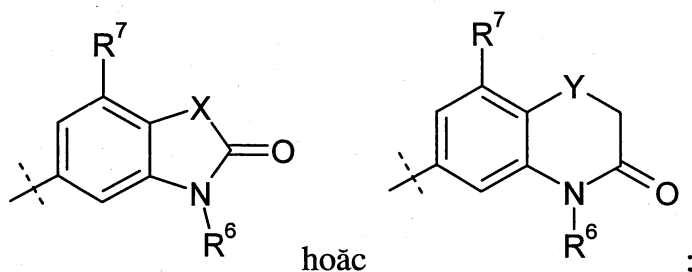
Y được chọn trong số O hoặc S;

Q được chọn trong số CH hoặc N;

R^6 được chọn trong số $C_{1-3}alkyl$, trong đó $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F và tùy ý bởi một phần tử thế được chọn trong số OH, $OC_{1-3}alkyl$, $N(C_{1-3}alkyl)_2$, xyclopropyl, hoặc tetrahydropyran;

R^7 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc CH_3 .

Theo một phương án khác nữa, R^1 được chọn trong số nhóm có công thức:



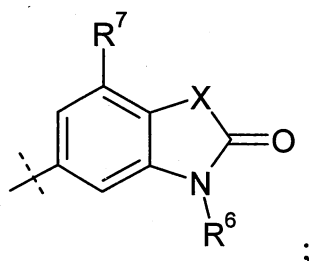
X được chọn trong số O, S hoặc CF_2 ;

Y được chọn trong số O hoặc S;

R^6 được chọn trong số C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F và tùy ý bởi một phân tử thế được chọn trong số OH, OC_{1-3} alkyl, $N(C_{1-3}alkyl)_2$, xyclopropyl, hoặc tetrahydropyran;

R^7 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc CH_3 .

Theo một phương án khác nữa, R^1 được chọn từ nhóm có công thức:

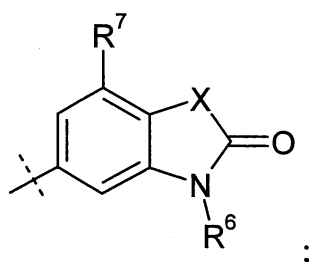


X được chọn trong số O, S hoặc CF_2 ;

R^6 được chọn trong số C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F;

R^7 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc CH_3 .

Theo một phương án khác nữa, R^1 được chọn từ nhóm có công thức:



X là O;

R^6 được chọn trong số C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F;

R^7 là hydro.

Theo một phương án, R^2 được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} alkyl;

Theo một phương án tiếp theo, R^2 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc C_{1-3} alkyl.

Theo một phương án khác nữa, R^2 được chọn trong số hydro, F hoặc C_{1-3} alkyl.

Theo một phương án, R^3 được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, CN, CF_3 , SO_2C_{1-3} alkyl, $CONH_2$ hoặc $SO_2NR^4R^5$, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhân azetidín, pyrrolidín hoặc piperidín.

Theo một phương án tiếp theo, R^3 được chọn trong số hydro, F, Cl, CN hoặc SO_2C_{1-3} alkyl.

Theo một phương án khác nữa, R^3 được chọn trong số hydro, F hoặc CN.

Theo một phương án, R^6 được chọn trong số C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F và tùy ý bởi một phân tử thế được chọn trong số OH, OC_{1-3} alkyl, $N(C_{1-3}alkyl)_2$, xyclopropyl, hoặc tetrahydropyran.

Theo một phương án tiếp theo, R^6 được chọn trong số C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F;

Theo một phương án khác nữa, R^6 được chọn trong số methyl và ethyl.

Theo một phương án khác nữa, R^6 là methyl.

Theo một phương án, R^7 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc CH_3 .

Theo một phương án tiếp theo, R^7 là hydro.

Một hoặc nhiều phương án nêu trên có thể được kết hợp để cấu thành các phương án cụ thể khác của sáng chế.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn trong số các hợp chất:

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3,7-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

4'-[(2*S*)-2-xyano-2-{[(2*S*)-1,4-oxazepan-2-ylcarbonyl]amino}etyl]biphenyl-3-yl metansulfonat,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-1,2-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4'-(triflorometyl)biphenyl-4-yl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(3',4'-diflobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(6-xyanopyridin-3-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-etyl-7-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2,2-đifloroetyl)-7-flo-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4-{3-[2-(đimetylamino)etyl]-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl}phenyl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3,3-đifloro-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-indol-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(7-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-metoxetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(propan-2-yl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-metoxetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(5-xyanothiophen-2-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-(4'-carbamoil-3'-florobiphenyl-4-yl)-1-xyanoetyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(1-metyl-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-7-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(7-clo-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2,2-đifloroetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifloroetyl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4'-(metylsulfonyl)biphenyl-4-yl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4'-(azetiđin-1-ylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-florobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 hoặc
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit,
 và các muối được dụng của nó.

Điều cần lưu ý là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất cụ thể này có thể được loại ra khỏi phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế được đề cập.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất sản phẩm có thể được tạo ra bởi quy trình hoặc theo ví dụ bất kỳ trong số các quy trình hoặc các ví dụ được đề cập trong Phần mô tả.

Các tính chất dược lý

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có hoạt tính làm dược phẩm, cụ thể là làm các chất ức chế hoạt tính dipeptidyl peptidaza 1, và do vậy chúng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp bao gồm: bệnh hen, bao gồm các bệnh hen phế quản, dị ứng, nội sinh, ngoại sinh, do luyện tập, do thuốc (bao gồm do aspirin và NSAID) và do bụi, cả từng cơn lẫn dai dẳng và với tất cả các mức độ trầm trọng, và các nguyên do khác của sự quá nhạy cảm đường khí đạo; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD); bệnh viêm phế quản, bao gồm bệnh viêm phế quản nhiễm trùng và ưa eosin; tràn khí; giãn phế quản; u xơ nang; bệnh saccoit; thiếu men alpha-1 antitrypsin; bệnh phổi của nhà nông và các bệnh có liên quan; bệnh viêm phổi khu trú quá mẫn; bệnh xơ hóa phổi, bao gồm bệnh viêm phế nang hóa sợi không rõ nguồn gốc, bệnh viêm phổi mô kẽ tự phát, trị liệu chống ung thư gây biến chứng xơ hóa và nhiễm khuẩn mạn tính, bao gồm bệnh lao và nấm aspergillosis và các bệnh nhiễm nấm khác; các biến chứng do cấy ghép phổi; các rối loạn viêm mạch và huyết khối của hệ mạch phổi, và bệnh phổi tăng áp; việc điều trị bao gồm hoạt tính chống ho của bệnh viêm đi kèm với chứng ho mạn tính và các tình trạng bệnh lý kích thích sự tiết của đường khí

đạo, và chứng ho do thuốc; bệnh viêm mũi cấp tính và mạn tính bao gồm bệnh viêm mũi do thuốc, và bệnh viêm mũi vận mạch; bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa và quanh năm bao gồm bệnh viêm mũi biếng ăn (hay sốt); bệnh polyp mũi; bệnh nhiễm virus cấp tính bao gồm cảm thường, và bệnh nhiễm khuẩn do virus hợp bào hô hấp, cúm, siêu vi khuẩn cảm coronavirus (bao gồm SARS) và adenovirus, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), cũng như sự trầm trọng thêm của mỗi tình trạng bệnh đường hô hấp nêu trên, đặc biệt là sự trầm trọng thêm của tất cả các loại bệnh hen hoặc COPD.

Do vậy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây để trị liệu.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây dùng để bào chế thuốc để trị liệu.

Trong nội dung của Phần mô tả, thuật ngữ "trị liệu" cũng bao gồm thuật ngữ "điều trị dự phòng" trừ khi có chỉ cụ thể ngược lại. Do đó, thuật ngữ "trị liệu" cũng cần phải được hiểu như vậy.

Việc điều trị dự phòng được dự định là có liên quan cụ thể tới việc điều trị cho người mắc giai đoạn đầu của, hoặc nếu không thì có nguy cơ cao mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đang được nói đến. Những người có nguy cơ phát triển một bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể nói chung bao gồm những người có tiền sử gia đình mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, hoặc những người đã được nhận diện bởi xét nghiệm hoặc kiểm tra căn nguyên là dễ phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dụng) có khả năng điều trị bệnh hen {như các bệnh hen phế quản, dị ứng, nội sinh, ngoại sinh hoặc do bụi, đặc biệt là hen mạn tính hoặc lâu năm (ví dụ, hen bộc phát trễ hoặc quá mẫn đường khí đạo)}, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc bệnh viêm mũi dị ứng.

Trong các phương pháp điều trị, hoặc làm giảm nguy cơ, bệnh hoặc tình trạng bệnh đường khí đạo tắc nghẽn (ví dụ, bệnh hen hoặc COPD) người bệnh cần điều trị được dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định ở trên.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây dùng để bào chế thuốc để điều trị COPD.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh hen.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh viêm mũi dị ứng.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó như được xác định trên đây dùng để điều trị bệnh viêm mũi dị ứng.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây dùng để điều trị COPD.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trên đây dùng để điều trị bệnh hen.

Trị liệu kết hợp

Các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cũng có thể được dùng kết hợp với các hợp chất khác thường dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên.

Sáng chế cũng mô tả sự trị liệu kết hợp trong đó hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và hoạt chất thứ hai được dùng đồng thời, lần lượt hoặc ở dạng chế phẩm hỗn hợp, để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý đã nêu trên. Sự kết hợp như vậy có thể được áp dụng kết hợp cùng với một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất chủ vận thụ thể glucocorticoid (steroid hoặc không steroid) như triamcinolone, triamcinolone acetate, prednisone, mometasone furoate, loteprednol etabonate, fluticasone propionate, fluticasone furoate, fluocinolone axetonide, dexamethasone cipeclate,

desisobutyryl ciclesonide, clobetasol propionate, ciclesonide, butixocort propionate, budesonide, beclomethasone dipropionatr, alclometasone dipropionate, 2,2,2-triflo-N-[(1S,2R)-2-[1-(4-florophenyl)indazol-5-yl]oxy-2-(3-metoxyphenyl)-1-metyl-etyl]axetamit, hoặc 3-[5-[(1R,2S)-2-(2,2-diflopropanoylamino)-1-(2,3-đihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)propoxy]indazol-1-yl]-N-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]benzamit.

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất đối kháng p38 như PH797804 (3-[3-brom-4-(2,4-diflo-benzyloxy)-6-metyl-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]-4,N-dimetyl-benzamit), losmapimod, PF03715455 (1-[5-tert-butyl-2-(3-clo-4-hydroxy-phenyl)pyrazol-3-yl]-3-[[2-[[3-[2-(2-hydroxyethylsulfanyl)phenyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl]sulfanyl]phenyl]metyl]ure) hoặc N-xyclopropyl-3-flo-4-metyl-5-[3-[[1-[2-[2-(metylamin)etoxy]phenyl]xyclopropyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]benzamit.

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) như metylxantanin bao gồm theophyllin và aminophyllin hoặc chất ức chế isoenzym PDE chọn lọc (bao gồm chất ức chế PDE4 hoặc chất ức chế dạng đồng phân PDE4D) như tetomilast, roflumilast, oglemilast, ibudilast, GPD-1116 (3-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazolo[4,3-c][1,8]naphtyridin-4-on), ronomilast, NVP ABE 171 (axit 4-[8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-6-yl]benzoic), RPL554 (2-[(2E)-9,10-dimetoxy-4-oxo-2-(2,4,6-trimetylphenyl)imino-6,7-đihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-3-yl]etylure), CHF5480 [(Z)-2-(3,5-dicloro-4-pyridyl)-1-(3,4-dimetoxyphenyl)vinyl](2S)-2-(4-isobutylphenyl)propanoat, hoặc GSK256066 (6-[3-(dimetylcarbamoyl)phenyl]sulfonyl-4-(3-metoxyanilino)-8-metyl-quinolin-3-carboxamit).

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất điều biến chức năng thụ thể chemokin như chất đối kháng CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 hoặc CCR11 (đối với nhóm C-C), ví dụ, chất đối kháng thụ thể CCR1, CCR2B hoặc CCR5; CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 hoặc CXCR5 (đối với nhóm C-X-C), ví dụ, chất đối kháng thụ thể

CXCR2 hoặc CXCR3; hoặc CX₃CR1 đối nhóm C-X₃-C. Ví dụ, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế cùng với PS-031291 (axit pyrrolidin-1,2-đicarboxylic 2-[(4-clo-benzyl)-metyl-amit] 1-[(4-triflorometyl-phenyl)-amit]), CCX-354 (1-[4-(4-clo-3-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl]-2-[3-(1H-imidazol-2-yl)pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl]etanon), vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, navarixin (2-hydroxy-N,N-dimetyl-3-[[2-[(1R)-1-(5-metyl-2-furyl)propyl]amino]-3,4-dioxo-xyclobuten-1-yl]amino]benzamid), SB656933 (1-(2-clo-3-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-hydroxy-3-piperazin-1-ylsulfonyl-phenyl)ure), N-[2-[(2,3-điflorophenyl)metylsulfanyl]-6-[(1R,2S)-2,3-đihydroxy-1-metyl-propoxy]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid, N-[6-[(1R,2S)-2,3-đihydroxy-1-metyl-propoxy]-2-[(4-florophenyl)metylsulfanyl]pyrimidin-4-yl]-3-metyl-azetidin-1-sulfonamid hoặc N-[2-[(2,3-điflorophenyl)metylsulfanyl]-6-[(1R,2R)-2,3-đihydroxy-1-metyl-propyl]amino]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid.

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất ức chế sinh tổng hợp leukotrien, chất ức chế 5-lipoxaza (5-LO) hoặc chất đối kháng protein hoạt hóa 5-lipoxaza (FLAP) như TA270 (4-hydroxy-1-metyl-3-octyloxy-7-sinapinoylamino-2(1H)-quinolinon), PF-4191834 (2H-pyran-4-carboxamid, tetrahydro-4-[3-[[4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]thio]phenyl]-), setileuton, CMI977 (1-[4-[(2S,5S)-5-[(4-flophenoxy)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]nhưng-3-ynyl]-1-hydroxy-ure), fibroflapon (axit 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[[4-(6-etoxy-3-pyridyl)phenyl]metyl]-5-[(5-metyl-2-pyridyl)metoxy]indol-2-yl]-2,2-đimetyl-propanoic), GSK2190915 (axit 1H-indol-2-propanoic, 3-[(1,1-đimetyletyl)thio]-1-[[4-(6-metoxi-3-pyridinyl)phenyl]metyl]-α,α-đimetyl-5-[(2-pyridinyl)metoxy]-), licofelon, quiflapon (axit 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[(4-clorophenyl)metyl]-5-(2-quinolylmetoxy)indol-2-yl]-2,2-đimetyl-propanoic), veliflapon (axit (2R)-2-xyclopentyl-2-[4-(2-quinolylmetoxy)phenyl]axetic), ABT080 (axit 4,4-bis[4-(2-quinolylmetoxy)phenyl]pentanoic), zileuton, zafirlukast, hoặc montelukast.

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất đối kháng CRTh2 hoặc chất đối kháng DP2 như ACT129968 (axit 2-[2-[(5-axetyl-2-metoxi-phenyl)metylsulfanyl]-5-flo-benzimidazol-1-yl]axetic), AMG853 (axit 2-[4-[4-

(tert-butylcarbamoyl)-2-[(2-clo-4-xyclopropyl-phenyl)sulfonylamino]phenoxy]-5-clo-2-flo-phenyl]axetic), AM211 (axit 2-[3-[2-[[benzylcarbamoyl(etyl)amino]metyl]-4-(triflorometyl)phenyl]-4-metoxi-phenyl]axetic), axit 2-[4-axetamido-3-(4-clorophenyl)sulfanyl-2-metyl-indol-1-yl]axetic, axit (2S)-2-[4-clo-2-(2-clo-4-etylsulfonyl-phenoxy)phenoxy]propanoic, axit 2-[4-clo-2-[2-flo-4-(4-florophenyl)sulfonyl-phenyl]phenoxy]axetic, hoặc axit (2S)-2-[2-[3-clo-4-(2,2-đimetylpyrolidin-1-carbonyl)phenyl]-4-flo-phenoxy]propanoic.

Tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất đối kháng myeloperoxidaza như resveratrol, piceatannol, hoặc 1-(2-isopropoxyetyl)-2-thioxo-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-4-on.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất được phẩm (ví dụ, để sử dụng làm thuốc để điều trị một trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được nêu trong Phần mô tả, như COPD, bệnh hen hoặc bệnh viêm mũi dị ứng) chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một hoạt chất được chọn trong số:

- a) chất chủ vận thụ thể giống toll (như chất chủ vận TLR7 hoặc TLR9)
- b) chất đối kháng adenosin;
- c) chất chủ vận thụ thể glucocorticoid (steroid hoặc không steroid);
- d) chất đối kháng p38;
- e) chất đối kháng PDE4;
- f) chất điều biến chức năng thụ thể chemokin (như chất đối kháng thụ thể CCR1, CCR2B, CCR5, CXCR2 hoặc CXCR3); hoặc
- g) chất đối kháng CRTh2;

như được xác định ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được dùng đồng thời hoặc lần lượt cùng với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn trong số các hoạt chất như được xác định ở trên. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt cùng với một được phẩm khác để sử dụng làm thuốc để điều trị một trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được nêu trong Phần mô tả, như tình trạng bệnh lý đường

hô hấp (ví dụ, COPD, bệnh hen hoặc bệnh viêm mũi dị ứng). Dược phẩm khác này có thể là thuốc mà người bệnh có thể đã được kê đơn (ví dụ, thuốc tiêu chuẩn và chăm sóc hiện hành), và chính nó có thể là một chế phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất được chọn trong số các hoạt chất như được xác định ở trên.

Các dược phẩm

Do vậy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được xác định trên đây để trị liệu.

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được xác định ở trên để bào chế thuốc để trị liệu.

Trong nội dung của Phần mô tả, thuật ngữ "trị liệu" cũng bao gồm thuật ngữ "điều trị dự phòng" trừ khi có các chỉ dẫn khác được chỉ ra một cách cụ thể. Do đó, thuật ngữ "trị liệu" cũng cần phải được hiểu như vậy.

Việc điều trị dự phòng được dự định là có liên quan cụ thể tới việc điều trị cho người mắc giai đoạn đầu của, hoặc nếu không thì có nguy cơ cao mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đang nói đến. Những người có nguy cơ phát triển một bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể nói chung bao gồm những người có tiền sử gia đình mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, hoặc những người đã được nhận diện bởi xét nghiệm hoặc kiểm tra căn nguyên là dễ phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối dược dụng) có khả năng điều trị bệnh hen {như các bệnh hen phế quản, dị ứng, nội sinh, ngoại sinh hoặc do bụi, đặc biệt là hen mạn tính hoặc lâu năm (ví dụ, hen bộc phát trở hoặc quá mẫn đường khí đạo)}, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) hoặc bệnh viêm mũi dị ứng.

Trong các phương pháp điều trị, hoặc làm giảm nguy cơ, bệnh hoặc tình trạng bệnh đường khí đạo tắc nghẽn (ví dụ, bệnh hen hoặc COPD) người bệnh cần điều trị được dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được xác định ở trên.

Để áp dụng cho những việc trị liệu nêu trên, liều lượng được dung tất nhiên sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất được sử dụng, cách dùng, việc điều trị được

mong muốn và rối loạn được chỉ định. Ví dụ, liều lượng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế, nếu được dùng để xông, có thể nằm trong khoảng từ 0,05 microgam cho mỗi kilôgam thể trọng ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 microgam cho mỗi kilôgam thể trọng ($\mu\text{g/kg}$). Theo cách khác, nếu hợp chất này được dùng qua đường miệng, thì liều lượng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,01 microgam cho mỗi kilôgam thể trọng ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 miligam cho mỗi kilôgam thể trọng (mg/kg).

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng dưới dạng một mình chúng nhưng nói chung thường được dùng dưới dạng dược phẩm trong đó hợp chất có công thức (I)/muối (hoạt chất) được kết hợp với thuốc phù trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng. Các phương pháp thông thường để lựa chọn và điều chế dược phẩm thích hợp đã được mô tả trong, ví dụ, ấn phẩm: "*Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs*", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed 2002.

Tùy thuộc vào cách dùng, sẽ tốt hơn nếu dược phẩm này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 99% khối lượng (phần trăm theo khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 80% khối lượng, cũng tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,10 đến 70% khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,10 đến 50% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm này.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được xác định ở trên kết hợp với thuốc phù trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế bao gồm bước trộn hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được xác định ở trên với thuốc phù trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Các dược phẩm này có thể được dùng khu trú (ví dụ, cho da hoặc cho phổi và/hoặc cho đường khí đạo) dưới dạng, ví dụ, kem bôi, các dung dịch, hỗn dịch, các chế phẩm khí dung heptafluoralkane (HFA) và chế phẩm dạng bột khô, ví dụ, các chế phẩm trong các dụng cụ xông đã biết như Turbuhaler®; hoặc qua đường nội hấp, ví dụ, dùng qua đường miệng dưới dạng các viên nén, viên nang, sirô, bột hoặc hạt; hoặc cung cấp ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung dịch vô trùng, hỗn

dịch hoặc nhũ tương dùng để tiêm (bao gồm tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc truyền); hoặc dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn.

Để dùng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với thuốc phù trợ, chất pha loãng hoặc chất mang, ví dụ, lactoza, sacaroza, sorbitol, manitol; tinh bột, ví dụ, tinh bột khoai tây, tinh bột ngũ cốc hoặc amylopectin; dẫn xuất xenluloza; chất kết dính, ví dụ, gelatin hoặc polyvinylpyrrolidon; và/hoặc chất làm trơn, ví dụ, magie stearat, canxi stearat, polyetylen glycol, sáp, parafin, và tương tự, và sau đó được ép thành viên nén. Nếu viên nén cần được bao, thì nhân, được bào chế như được mô tả ở trên, có thể được bao bằng dung dịch đường đặc mà có thể chứa, ví dụ, gôm arabic, gelatin, bột talc và titan đioxit. Theo cách khác, viên nén này có thể được bao bằng polyme thích hợp đã được hòa tan trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi. Theo cách khác, viên nén này có thể được bao bằng dung dịch đường đặc có thể chứa, ví dụ, gôm arabic, gelatin, bột talc và titan đioxit.

Để bào chế viên nang gelatin mềm, hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với, ví dụ, dầu thực vật hoặc polyetylen glycol. Các viên nang gelatin cứng có thể chứa các hạt hợp chất này nhờ sử dụng mỗi tá dược đã nêu trên cho các viên nén. Ngoài ra, các chế phẩm lỏng hoặc nửa rắn của hợp chất theo sáng chế có thể được nhồi vào trong các viên nang gelatin cứng.

Các chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng sirô hoặc hỗn dịch, ví dụ, các dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế, lượng còn lại là đường và hỗn hợp của etanol, nước, glyxerol và propylen glycol. Tùy ý, các chế phẩm lỏng như vậy có thể chứa các tác nhân tạo màu, các tác nhân tạo hương vị, sacarin và/hoặc carboxymetylxenluloza làm chất làm đặc hoặc các tá dược khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Điều chế các hợp chất

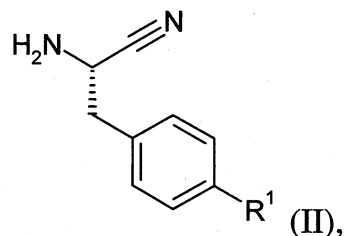
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây.

Quy trình điều chế chung

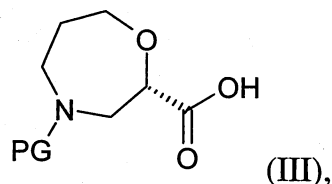
Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, theo cách đã biết với nhiều quy trình

khác nhau. Các quy trình nêu dưới đây chỉ nhằm minh họa một vài trong số các phương pháp mà có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định ở trên bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (II):



trong đó R¹ là như được xác định ở công thức (I), với hợp chất có công thức (III):

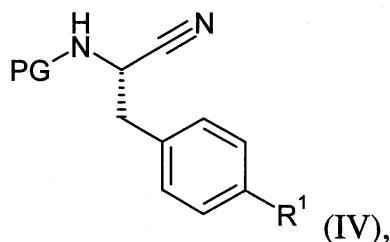


trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), và tùy ý, sau đó tiến hành một hoặc nhiều trong số các bước sau:

- chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành một hợp chất khác có công thức (I)
- loại bỏ nhóm bảo vệ bất kỳ
- tạo ra muối được dụng.

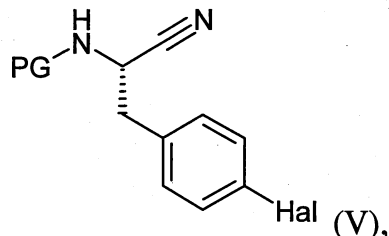
Thuận tiện, nếu quy trình này được tiến hành với sự có mặt của bazơ như DiPEA hoặc TEA và một hoặc nhiều tác nhân hoạt hóa như EDCI, 2-pyridinol-1-oxit, hoặc T3P. Thuận tiện, nếu phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ như DMF hoặc DCM ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, cụ thể là ở nhiệt độ môi trường (25°C).

Các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế bởi phản ứng của hợp chất có công thức (IV):

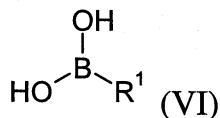


trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), với chất phản ứng thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ PG. Ví dụ về chất phản ứng thích hợp là axit formic.

Các hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (V):

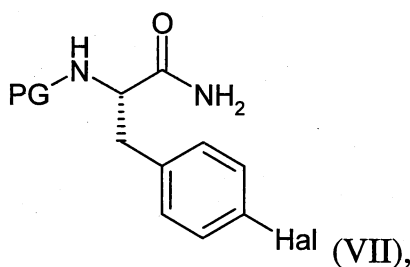


trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) và Hal là halogen (ví dụ, I hoặc Br), phản ứng với hợp chất có công thức (VI) hoặc este của nó:



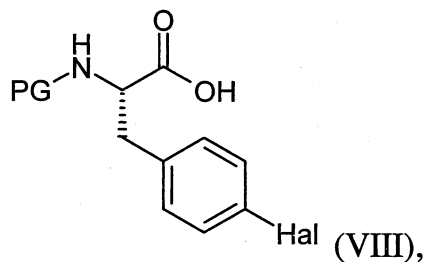
trong đó R¹ là như được xác định ở công thức (I), với sự có mặt của chất xúc tác như Pd(dppf)Cl₂.DCM hoặc 1,1 *bis*(*di-tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua và bazơ như kali cacbonat hoặc natri cacbonat. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi như hỗn hợp đioxan/nước hoặc hỗn hợp ACN/nước ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, đặc biệt là ở 75°C.

Các hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (VII):



trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) và Hal là halogen (ví dụ, I hoặc Br), nhờ sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn đã công bố cho quy trình loại nước của amit, ví dụ, bằng chất phản ứng Burgess, hoặc bằng chất phản ứng như T3P cùng với hoặc không cùng với bazơ như DiPEA, trong dung môi như DCM hoặc DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, ví dụ, ở 0°C.

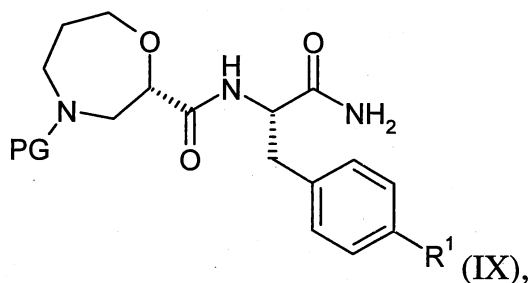
Các hợp chất có công thức (VII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VIII):



trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) và Hal là halogen (ví dụ, I hoặc Br), phản ứng với dung dịch nước amoniac, nhờ sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn đã công bố để tạo ra amit, ví dụ, với sự có mặt của một bazơ như *N*-ethyl-morpholin hoặc DiPEA và tác nhân hoạt hóa như TBTU hoặc T3P. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi hữu cơ như DMF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, ví dụ, ở 0°C.

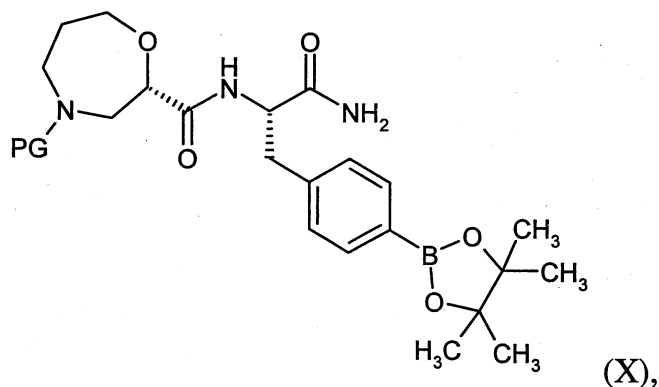
Các hợp chất có công thức (VIII) là thương phẩm, đã biết từ các ấn phẩm công bố (ví dụ, từ *Tetrahedron:Asymmetry*, 1998, 9, 503) hoặc có thể được điều chế nhờ sử dụng kỹ thuật đã biết.

Sáng chế tiếp theo đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định ở trên bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (IX),

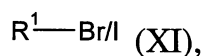


trong đó R¹ là như được xác định ở trên và PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), nhờ sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn đã công bố cho quy trình loại nước của amit, ví dụ, với chất phản ứng Burgess hoặc với chất phản ứng như T3P cùng với hoặc không cùng với bazơ như DiPEA, trong dung môi như DCM hoặc DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, ví dụ, ở 25°C, và sau đó cho phản ứng với chất phản ứng thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ PG. Ví dụ về chất phản ứng thích hợp là axit formic.

Hợp chất có công thức (IX) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (X), trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl),

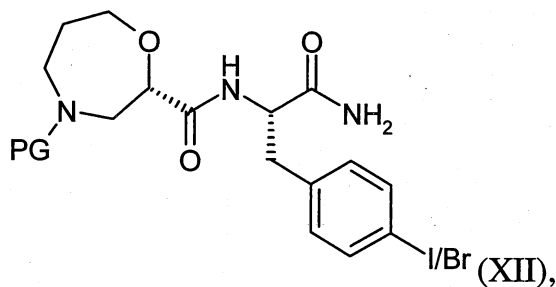


phản ứng với halogenua có công thức (XI), trong đó R^1 là như được xác định ở công thức (I),



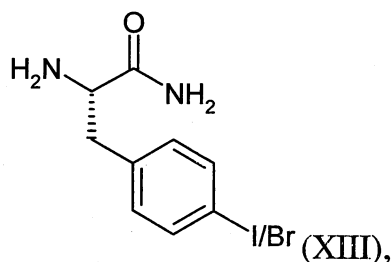
với sự có mặt của chất xúc tác như bis[bis(1,2-điphenylphosphino)etan]paladi(0), hoặc $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, và bazơ như kali cacbonat hoặc natri cacbonat. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi như hỗn hợp đioxan/nước hoặc hỗn hợp ACN/nước ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ $20^\circ C$ đến $100^\circ C$, đặc biệt là ở $80^\circ C$.

Hợp chất có công thức (X) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XII), trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl),

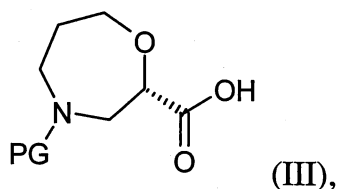


phản ứng với B_2Pin_2 với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ và cùng với hoặc không cùng với 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen hoặc 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua, cùng với muối thích hợp như kali axetat, trong dung môi như DMSO ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $60^\circ C$ đến $100^\circ C$, ví dụ, ở $85^\circ C$.

Hợp chất có công thức (XII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XIII):

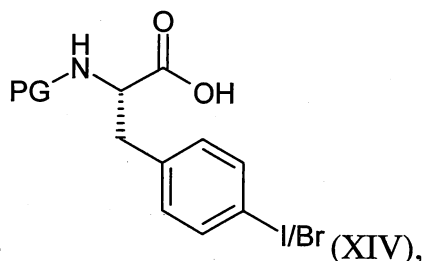


phản ứng với hợp chất có công thức (III):



trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) với sự có mặt của một bazơ như DiPEA hoặc TEA và tác nhân hoạt hóa như EDCI, 2-pyridinol-1-oxit, hoặc T3P. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi hữu cơ như DMF hoặc DCM ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, cụ thể là ở nhiệt độ môi trường (25°C).

Các hợp chất có công thức (XIII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV):

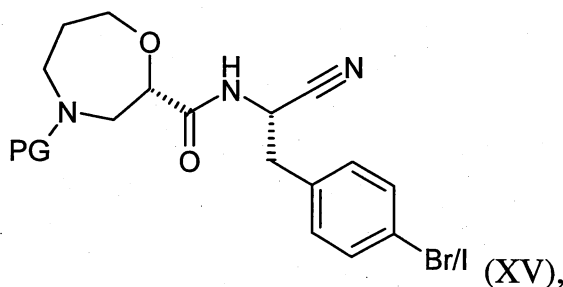


trong đó PG là như được xác định ở công thức (VII), phản ứng với dung dịch nước amoniac, nhờ sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn đã công bố để tạo ra amit, ví dụ, với sự có mặt của một bazơ như *N*-ethyl-morpholin hoặc DiPEA và tác nhân hoạt hóa như chất phản ứng “uronit” (ví dụ, TBTU), hoặc T3P. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi hữu cơ như DMF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, ví dụ, ở 0°C.

Hợp chất có công thức (IX) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XII) trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), phản ứng với hợp chất có công thức (VI) hoặc a boronat este của nó, với sự có mặt của chất xúc tác như *bis*[*bis*(1,2-diphenylphosphino)etan]paladi(0) hoặc Pd(dppf)Cl₂.

DCM và bazơ như kali cacbonat hoặc natri cacbonat. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi như hỗn hợp đioxan/nước hoặc ACN/nước ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, đặc biệt là ở 80°C.

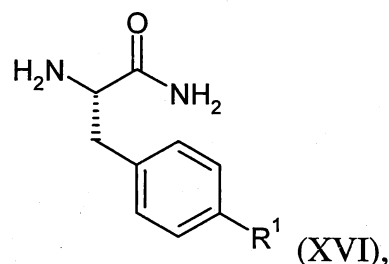
Sáng chế tiếp theo đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định ở trên bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (XV):



trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), với hợp chất có công thức (VI) hoặc este của nó, trong đó R¹ là như được xác định ở công thức (I), với sự có mặt của chất xúc tác như Pd(dppf)Cl₂.DCM hoặc 1.1 *bis*(*di-tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua và bazơ như kali cacbonat hoặc natri cacbonat. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi như hỗn hợp đioxan/nước hoặc hỗn hợp ACN/nước ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, đặc biệt là ở 75 °C, và sau đó cho phản ứng với chất phản ứng thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ PG. Ví dụ về chất phản ứng thích hợp là axit formic.

Các hợp chất có công thức (XV) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (XII) nhờ sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn đã công bố cho quy trình loại nước của amit, ví dụ, bằng chất phản ứng Burgess hoặc chất phản ứng như TBTU hoặc T3P cùng với hoặc không cùng với bazơ như DiPEA, trong dung môi như DCM hoặc DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, ví dụ, ở 25 °C.

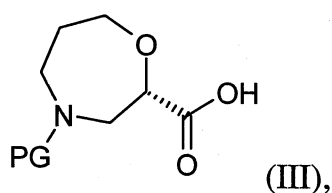
Sáng chế tiếp theo đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định ở trên bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (XVI):



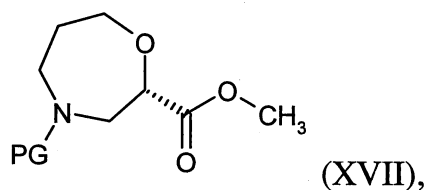
trong đó R^1 là như được xác định ở công thức (I), với hợp chất có công thức (III), thường được tiến hành với sự có mặt của một bazơ như DiPEA hoặc TEA và một hoặc nhiều tác nhân hoạt hóa như EDCI, 2-pyridinol-1-oxit, hoặc T3P, tiếp đó là bằng chất phản ứng phản ứng loại nước như T3P. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi hữu cơ như DMF hoặc DCM ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, cụ thể là ở nhiệt độ môi trường (25°C).

Các hợp chất có công thức (XVI) có thể được điều chế từ phản ứng của hợp chất có công thức (VII) với hợp chất có công thức (VI) hoặc este của nó, trong đó R^1 là như được xác định ở công thức (I), với sự có mặt của chất xúc tác như $Pd(dppf)Cl_2$. DCM hoặc 1.1 *bis*(*di-tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua và bazơ như kali cacbonat hoặc natri cacbonat. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi như hỗn hợp dioxan/nước hoặc hỗn hợp ACN/nước ở nhiệt độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, đặc biệt là ở 75°C, tiếp đó loại ra nhóm bảo vệ của PG.

Hợp chất có công thức (III):

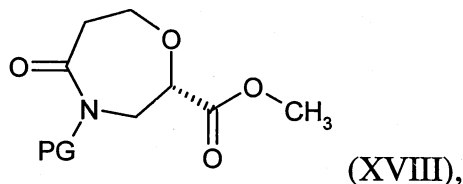


trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) là thương phẩm, hoặc có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (XVII):



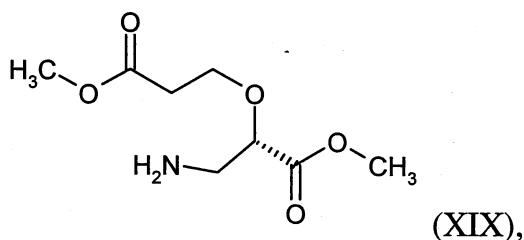
nhờ sử dụng các phương pháp đã công bố để thủy phân este êm dịu (ví dụ, từ *Tetr. Lett.*, 2007, 48, 2497), ví dụ bằng LiBr và bazơ như TEA, trong dung môi như hỗn hợp ACN/nước, ví dụ, ở 25°C.

Hợp chất có công thức (XVII), trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (XVIII):

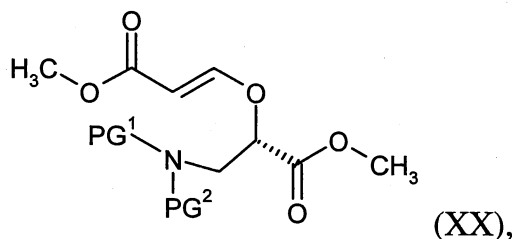


nhờ sử dụng tác nhân khử, ví dụ, BH₃-DMS, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C, ví dụ, ở 25°C.

Hợp chất có công thức (XVIII), trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl), có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (XIX), nhờ sử dụng quá trình biến đổi bằng xúc tác sinh học để tạo lactam hóa chọn lọc, ví dụ, sử dụng lipaza như Novozym 435, trong dung môi như ete, ví dụ, đioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C, ví dụ, ở 55°C, tiếp đó với các điều kiện để đưa vào nhóm bảo vệ PG.

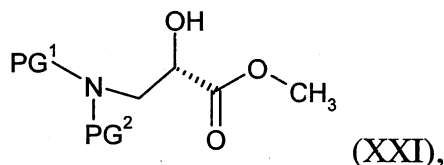


Hợp chất có công thức (XIX) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (XX):



trong đó PG¹ và PG² là các nhóm bảo vệ (ví dụ, *benzyl*), sử dụng các điều kiện để hydro hóa, ví dụ, sử dụng H₂ (g), và chất phản ứng như paladi dihydroxit trên cacbon, trong dung môi như metanol hoặc đioxan, dưới áp suất, ví dụ, 10 bar (10.10⁵Pa), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 80°C, ví dụ, ở 40°C.

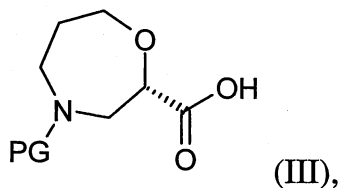
Hợp chất có công thức (XX), trong đó PG¹ và PG² là các nhóm bảo vệ (ví dụ, *bensyl*), có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (XXI):



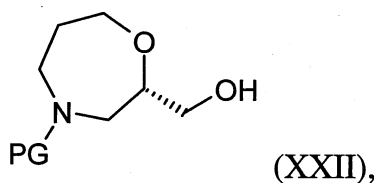
trong đó PG¹ và PG² là các nhóm bảo vệ (ví dụ, *bensyl*), sử dụng các điều kiện cho phản ứng Oxa-Michael, phản ứng với methyl propynoat, với sự có mặt của một bazơ như 4-metylmorpholin, trong dung môi như toluen, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, ví dụ, ở 25°C.

Hợp chất có công thức (XXI), trong đó PG¹ và PG² là các nhóm bảo vệ (ví dụ, *bensyl*), có thể được điều chế từ phản ứng của *bensyl* amin được bảo vệ hai lần (ví dụ, đibenzylamin) với (S)-metyl oxiran-2-carboxylat, trong dung môi như etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 78°C, ví dụ, ở 70°C.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (III):

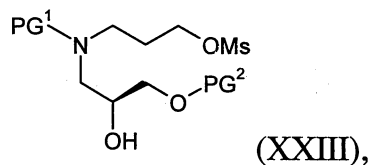


trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) có thể được điều chế từ quá trình oxy hóa hợp chất có công thức (XXII):



ví dụ, sử dụng các chất phản ứng như TEMPO, và natri hypoclorit, tùy ý, với sự có mặt của muối như natri bromua, trong dung môi như DCM/nước, và với sự có mặt của chất đệm như NaHCO₃, và chất xúc tác chuyển pha như tetrabutylamoni bisulphat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, ví dụ, ở 25°C.

Hợp chất có công thức (XXII), trong đó PG là nhóm bảo vệ (ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (XXIII):



trong đó PG¹ và PG² là các nhóm bảo vệ (ví dụ, benzyl), bằng cách cho phản ứng với bazơ như natri hydrua, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C, ví dụ, ở 25°C, tiếp đó là chuyển hóa qua lại các nhóm bảo vệ PG, PG¹ và PG², như được xác định ở công thức (XXII) và (XXIII).

Hợp chất có công thức (XXIII), trong đó PG¹ và PG² là các nhóm bảo vệ (ví dụ, benzyl), có thể được điều chế từ phản ứng của 3-aminopropanol đã được bảo vệ (ví dụ, *N*-benzyl-3-aminopropanol) với (S)-2-((benzyloxy)methyl)oxiran, trong dung môi như ethanol hoặc propanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 70°C, ví dụ ở 40°C, tiếp đó là phản ứng của hợp chất thô này với metansulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ như DiPEA, trong dung môi như DCM, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 25°C, ví dụ, ở -5°C.

Các hợp chất có công thức (VI) hoặc este của nó, (VIII), (XI) và (XIV) là thương phẩm, đã biết từ các ấn phẩm công bố hoặc có thể được điều chế nhờ sử dụng kỹ thuật đã biết.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng trong các quy trình theo sáng chế các nhóm chức nhất định như các nhóm hydroxyl hoặc amino trong các chất phản ứng có thể cần phải được bảo vệ bởi các nhóm bảo vệ. Do vậy, việc điều chế các hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm, ở giai đoạn thích hợp, việc loại bỏ một hoặc nhiều nhóm bảo vệ.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng trong giai đoạn bất kỳ của quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I), các hỗn hợp của các chất đồng phân (ví dụ, các chất triệt quang) của các hợp chất tương ứng với công thức bất kỳ trong số các công thức (II)-(V), (VII)-(X) và (XXII)-(XVI) có thể được dùng. ở giai đoạn bất kỳ của quy trình điều chế này, chất đồng tách thể đơn có thể được tạo ra bằng cách phân lập nó ra khỏi hỗn hợp của các chất đồng phân (ví dụ, chất triệt quang) nhờ áp dụng, ví dụ, quá trình tách sắc ký bất đối xứng.

Việc bảo vệ và loại ra nhóm bảo vệ các nhóm chức đã được mô tả trong các ấn phẩm 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Ed, T.W. Greene and

P.G.M. Wuts, Wiley (2006) và 'Protecting Groups', 3rd Ed P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005).

Một phương án tiếp theo bao hàm các muối được dùng của các hợp chất có công thức (I).

Một muối của hợp chất có công thức (I) có thể có lợi nhờ một hoặc nhiều đặc tính hoá học hoặc vật lý của nó, như độ ổn định khi thay đổi nhiệt độ và độ bền, hoặc độ tan được mong muốn trong H₂O, dầu, hoặc dung môi khác. Trong một số trường hợp, muối có thể được dùng để hỗ trợ cho việc phân lập hoặc tinh chế hợp chất này. Theo một số phương án (đặc biệt là khi muối được dự định để cung cấp cho động vật, ví dụ, người, hoặc làm một chất phản ứng để sử dụng cho việc tạo ra hợp chất hoặc muối được dự định để cung cấp cho động vật), muối này là muối được dùng.

Nếu hợp chất có công thức (I) có tính axit thỏa đáng, thì các muối được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối kim loại kiềm, ví dụ Na hoặc K, muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối Ca hoặc Mg, hoặc muối amin hữu cơ. Khi hợp chất có công thức (I) có tính bazơ thỏa đáng, thì các muối được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối cộng axit vô cơ hoặc hữu.

Có thể có nhiều hơn một cation hoặc anion tùy thuộc vào số lượng nhóm chức có mặt và hóa trị của các cation hoặc các anion.

Tổng quan về các muối thích hợp có thể xem trong các ấn phẩm: Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 hoặc "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002.

Trong một muối, sự chuyển giao proton xảy ra giữa hợp chất có công thức (I) và ion trái dấu của muối này. Tuy nhiên, trong một số trường hợp sự chuyển giao proton có thể không hoàn toàn và thể rắn không hoàn toàn là muối. Trong trường hợp như vậy, hợp chất có công thức (I) và các phân tử "đồng cấu thành" trong thể rắn này chủ yếu là tương tác thông qua các lực không ion như liên kết hydro. Điều được thừa nhận là quá trình chuyển giao proton thực tế là liên tục, và có thể thay đổi theo nhiệt độ, và do đó thời điểm mà tại đó muối được mô tả ưu tiên ở dạng đồng tinh thể đôi khi mang tính chủ quan.

Nếu một đồng cấu thành axit hoặc bazơ ở thể rắn ở nhiệt độ trong phòng và không có hoặc chỉ có sự chuyển giao một phần proton giữa hợp chất có công thức (I) và đồng cấu thành axit hoặc bazơ như vậy, thì có thể dẫn đến việc tạo ra đồng tinh thể của đồng cấu thành này và hợp chất có công thức (I) thay vì tạo ra muối. Tất cả các dạng đồng tinh thể như vậy của hợp chất có công thức (I) đều được bao hàm bởi sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) có thể cấu thành các hỗn hợp gồm muối của nó và các dạng đồng tinh thể. Điều cũng sẽ được hiểu là sáng chế bao hàm các hỗn hợp muối/đồng tinh thể của hợp chất có công thức (I).

Các muối và đồng tinh thể có thể được đặc tả nhờ sử dụng kỹ thuật đã biết, ví dụ, nhiễu xạ bột tia X, nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (ví dụ, để đánh giá vị trí proton, độ dài liên kết hoặc góc liên kết), NMR trạng thái rắn, (để đánh giá, ví dụ, độ dịch hóa học của C, N hoặc P) hoặc phương pháp quang phổ (để đo, ví dụ, các tín hiệu O-H, N-H hoặc COOH và các độ dịch pic IR thu được từ liên kết hydro).

Điều cũng sẽ được hiểu là các hợp chất nhất định có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng đã solvat hóa, ví dụ, các hydrat, bao gồm các solvat của muối được dung của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án tiếp theo, một vài hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng các chất triệt quang và các hỗn hợp triệt quang, các chất đồng phân đối ảnh đơn, các chất đồng phân không đối quang riêng biệt và các hỗn hợp đồng phân không đối quang. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các dạng đồng phân như vậy. Một vài hợp chất có công thức (I) có thể còn chứa các liên kết (ví dụ, các liên kết cacbon-cacbon, các liên kết cacbon-nitơ như các liên kết amit) trong đó sự quay liên kết được hạn chế trong phạm vi liên kết cụ thể, ví dụ, sự hạn chế được tạo ra do sự có mặt của liên kết vòng hoặc liên kết đôi. Do đó, cần phải hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các dạng đồng phân như vậy. Một vài hợp chất có công thức (I) có thể còn bao gồm các nhiều dạng hổ biến. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các dạng hổ biến như vậy. Các chất đồng tách thể có thể được tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn, hoặc các chất đồng tách thể này có thể được tạo ra bởi quá trình tổng hợp chọn lọc lập thể.

Theo một phương án tiếp theo, các hợp chất có công thức (I) bao hàm các dẫn xuất đã được gán nhãn phóng xạ (hoặc “đã được đánh dấu phóng xạ”) của hợp chất có công thức (I). Một dẫn xuất như vậy là dẫn xuất của hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng thường thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các nuclit phóng xạ có thể được kết hợp bao gồm ^2H (còn được viết tắt là “D” đối với đơteri).

Theo một phương án tiếp theo, các hợp chất có công thức (I) có thể được cấp dưới dạng tiền dược chất mà nó bị phá vỡ trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra hợp chất có công thức (I). Các ví dụ về tiền dược chất bao gồm các este dễ thủy phân *in vivo* của hợp chất có công thức (I).

Este dễ thủy phân (dễ phân giải) *in vivo* của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy hoặc hydroxy, ví dụ, là một este được dụng mà nó bị thủy phân trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra axit hoặc rượu gốc. Ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất este có thể tìm thấy trong ấn phẩm: *Curr. Drug. Metab.* 2003, 4, 461.

Các dạng khác nhau của tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất có thể tìm thấy trong ấn phẩm: *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255 và các tài liệu trích dẫn được nêu ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế tiếp theo sẽ được giải thích tiếp bằng các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của nó dưới đây.

(i) Trừ khi có quy định khác, phổ ^1H NMR đã được ghi lại trên quang phổ kế Bruker Avance III chạy với cường độ trường 400, 500 hoặc 600MHz. Một trong các pic trung tâm của clorofom-*d* (CDCl_3 ; δ_{H} 7,27ppm), đimetylsulfoxit-*d*₆ (d_6 -DMSO; δ_{H} 2,50ppm) hoặc metanol-*d*₄ (CD_3OD ; δ_{H} 3,31ppm) được sử dụng làm chuẩn.

(ii) Phổ khối MS đã được ghi lại trên Micromass ZQ single quadrapole LC-MS hoặc Quattro Micro LC-MS-MS, theo HPLC phân tích, nhờ sử dụng cột Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 100 x 4,6mm (cột bảo vệ tăng thêm), và gradien

ACN chứa 0,1% axit formic trong dung dịch nước 0,1% axit formic, hoặc cột Waters Xterra MS 5 μ C18, 100 x 4,6mm (cột bảo vệ tăng thêm), và gradien ACN trong dung dịch nước 10mM amoni hydro cacbonat. Quá trình ion hóa là một ESCI thông thường (quá trình ion hóa kép) tùy chọn cho cả hai dữ liệu phổ khối ESI (ion hóa phun điện tử) và APCI (ion hóa hóa học áp suất khí quyển) từ một lần chạy đơn. Theo cách khác, các thử nghiệm LC-MS được tiến hành nhờ sử dụng hệ thống Waters Acquity UPLC kết hợp thiết bị quang phổ khối Waters Xevo Q-ToF ở chế độ ESI. Hệ thống UPLC được trang bị cả cột BEH C18 (1,7 μ m, 2,1 x 50mm) kết hợp với chất đệm 46mM amoni cacbonat/NH₃ ở độ pH 10, lẫn cột HSS C18 (1,8 μ m, 2,1 x 50mm) kết hợp với chất đệm 10mM axit formic, 1mM amoni format ở độ pH 3. Khi các trị số cho m/z được đưa ra, thì nói chung chỉ các ion biểu thị khối lượng gốc được nêu, và các ion khối được để trong ngoặc gồm các ion khối dương hoặc âm: [M]⁺, [M+H]⁺, [M-H]⁻ hoặc [M+2H-BOC]⁺.

(iii) Các hợp chất nêu ở các đề mục chính và các đề mục phụ trong các ví dụ và các quy trình điều chế được gọi tên nhờ sử dụng phần mềm gọi tên IUPAC ACD/Name 2012 của Acclabs.

(iv) Trừ khi có quy định khác, các nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường, và tất cả các dung môi và các chất phản ứng thương mại đều thuộc loại dùng trong phòng thí nghiệm và được sử dụng ở dạng vốn có của chúng. Trừ khi có quy định khác, các quy trình được thực hiện ở nhiệt độ môi trường, tức là nằm trong khoảng nhiệt độ từ 17 đến 28°C và, khi thích hợp, dưới môi trường khí trơ như nitơ.

(iv) Phép phân tích nhiễu xạ tia X được thực hiện theo các phương pháp tiêu chuẩn, chúng có thể được tìm thấy trong các ấn phẩm, ví dụ, Kitaigorodsky, A.I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; hoặc Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley & Sons, New York.

Các mẫu được gắn trên trên kẹp phiên tinh thể silic đơn (SSC) và nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại bằng PANalytical X'Pert PRO (hình học phản xạ, bước sóng của tia X 1,5418 Å chiếu xạ đồng được lọc bằng niken, điện áp 45kV, mức độ phát xạ sợi nung 40mA). Các khe chống phân tán và phân kỳ biến tự động

được sử dụng và các mẫu được quay trong khi đo. Các mẫu được quét trong khoảng 2-50 °2 Theta bằng cách sử dụng chiều rộng bậc 0,013° và thời gian đếm 116 hoặc 233 giây nhờ sử dụng bộ dò PIXCEL (chiều dài hoạt động 3,35 °2 Theta).

Trong lĩnh vực kỹ thuật này, đã biết rằng mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có thể thu được mà có một hoặc nhiều sai số đo tùy thuộc vào các điều kiện đo (như thiết bị, quá trình điều chế mẫu hoặc thiết bị được sử dụng). Cụ thể, nói chung đã biết rằng cường độ trong một mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có thể dao động tùy thuộc vào các điều kiện đo và quá trình tạo mẫu. Ví dụ, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật nhiễu xạ bột tia X cũng cần phải nhận thấy rằng cường độ tương đối của các pic có thể thay đổi tùy theo định hướng của mẫu trong thử nghiệm và vào loại và chế độ thiết lập cho dụng cụ được sử dụng. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng cần phải hiểu rằng vị trí của các phản xạ có thể bị ảnh hưởng bởi cao độ chính xác mà ở đó mẫu được đặt trong nhiễu xạ kế và mức cân bằng không của nhiễu xạ kế. Độ phẳng bề mặt của mẫu cũng có thể có ảnh hưởng nhỏ. Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải thấy rằng dữ liệu của mẫu hình nhiễu xạ được đưa ra trong Bản mô tả không được kết cấu để biểu thị dưới dạng tuyệt đối và dạng tinh thể bất kỳ cho mẫu hình nhiễu xạ bột gần như giống hệt với mẫu hình nhiễu xạ đã nêu là nằm trong phạm vi của sáng chế (xem các thông tin cụ thể hơn trong ấn phẩm: Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996).

Nói chung, sai số đo của góc nhiễu xạ trong nhiễu xạ bột tia X có thể nằm trong khoảng cộng hoặc trừ 0,1°2-theta, và mức độ sai số đo như vậy cần được xét đến khi đánh giá dữ liệu nhiễu xạ bột tia X. Hơn thế nữa, cần phải hiểu rằng các cường độ có thể dao động tùy thuộc vào các điều kiện thử nghiệm và quá trình điều chế mẫu (ví dụ, ưu tiên sự định hướng). Các định nghĩa sau đã được sử dụng đối với cường độ tương đối (%): 81-100%, vs (rất mạnh); 41-80%, str (mạnh); 21-40%, med (trung bình); 10-20%, w (yếu); 1-9%, vw (rất yếu).

Các chữ viết tắt sau được sử dụng:

ACN	Axetonitril
Chất phản ứng Burgess	Metyl <i>N</i> -(triethylamonisulfonyl)carbamate

BH ₃ -DMS	Phức chất boran đimetyl sulfua
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
DCM	Điclorometan
DMF	<i>N,N</i> -đimetylformamit
DMSO	Đimetyl sulfoxit
DiPEA	Điisopropyletylamin (ba zơ Hunig)
EDCI	1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua
EtOAc	Etyl axetat
g	gam
h	giờ
HATU	(1-[bis(đimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat)
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu suất cao
L	lít
LC	Sắc ký lỏng
LCMS	Sắc ký lỏng-phổ khối
min	phút
mL	Mililit
MTBE	Metyl <i>tert</i> -butyl ete
Pd(dppf)Cl ₂ . DCM	[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]đicloropaladi(II), phức chất với điclorometan
Pin ₂ B ₂	Bis(pinacolato) điboron
rt	Nhiệt độ trong phòng
T3P	Propylphosphonic anhydrit
TBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-,1-,yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni tetraflororat
TCNB	1,2,4,5-tetracloro-3-nitrobenzen
TEA	Trietylamin
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl
THF	Tetrahydrofuran

XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
-------	---

Điều chế các hợp chất trung gian boronat este

Boronat este 1

5-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3,7-dimetyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-clo-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

CDI (3,09g, 19,0mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-amino-4-clo-6-metylphenol (2,5g, 15,9mmol) trong THF (65mL). Phản ứng này được gia nhiệt với sự hồi lưu trong 2,5 giờ trước khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu tách và được pha loãng bằng EtOAc (100mL). Hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng dung dịch axit clohydric 2M, dung dịch nước bão hòa của natri hydro cacbonat và dung dịch natri clorua đã bão hòa. Phân chiết hữu cơ được làm khô (natri sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu nhạt (2,89g, 98%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11,84 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,37 (s, 3H).

ii) 5-clo-3,7-dimetyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Xesi cacbonat (2,65g, 8,12mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1,50g, 8,12mmol) trong DMF (100mL). Sau 20 phút, metyl iodua (0,61mL, 9,84mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi rót lên nước-đá (100mL). Chất kết tủa màu nâu thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (1,6g, 100%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7,27 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,31 (s, 3H) (một CH₃ dưới pic nước)

iii) 5-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3,7-dimetyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Bis(neopentyl glycolato)điboron (342mg, 1,52mmol) và kali axetat (198mg, 2,02mmol) được bổ sung dung dịch 5-clo-3,7-dimetyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (200mg, 1,01mmol) trong 1,4-dioxan (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí dưới khí nitơ trong 15 phút trước khi XPhos (19mg, 0,040mmol) và clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-

biphenyl)]paladi(II) (XPhos-Pd-G2, 16mg, 0,020mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng dung dịch 0-20% EtOAc trong *iso*-hexan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu nâu sáng (184mg, 66%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,44 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,04 (s, 6H).

Boronat este 2

7-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1-metylquinoxalin-2(1H)-on

Bis(neopentyl glycolato)điboron (1,42mg, 6,30mmol) và kali axetat (823mg, 8,40mmol) được bổ sung dung dịch 7-brom-1-metylquinoxalin-2(1H)-on (1,0g, 4,2mmol) trong 1,4-dioxan (15mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí dưới khí nitơ trong 30 phút trước khi $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (171mg, 0,21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 30% EtOAc trong *iso*-hexan để cho chất rắn màu da cam. Việc nghiền thành bột cùng với dietyl ete tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (340mg, 30%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).

Boronat este 3

5-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-etyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

i) 5-brom-3-etyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Xesi cacbonat (1,79g, 5,5mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-brom-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (1,07g, 5,0mmol) trong DMF (10mL). Etyl iodua (0,44mL, 5,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu thu được được hòa tan trong EtOAc. Phần chiết hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch natri clorua đã bão hòa, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp theo tỷ lệ 1: 2 DCM: *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ

này là chất rắn màu trắng (1,06g, 88%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,25 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 1,39 (t, 3H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-etyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Bis(neopentyl glycolato)điboron (616mg, 2,73mmol) và kali axetat (487mg, 4,96mmol) được bổ sung dung dịch 5-brom-3-etyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (600mg, 2,48mmol) trong 1,4-đioxan (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí dưới khí nitơ trong 30 phút trước khi $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (101mg, 0,12mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng dung dịch 0-20% EtOAc trong *iso*-hexan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (338mg, 57%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,79 (s, 4H), 1,43-1,35 (m, 3H), 1,04 (s, 6H).

Boronat este 4

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-etyl-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

i) 5-clo-3-etyl-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước i) nhờ sử dụng 5-clo-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (Boronat este 1, bước i) để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (258mg, 82%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,85 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-etyl-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước iii) nhờ sử dụng 5-clo-3-etyl-7-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu da cam (285mg, 81%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 3H), 1,04 (s, 6H).

Boronat este 5

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-3-(2-oxopropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước i) nhờ sử dụng 5-brom-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on và cloaxeton để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (1,31g, 94%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,24 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

ii) 5-brom-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Metyl magie clorua (1,62mL, 4,87mmol, dung dịch 3M trong THF) được bổ sung vào dung dịch 5-brom-3-(2-oxopropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1,31g, 4,87mmol) trong THF (20mL) ở 0°C cùng với khuấy. Sau 1 giờ, metyl magie clorua bổ sung (0,81mL, 2,43mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ trước khi làm nguội bằng amoni clorua (dung dịch nước bão hòa). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách. Các phân chiết hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch natri clorua đã bão hòa, được làm khô (magie sulphat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc và *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (428mg, 31%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,26 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,16-7,03 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).

iii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) nhờ sử dụng 5-brom-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu da cam (269mg, 56%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,53 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,11-0,96 (m, 6H).

Boronat este 6

5-(5,5-dimetyl-1,3,2-di-oxaborinan-2-yl)-7-flo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-7-flo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

CDI (2,38g, 14,70mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-amino-4-brom-6-florophenol (2,5g, 12,25mmol) trong THF (65mL). Phản ứng này được gia nhiệt với sự hồi lưu trong 2,5 giờ trước khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu tách và được pha loãng bằng EtOAc (100mL). Hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng dung dịch axit clohydric 2M, dung dịch nước bão hòa của natri hydro cacbonat và dung dịch natri clorua đã bão hòa. Các phần chiết hữu cơ được làm khô (natri sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu nâu sẫm thu được được nghiền thành bột cùng với dietyl ete và *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu nhạt (2,01g, 71%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12,14 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H).

ii) 5-brom-7-flo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Dung dịch 5-brom-7-flo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (2,01g, 8,74mmol) trong DMF (30mL) được bổ sung nhỏ giọt vào vào huyền phù chứa natri hydrua (419mg, 10,49mmol, thể phân tán 60% trong dầu khoáng) trong DMF (50mL) ở 0°C cùng với khuấy. Phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 30 phút Sau đó, được làm lạnh lại xuống 0°C. Metyl ioduua (653 μL) được bổ sung nhỏ giọt vào và phản ứng được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, phản ứng được làm mát một cách cẩn thận bằng nước và được chuyển vào phễu tách. Hỗn hợp này được chiết bằng dietyl ete (3 lần). Các phần chiết hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri clorua đã bão hòa, được làm khô (magie sulphat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu thu được được nghiền thành bột cùng với dietyl ete và *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu nhạt (1,38g, 64%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,49 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 3,35 (s, 3H).

iii) 5-(5,5-dimetyl-1,3,2-di-oxaborinan-2-yl)-7-flo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Bis(neopentyl glycolato)điboron (1,39g, 6,17mmol) và kali axetat (1,10g, 11,20mmol) được bổ sung dung dịch 5-brom-7-flo-3-metyl-1,3-benzoxazol-

2(3*H*)-on (1,38g, 5,60mmol) trong 1,4-dioxan (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng khí nitơ trong 15 phút trước khi Pd(dppf)Cl₂ . DCM (229mg, 0,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 20% EtOAc trong *iso*-hexan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu nhạt (1,16g, 75%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 1,03 (s, 6H).

Boronat este 7

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2,2-đifloroetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-3-(2,2-đifloroetyl)-7-flo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước i) nhờ sử dụng 5-brom-7-flo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (Boronat este 6 bước i) và 2,2-đifloroetyl triflorometan sulfonat để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (2,49g, 89%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,16 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,08 (tt, 1H), 4,16 (td, 2H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2,2-đifloroetyl-2-metylpropyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) nhờ sử dụng 5-brom-3-(2,2-đifloroetyl)-7-flo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (1,15g, 41%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,10 (tt, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 1,03 (s, 6H).

Boronat este 8

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-(đimetylamino)etyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-3-(2-(đimetylamino)etyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

2-dimethylaminoethyl clorua hydroclorua (1,21g, 8,41mmol) được bổ sung vào 5-brom-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1,80g, 8,41mmol) và kali cacbonat (3,87g, 28,0mmol) trong DMF (10mL). Phản ứng này được gia nhiệt ở 125°C trong 3,5 giờ trước khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và rót lên nước-đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (4 x 100mL). Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulphat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong dietyl ete, được rửa bằng nước, được làm khô (magie sulphat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là dầu màu nâu sáng (1,63g, 68%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,23 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,30 (s, 6H).

ii) 5-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-(2-(dimethylamino)etyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) nhờ sử dụng 5-brom-3-(2-(dimethylamino)etyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (1,15g, 41%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Boronat este 9

6-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3,3-difloro-1-metyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

i) 6-brom-3,3-difloro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Bis(2-metoxetyl)amino lưu huỳnh triflorua (deoxo-fluor, 44,25mL, 22,12mmol, dung dịch 50% trong THF) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 phút vào huyền phù chứa 6-bromoisatin (2,0g, 8,75mmol) trong DCM (90mL) ở nhiệt độ trong phòng cùng với khuấy. Sau 24 giờ, phản ứng này được làm mát một cách cẩn thận bằng dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa (40mL) ở 0°C. Các lớp được tách và các chất hữu cơ các phân chiết được làm khô (phễu thủy tinh kỵ nước/bộ tách pha) và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 20% EtOAc trong *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu da cam (1,63g, 74%). ^1H NMR

(400MHz, CH₃OH-d₄): δ 7,50-7,46 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), (một trao đổi không được quan sát).

ii) 6-brom-3,3-đifloro-1-metyl-1,3-đihydro-2*H*-indol-2-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước i) sử dụng 6-brom-3,3-đifloro-1,3-đihydro-2*H*-indol-2-on và methyl iodua để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu da cam (1,39g, 82%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

iii) 6-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3,3-đifloro-1-metyl-1,3-đihydro-2*H*-indol-2-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) sử dụng 6-brom-3,3-đifloro-1-metyl-1,3-đihydro-2*H*-indol-2-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (120mg, 8%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,62 (t, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,04 (s, 6H).

Boronat este 10

3-(xyclopropylmetyl)-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-3-(xyclopropylmetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Xesi cacbonat (1,79g, 5,5mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-brom-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1,07g, 5,0mmol) trong DMF (10mL).

(Brommetyl)xyclopropan (743mg, 5,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu thu được được hòa tan trong EtOAc. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua đã bão hòa, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp với tỷ lệ 1:2 của DCM: *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu trắng (918mg, 68%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,24 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 3,68 (d, 2H), 1,29-1,17 (m, 1H), 0,69-0,54 (m, 2H), 0,51-0,41 (m, 2H).

ii) 3-(xyclopropylmetyl)-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) nhờ sử dụng 5-brom-3-(xyclopropylmetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu (520mg, 62%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Boronat este 11

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on

i) 5-clo-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước ii) nhờ sử dụng 5-clo-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on và 1-brom-2-metoxetan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (3,5g, 89%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước iii) nhờ sử dụng 5-clo-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu nhạt (1,02g, 64%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Boronat este 12

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước i) nhờ sử dụng 5-brom-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on và 2-iodopropan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu trắng (510mg, 66%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) nhờ sử dụng 5-brom-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (132mg, 19%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Boronat este 13

6-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-4-metyl-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) sử dụng thương phẩm 6-brom-4-metyl-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu (520mg, 62%). Nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm.

Boronat este 14

7-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1-metylquinolin-2(1*H*)-on

i) 7-bromoquinolin-2(1*H*)-on

Hỗn hợp dạng dung dịch có khuấy gồm 7-brom-2-cloquinolin (5,0g, 20,6mmol) trong dung dịch nước axit clohydric 5M (133mL) và 1,4-dioxan (14mL) được gia nhiệt với sự hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh và chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn không màu (4,3g, 93%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,80 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H).

ii) 7-brom-1-metylquinolin-2(1*H*)-on

Natri hydrua (320mg, 7,98mmol, thể phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch 7-bromoquinolin-2(1*H*)-on (1,5g, 6,64mmol) trong THF khan ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí nitơ cùng với khuấy. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và metyl iodua (1,88g, 0,81mL, 13,28mmol) được bổ sung vào và phản ứng này được để ấm chậm tới nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, phản ứng được làm mát một cách cẩn thận bằng nước (1mL) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được phân bố trong hai lớp EtOAc và nước. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc.

Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh từ DCM bằng cách bổ sung isohexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn không màu (650mg, 40%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,62 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 3,69 (s, 3H).

ii) 7-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1-metylquinolin-2(1H)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 2 đi từ 7-brom-1-metylquinolin-2(1H)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu hồng nhạt (650mg, 88%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 1,05 (s, 6H).

Boronat este 15

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

i) 5-brom-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

4-(clorometyl)tetrahydro-2H-pyran (500mg, 3,7mmol) được bổ sung vào 5-brom-2-benzoxazolinon (795mg, 3,7mmol) và xesi cacbonat (500mg, 7,4mmol) trong DMF (10mL). Phản ứng này được gia nhiệt ở 110°C trong 48 giờ trước khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và rót lên nước-đá. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là dầu màu nâu sáng (840mg, 73%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,70 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,25 (td, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,35-1,22 (m, 2H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 2 đi từ 5-brom-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu da cam (440mg, 47%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,61 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,79 (s, 3H),

3,75-3,69 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,04 (s, 6H) (một H nằm dưới pic CHCl_3).

Boronat este 16

7-clo-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 4-brom-2-clo-6-nitrophenol

Dung dịch nước axit nitric 70% (11,5mL, 190mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch 4-brom-2-clorophenol (20,0g, 96,4mmol) trong axit axetic (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (24,0g). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ii) 2-amino-4-brom-6-clorophenol

Canxi clorua (443mg, 4mmol) và sắt (11,16g, 0,2mol) được bổ sung vào dung dịch 4-brom-2-clo-6-nitrophenol (10,0g) trong etanol (400mL) và nước (100mL). Huyền phù được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Phản ứng này được làm lạnh, được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng dung dịch natri clorua đã bão hòa (500mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 500mL). Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu đen (4g, 45%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,92 (bs, 2H).

iii) 5-brom-7-clo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

CDI (4,0g, 24,6mmol) được bổ sung vào dung dịch có khuấy của 2-amino-4-brom-6-clorophenol (2,0g, 9,0mmol) trong THF khan (50mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt với sự hồi lưu trong 2,5 giờ dưới môi trường khí nitơ. Phản ứng được để nguội và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 2N trước khi được nghiền thành bột cùng với metanol để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (0,8g, 36%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (d, 1H).

iv) 5-brom-7-clo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước ii) đi từ 5-brom-7-clo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on và thay thế xesi cacbonat cho kali cacbonat để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu (700mg, 83%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,26 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,40 (s, 3H).
v) 7-clo-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 2 đi từ 5-brom-7-clo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (170mg, 22%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 1,03 (s, 6H).

Boronat este 17

3-(2,2-đifloroetyl)-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-clo-3-(2,2-đifloroetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Xesi cacbonat (3,83g, 11,8mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1g, 5,89mmol) trong DMF (20mL), tiếp đó là nhỏ giọt 2,2-đifloroetyl triflorometansulfonat (1,38g, 6,5mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, nước (60mL) được bổ sung vào và chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu trắng (1,25g, 91%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,17-5,85 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H).

ii) 3-(2,2-đifloroetyl)-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước iii) nhờ sử dụng 5-clo-3-(2,2-đifloroetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (670mg, 40%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,67-7,61 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,26-5,93 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 1,03 (s, 6H).

Boronat este 18

3-(2,2,2-trifloroetyl)-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-clo-3-(2,2,2-trifloroetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Xesi cacbonat (3,83g, 11,8mmol), tiếp đó là 2,2,2-trifloroetyl triflorometansulfonat (1,5g, 6,5mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1g, 5,89mmol) trong DMF (20mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước (60mL) được bổ sung vào và chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu trắng (1,31g, 89%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,19-7,15 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,40 (q, 2H).

ii) 3-(2,2,2-trifloroetyl)-5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước iii) nhờ sử dụng 5-clo-3-(2,2,2-trifloroetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (670mg, 40%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,67 (dd, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,41 (dd, 2H), 3,78 (s, 4H), 1,03 (s, 6H).

Boronat este 19

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on

i) 5-clo-3-metyl-1,3-benzthiazol-2(3*H*)-on

Xesi cacbonat (17,5g, 53,8mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on (5,0g, 26,9mmol) trong DMF (70mL). Sau 20 phút, metyl iodua (2,51mL, 40,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi rót lên nước-đá (300mL). Chất kết tủa màu nâu thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ

này là chất rắn không màu (4,42g, 82%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,35 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,45 (s, 3H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước iii) nhờ sử dụng 5-clo-3-metyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (620mg, 15%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,61 (dd, 1H), 7,50-7,36 (m, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,48 (s, 3H), 1,04 (s, 6H).

Boronat este 20

6-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-4-metyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on

i) Axit 2-((4-brom-2-nitrophenyl)thio)axetic

Kali cacbonat (4,55g, 33mmol) và axit thioaxetic (1,15mL, 16,5mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch 4-brom-1-flo-2-nitrobenzen (3,02g, 15mmol) trong DMF (20mL) cùng với khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách. Lớp nước được axit hóa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ được làm khô (magie sulphat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (2,60g, 59%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,04 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,05 (s, 2H).

ii) 6-brom-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on

Sắt(II) sulfat heptahydrat (18,12g, 65,17mmol) trong nước (25mL) được bổ sung chậm vào dung dịch gồm amoni hydroxit (26mL) và axit 2-((4-brom-2-nitrophenyl)thio)axetic (2,6g, 8,93mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit rửa bằng amoni hydroxit và nước. Phần dịch lọc được axit hóa bằng được cô axit clohydric và chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn này được hòa tan trong EtOAc, được làm khô (magie sulphat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (1,9g, 93%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,64 (br, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,15 (dd, 2H), 3,49 (s, 2H).

iii) 6-brom-4-metyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 1, bước ii) đi từ 6-brom-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (1,16g, 86%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,25 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,40 (s, 2H).

iv) 6-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-4-metyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on

Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) sử dụng 6-brom-4-metyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (655mg, 45%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,44 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,47-3,35 (m, 2H), 1,03 (s, 6H).

Boronat este 21

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

i) 5-brom-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

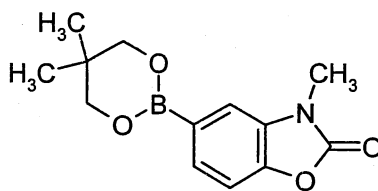
Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước i) nhờ sử dụng 5-brom-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu vàng (1,15g, 85%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,20 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

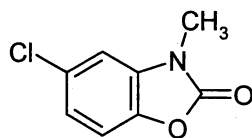
Được điều chế theo phương pháp được dùng cho Boronat este 3, bước ii) nhờ sử dụng 5-brom-3-(2-metoxetyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu vàng. Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (1,15g, 85%).

Boronat este 22

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on



i) 5-clo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



Xesi cacbonat (19,21g, 58,96mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (10g, 58,96mmol) trong DMF (100mL). Sau 30 phút, methyl iodua (4,40mL, 70,75mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi rót lên nước-đá (500mL). Chất kết tủa màu trắng thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong lò chân không trên P₂O₅ để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu trắng (9,92g, 92%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,46 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 3,34 (s, 3 H).

ii) 5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Bis(neopentyl glycolato)điboron (5,54g, 24,5mmol) và kali axetat (3,21g, 32,7mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (3,0g, 16,3mmol) trong 1,4-đioxan (80mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí dưới khí nitơ trong 40 phút trước khi XPhos (311mg, 0,65mmol) và clo(2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (XPhos-Pd-G2, 257mg, 0,33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-10% EtOAc trong *iso*-hexan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu vàng (4,8mg, >100%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,61 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 1,04 (s, 6H).

Điều chế các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

4'-[(2*S*)-2-amino-2-xyanoethyl]biphenyl-4-cacbonitrili) *tert*-butyl [(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]carbammat

Kali cacbonat (4,5g, 36mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4-iodophenyl)etyl]carbammat (được điều chế theo phương pháp nêu trong WO2009/74829, p 47), (5,99g, 16mmol) và axit (4-xyanophenyl)boronic (2,64g, 18mmol) trong 1,4-dioxan (60mL) và nước (8mL). Huyền phù này được khuấy dưới dòng khí nitơ trong 15 phút trước khi Pd(dppf)Cl₂ . DCM (1,3 g) được bổ sung vào. Phản ứng này được gia nhiệt ở 75°C trong 45 phút trước khi cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được pha loãng bằng EtOAc (200mL), được rửa bằng nước (100mL) và dung dịch natri clorua đã bão hòa (50mL). Các phần chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat), được lọc và được bốc hơi dưới áp suất giảm để cho dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 20 - 30% EtOAc trong *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn không màu (5,9g, 90%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,63 (s, 1H), 7,96-7,81 (m, 4H), 7,73 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,71 (q, 1H), 3,18-3,05 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

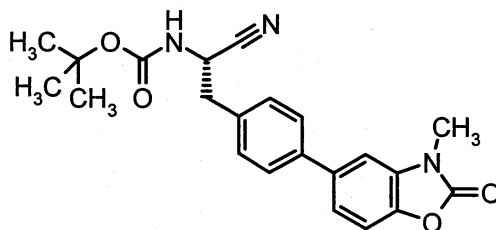
ii) 4'-[(2*S*)-2-amino-2-xyanoethyl]biphenyl-4-cacbonitril

Tert-butyl [(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]carbammat (5,4g, 15,5mmol) được hòa tan trong axit formic (50mL) và được đun nóng lên 50°C trong 15 phút trên tấm sưởi máy khuấy đã được gia nhiệt trước. Dung dịch này được bốc hơi dưới áp suất giảm và được pha loãng bằng EtOAc (150mL). Dung dịch nước bão hòa của natri bicacbonat được bổ sung vào cho đến khi hỗn hợp này có tính kiềm (độ pH 8). EtOAc được tách ra và được rửa bằng dung dịch natri clorua đã bão hòa, được làm khô (magie sulfat), được lọc và được bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn không màu (2,88g, 74%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,62 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 3,92 (t, 1H), 3,10-2,96 (m, 2H) (hai proton dễ trao đổi không được quan sát).

Hợp chất trung gian 2

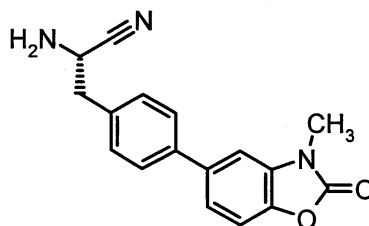
(2*S*)-2-amino-3-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]propanitril

i) *tert*-butyl {(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}carbammat



5-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (Boronat este 22, 3,34g, 12,81mmol) và (S)-*tert*-butyl (1-xyano-2-(4-iodophenyl)etyl)carbammat (được điều chế theo phương pháp nêu trong WO 2009/074829, trang 47), 12,81mmol được hòa tan trong 1,4-dioxan (340mL) và nước (12mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí dưới khí nitơ trong 30 phút trước khi kali cacbonat (2,66g, 19,21mmol) và Pd(dppf)Cl₂ . DCM (1,05g, 1,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 1,5 giờ. Sau đó, phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200mL) và nước (50mL). Hỗn hợp này được lọc qua xelit và các lớp được tách. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua đã bão hòa, được làm khô (magie sulphat), được lọc và được bốc hơi. Dầu thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 0-40% EtOAc trong *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu trắng (3,87mg, 77%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,14-2,98 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

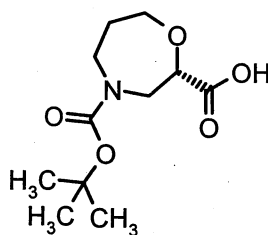
ii) (2*S*)-2-amino-3-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]propanitril



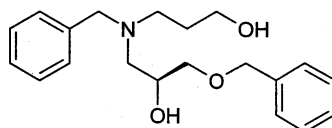
Axit formic (32mL) được bổ sung vào *tert*-butyl {(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl} carbamat (3,87g, 9,84mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 15 phút trên tấm sưởi máy khuấy đã được gia nhiệt trước. Sau đó, các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM, được rửa bằng dung dịch hydro cacbonat đã bão hòa, được làm khô (cột tách pha) và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 80-100% EtOAc trong *iso*-hexan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (1,76g, 59%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,18-3,01 (m, 2H), 1,67 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 3

Axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic

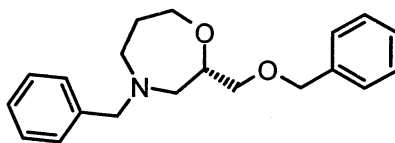


i) 3-{benzyl[(2*S*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl]amino}propan-1-ol



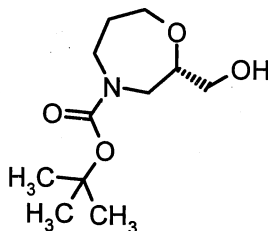
Dung dịch gồm *N*-benzylpropanolamin (3,3g) và benzyl(*S*)-(+)-glycidyl ete (3,6g) trong ethanol (40mL) được gia nhiệt ở 40°C trong 18 giờ. Dung môi được bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ ở dạng dầu không màu (6,8g, 100%), nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,29 (m, 10H), 4,54 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,44 (m, 5H), 2,47 (m, 4H), 1,57 (m, 2H).

ii) (2*S*)-4-Benzyl-2-[(benzyloxy)methyl]-1,4-oxazepan



Natri hydrua (15,2g, 0,38mol, thể phân tán 60% trong dầu) được bổ sung từng phần vào dung dịch có khuấy của 3-{benzyl[(2*S*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl]amino}propan-1-ol (50,0g, 0,153 mol) trong THF (2,5 L) ở 0°C. Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung từng phần *p*-toluensulfonyl imidazol (37,8g, 0,17mol). Phản ứng này được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ trước khi được làm lạnh xuống 0°C. Phản ứng được làm mát bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa (70mL) vào. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn thô được phân bố trong hai lớp nước (400mL) và EtOAc (400mL). Các lớp được tách và phần nước được chiết bằng EtOAc (2 x 400mL). Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulfat), được lọc và được bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra dầu. Dầu này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc trong *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ ở dạng dầu không màu (12,2g, 26%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,36-7,20 (m, 10H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,60-3,39 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H) 2,37 (dd, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

iii) *tert*-butyl (2*S*)-2-(hydroxymetyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat



Đi-*tert*-butyl đicacbonat (10,22g, 47,1mmol) và 20% paladi trên cacbon (16,5g) được bổ sung vào dung dịch (2*S*)-4-benzyl-2-[(benzyloxy)metyl]-1,4-oxazepan (12,2g, 39,2mmol) trong etanol (250mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được lắc dưới môi trường khí hydro ở 50psi (344Kpa) trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng metanol. Dung môi được bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ ở dạng dầu không

màu (11,16g). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 4,72-4,66 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,49-3,21 (m, 4H), 3,07-2,88 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

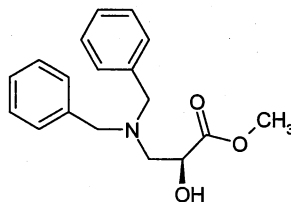
iv) axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic

Natri bromua (1,46g) và TEMPO (218mg) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (2*S*)-2-(hydroxymetyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (13,2g, 46,6mmol) trong axeton (730mL) và dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa (218mL) ở 0°C. 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinane-2,4,6-trion (23,9g, 102,5mmol) được bổ sung từng phần vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng trên 18 giờ. Phản ứng được làm mát bằng cách thêm *iso*-propanol (30mL) và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được bốc hơi dưới áp suất giảm, được hòa tan trong dung dịch 1M natri cacbonat (100mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200mL). Dung dịch nước này được axit hóa bằng dung dịch HCl 2M (150mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 400mL). Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulfat), được lọc và được bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn không màu (7,86g, 68%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,98-3,80 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,45-3,11 (m, 1H), 3,21-3,06 (m, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,40 (d, 9H).

Hợp chất trung gian 3 (Quy trình tổng hợp lựa chọn thứ nhất)

Axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic

i) Metyl (2*S*)-3-(*di*benzylamino)-2-hydroxypropanoat



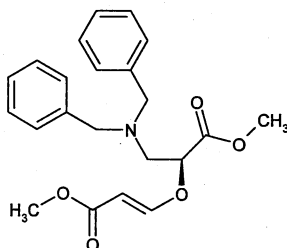
Dưới môi trường khí nitơ, (S)-metyl oxiran-2-carboxylat (117g, 1134mmol) và *di*benzylamin (226g, 1123mmol) được gia nhiệt ở 70°C qua đêm.

(S)-metyl oxiran-2-carboxylat thêm nữa (1,15g, 11,2mmol) được bổ sung vào. Khuấy tiếp ở 80°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được để dưới áp suất giảm (0-

10Mbar (1000Pa) qua đêm ở 50°C. Việc này tạo ra sản phẩm được mong muốn là dầu nhớt màu nâu nhạt (342,7g, 1145mmol). Thử nghiệm bằng ^1H NMR = 89% khối lượng, hiệu suất thực 91%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,77 - 2,92 (m, 2H), 3,13 - 3,4 (s, rộng, 1H), 3,49 (d, $J=13,5$, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (d, $J=13,5$, 2H), 4,21 (dd, $J=4,3$, 6,7, 1H), 7,18-7,34 (m, 10H).

ii) Metyl 3-[[*(2S)*-3-(*đibenzylamino*)-1-metoxi-1-oxopropan-2-yl]oxy]prop-2-enoat

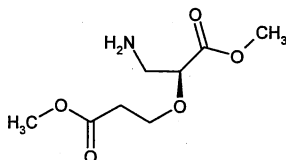


Metyl (*2S*)-3-(*đibenzylamino*)-2-hydroxypropanoat (342,7g, 1018,8mmol) được hòa tan trong toluen (200mL). 4-metylmorpholin (22,4mL, 203,8mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung chậm metyl propiolat (108,8g, 1273,6mmol) trong khoảng thời gian 60 phút. Nhiệt độ phản ứng được giữ nằm trong khoảng 20-25°C trong lúc bổ sung bằng cách làm lạnh trong bể nước/đá. Sau 3 giờ khuấy, hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm được mong muốn là dầu nhớt màu nâu (447,6g, 1167mmol, hỗn hợp các chất đồng phân *Z/E*). Thử nghiệm bằng ^1H NMR = 87% khối lượng, (bao gồm cả hai chất đồng phân *Z* và *E*).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,9 - 3,02 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 4,41 (td, 1H), 4,86 (d, 0,08H), 5,20 (d, 0,92H), 6,33 (d, 0,08H), 7,16-7,34 (m, 11H), 7,43 (d, 0,92H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 51,13 (s), 52,30 (s), 54,64 (s), 58,92 (d, $J = 5,6$ Hz), 79,19 (s), 82,16 (s), 97,20 (s), 98,20 (s), 127,14 (s), 128,18 (d, $J = 8,0$ Hz), 128,88 (s), 138,54 (s), 138,88 (s), 156,76 (s), 161,01 (s), 167,59 (s), 169,04 (s).

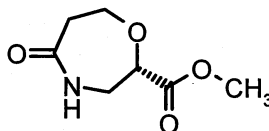
iii) Metyl (*2S*)-3-amino-2-(3-metoxi-3-oxopropoxy)propanoat



$\text{Pd}(\text{OH})_2$, 20% trên than, 50% nước (11,17g, 79,50mmol) được làm khô dưới dòng khí nitơ qua đêm. Tiếp đó, nó được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (200mL) và sau đó được bổ sung vào dung dịch metyl 3-{[(2*S*)-3-(đibenzylamino)-1-metoxi-1-oxopropan-2-yl]oxy}prop-2-enoat (438g, 994mmol) đã hòa tan trong 1,4-dioxan (3800mL). Hỗn hợp này được hydro hóa dưới áp suất 10bar (10^6Pa) hydro ở 30°C qua đêm. Nhiệt độ được nâng lên 40°C và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày nữa. Hỗn hợp này được lọc và được rửa bằng dioxan (200mL). Sau đó, dung dịch dioxan này (4527g) được luân như vậy trong bước tiếp theo. Thử nghiệm = 4,6% khối lượng, hiệu suất thực 103%.

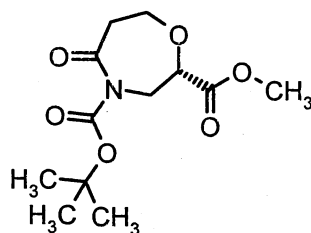
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,4 (s, 2H), 2,55 - 2,73 (m, 2H), 2,90 - 2,97 (dd, $J=6,7, 13,5, 1\text{H}$), 3,00- 3,08 (dd, $J=3,8, 13,5, 1\text{H}$), 3,69 (s, 3H) 3,72 - 3,74 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,87 - 3,98 (ddd, 3,7, 6,3, 13,5, 2H).

iv) Metyl (2*S*)-5-oxo-1,4-oxazepan-2-carboxylat



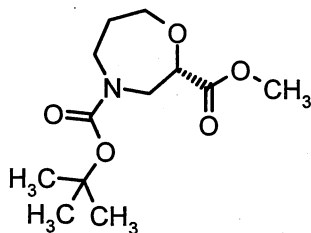
Dung dịch thô của metyl (2*S*)-3-amino-2-(3-metoxi-3-oxopropoxy)propanoat (204g, 994mmol) trong dioxan (4,2 L) được bổ sung Novozyme 435 (đã làm bất động, 75g). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày ở 45°C. Novozyme 435 nữa (đã làm bất động, 25g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày nữa. Nhiệt độ được nâng lên 55°C và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua bộ lọc xelit và được rửa bằng MeOH tiếp đó cô thành chất rắn dạng xà phòng (254g). Nó được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra 85,2g (492mmol) sản phẩm được mong muốn là chất rắn không màu (> 90% khối lượng theo ^1H NMR). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,98, (1H, s), 4,19 (2H, m), 3,77 (3H,s), 3,69 (1H,m), 3,59 (2H,m), 2,83 (1H, ddd) và 2,63 (1H, dd).

v) 4-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*)-5-oxo-1,4-oxazepan-2,4-dicarboxylat



Hỗn hợp gồm methyl (2*S*)-5-oxo-1,4-oxazepan-2-carboxylat (152,5g, 863,0mmol), *N,N*-đimethylpyridin-4-amin (2,11g, 17,3mmol) và THF (1200mL) được bổ sung di-*tert*-butyl đicacbonat (192g, 863,0mmol). Sau đó, huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở 30°C trong 20 giờ. Di-*tert*-butyl đicacbonat nữa (11,30g, 51,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 20 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô tới gần như khan trong bể nước 37°C. MTBE (400mL) được bổ sung vào, tiếp đó cô tới gần như khan. Phương pháp này được lặp lại một lần nữa để loại bỏ *t*-BuOH đã tạo ra trong phản ứng này. Cuối cùng, THF (300mL) được bổ sung vào, tiếp đó cô thành dầu màu vàng mà nó được dùng luôn trong bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là theo định lượng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H); 2,77 (ddd, 1H, *J* = 16,1, 7,0, 1,9 Hz); 2,94 (ddd, 1H, *J* = 16,1, 9,3, 2,5 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,80 (ddd, 1H, *J* = 12,9, 9,1, 2,0 Hz); 3,91 (dd, 1H, *J* = 16,0, 7,2 Hz); 4,12-4,30 (m, 2H); 4,38 (dd, 1H, *J* = 16,0, 1,4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 27,9, 42,3, 48,8, 52,6, 63,4, 77,5, 83,8, 152,1, 169,0, 172,6.

vi) 4-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*)-1,4-oxazepan-2,4-đicarboxylat



Hỗn hợp thô gồm 4-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*)-5-oxo-1,4-oxazepan-2,4-đicarboxylat (212,4g, 777,2mmol) trong THF (2 L) từ bước trước trong vòng 30 phút được bổ sung dung dịch BH₃-DMS (118g, 1554mmol). Nhiệt độ phản ứng được giữ nằm trong khoảng 20-23°C trong lúc bổ sung. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 17 giờ.

Tiếp đó, hỗn hợp này được chuyển chậm vào dung dịch MeOH (1,5L). Sau đó, hỗn hợp này kết hợp với chất liệu thô đã tạo ra trong thử nghiệm quy mô nhỏ (đi từ 23,6g 4-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*)-5-oxo-1,4-oxazepan-2,4-đicarboxylat nhờ sử dụng phương pháp như được mô tả ở trên). Sau đó, dung dịch trong đồng nhất này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, tiếp đó cô tới gần như khan. MeOH (500mL) được bổ sung vào, tiếp đó cô tới gần như khan, lặp lại một lần nữa. ACN (500mL) tiếp đó được bổ sung vào, tiếp đó cô tới gần như khan, lặp lại một lần nữa. Sản phẩm thô này (24% khối lượng, xác định được bởi ^1H NMR, benzybensoat làm chất chuẩn nội) sau đó được cất giữ ở dạng dung dịch trong ACN (500mL). Hiệu suất thực = 71%.

^1H NMR (400MHz, MeOD, hỗn hợp các chất đồng phân quay với tỷ lệ khoảng 50:50): δ 1,51 (s, 9H); 1,84-1,93 (m, 2H); 3,20-3,34 (m, 1H); 3,42-3,56 (m, 1H); 3,70-3,81 (m, 5H); 4,02-4,12 (m, 2H); 4,36-4,41 (m, 1H). ^{13}C NMR (100,6 MHz, MeOD, hỗn hợp các chất đồng phân quay với tỷ lệ khoảng 50:50) δ 28,6, 31,0, 31,5, 47,8, 48,2, 51,0, 51,2, 52,6, 68,6, 68,7, 77,6, 77,8, 81,4, 81,6, 156,7, 156,9, 172,8, 172,9.

vii) Axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic

LiBr (375g, 4319mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm ACN (700mL), nước (30mL), TEA (187g, 1851mmol) và nước (30mL). Với nhiệt độ phản ứng 30°C, 4-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*)-1,4-oxazepan-2,4-đicarboxylat (160g, 617mmol) đã hòa tan trong ACN (200mL) tiếp đó được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở 20°C qua đêm.

Phần lớn ACN được loại bỏ bằng cách cô. Phần cặn này được bổ sung MTBE (500mL). Lớp nước màu vàng được rửa bằng MTBE (200mL). Lớp nước này tiếp đó được bổ sung MTBE (400mL), tiếp đó axit hóa tới độ pH khoảng 2 nhờ sử dụng dung dịch 2M KHSO₄. Lớp nước được chiết bằng MTBE (2 x 300mL) và lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước (100mL), tiếp đó cô thành chất rắn không màu (170g, 80% khối lượng).

Chất rắn này được tạo huyền phù trong 30% MTBE trong heptan (600mL) và sau đó, hỗn hợp này được khuấy qua đêm.

Hỗn hợp này được lọc và chất rắn này được rửa bằng 25% MTBE trong heptan (100mL), tiếp đó làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C. Việc này tạo ra 140,1g (571mmol) sản phẩm được mong muốn, 93% khối lượng theo ^1H NMR, 99,7% không kể sai số theo HPLC.

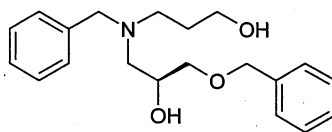
^1H NMR (400MHz, MeOD, hỗn hợp của 2 chất đồng phân quay): δ 1,46 (s, 9H); 1,77-1,90 (m, 2H); 3,15-3,77 (m, 4H); 3,91-4,17 (m, 2H); 4,22-4,32 (m, 1H). ^{13}C NMR (100,6 MHz, MeOD, hỗn hợp của 2 chất đồng phân quay) δ 28,5, 28,6, 31,0, 31,3, 47,8, 47,9, 51,4, 68,6, 69,0, 77,7, 78,0, 81,4, 81,7, 156,8, 157,0, 174,0, 174,2.

Hợp chất trung gian 3

Axit (2S)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic

(Quy trình tổng hợp lựa chọn thứ hai)

i) 3-{Benzyl[(2S)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl]amino}propan-1-ol

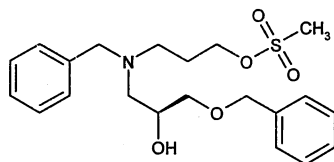


Các chất phản ứng 3-(benzylamino)propan-1-ol, 1219g (7,16mol) và (S)-2-((benzyloxy)methyl)oxiran, 1200g (7,16mol) được hòa tan riêng biệt, trong 2 x 3L 2-propanol và được nạp riêng biệt vào thiết bị phản ứng đã làm trơ và được gia nhiệt ở 50°C trong 24 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi ở 60°C, 110mbar (11000Pa) thành dầu, 2,48kg. Dầu này được hòa tan trong 1L toluen và được bốc hơi tới khan. Hiệu suất: 2,45kg. Thử nghiệm: khoảng 95%. Hiệu suất thực: khoảng 98%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,59 - 1,78 (m, 2H), 2,47 (dd, $J=13,3$, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 2,71-2,78 (ddd, 5,6, 7,7, 13,2, 1H), 3,31 - 3,45 (m, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,67 - 3,74 (m, $J=13,3$, 3H), 3,93-3,99 (ddt, $J=4,1$, 4,1, 6,2, 8,3, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,18-7,36 (m, 10H).

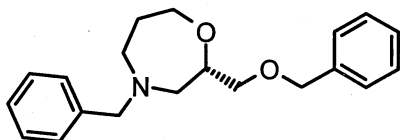
ii) 3-{benzyl[(2S)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl]amino}propyl metansulfonat



Sản phẩm diol từ thử nghiệm trước, 147g (446mmol), được hòa tan trong 400mL DCM và được làm lạnh xuống -1°C . DIPEA, 72,3mL (446mmol) được bổ sung vào thiết bị phản ứng ở -1°C . Dung dịch này được làm mát tới -6°C . Sau đó, metan sulfonylclorua, 51,1g (446mmol) trong 200mL DCM được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch diol ở khoảng -6°C đến -2°C trong vòng 1 giờ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, trước khi nó được rót vào 400mL đá. Tách pha, rửa bằng nước lạnh hai lần, tiếp đó bằng nước muối, hai lần, được bốc hơi thành dầu. Dầu này được pha loãng bằng DCM và được chiết bằng dung dịch nước natri sulfat, được lọc và được bốc hơi thành dầu, 176g (97%), thử nghiệm: 85%.

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 1,82-1,87 (m, 2H), 2,47 - 2,56 (m, 3H), 2,59 - 2,67 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,83 - 3,87 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,20 - 7,32 (m, 10H).

iii) (2S)-4-benzyl-2-[(benzyloxy)methyl]-1,4-oxazepan



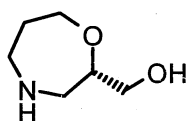
Sản phẩm thô từ thử nghiệm trước, 169g (theo thử nghiệm khoảng 85%, 143,65g, 0,35mol) được hòa tan trong 300mL THF khô và được bổ sung chậm (5 giờ) vào NaH (1,4 đương lượng, 18,46g, 0,423mol) trong 200mL THF khô trong thiết bị phản ứng khô dưới khí nitơ ở 25°C (bột nhão natri hydrua được rửa bằng heptan trước khi việc bổ sung được bắt đầu). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 25°C . Vào ngày tiếp theo, 400mL dung dịch nước bicarbonat đã bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng. Vào lúc đầu, khí thoát ra. Tách pha, pha nước được bỏ đi. Pha hữu cơ được bốc hơi thành dầu. Dầu này được hòa tan trong 400mL isopropyl axetat. Dung dịch isopropyl axetat này được rửa bằng dung dịch nước 2M NaOH, 100mL, tiếp đó là rửa hai lần bằng

nước (100mL) và rửa banwgf nước muối. Việc bốc hơi đã cho 136g, theo thử nghiệm: 65% khối lượng sản phẩm. Hiệu suất được ước tính: 88g (81%) 0,28mol. Sắc ký: EtOAc/heptan 254nm .

Hiệu suất phân lập: 81,6g (0,26mol, 74%)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,77 - 1,87 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,46 - 2,5 (m, 1H), 2,68 - 2,77 (m, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,64 - 3,74 (m, 1H), 3,76 (ddd, 2H), 4,35 - 4,43 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 10H).

iv) (2S)-1,4-oxazepan-2-ylmetanol

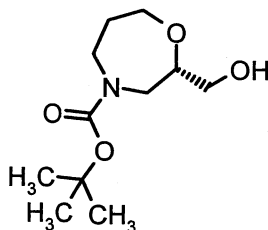


Sản phẩm từ thử nghiệm trước, 81,6g (0,26mol) được hoà tan trong trong 1L metanol và được nạp vào bình hydro hóa dưới khí nitơ. Chất xúc tác, PdOH₂ (20%) 50% ướt trên than, 10g = 3 mol% được tạo huyền phù trong etanol và được nạp vào bình phản ứng dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được hydro hóa ở 4,5bar (450000Pa) ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ.

Mức độ chuyển hóa khoảng 50% và 10g chất xúc tác mới được bổ sung vào và áp suất được nâng lên 8bar (8.10⁵Pa), nhiệt độ được tăng từ nhiệt độ môi trường lên 45°C. Hydro hóa qua đêm. Mức độ chuyển hóa khoảng 96%. 3g chất xúc tác được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và quá trình hydro hóa được tiếp tục trong 6 giờ. Sự chuyển hóa hoàn toàn đạt được và hỗn hợp phản ứng này được lọc và mẫu hỗn hợp phản ứng được bốc hơi để tạo ra dầu.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 1,60-1,79 (m, 2H), 2,42 - 2,53 (dd, J=8,8, 14, 1H), 2,62-2,81 (dddd, J=4,2.7,3.13,5.49.2H), 2,81-2,89 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,24 - 3,37 (qd, J=5,6, 11,4, 11,4, 11,4, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,53 (td, J=3,9, 7,9, 7,8, 1H), 3,74-3,84 (dt, J=5,5, 5,5, 12,2, 1H).

v) *tert*-butyl (2S)-2-(hydroxymetyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat



Sản phẩm từ thử nghiệm trước (khoảng 0,26mol) trong dung dịch metanol của nó khoảng 1,2L sau khi lọc chất xúc tác được xử lý bằng 54,3g (0,25mol) Boc-anhydrit ở nhiệt độ trong phòng. CO₂ (g) được bật để tạo ra trực tiếp. Phản ứng này được để qua đêm cùng với khuấy dưới khí nitơ.

Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi tới khan để tạo ra chất lỏng màu vàng sáng, 59g (98%).

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 1,47 (s, 9H), 1,81-1,93 (qt, J=3,51, 3,51, 6,3, 6,3, 6,3, 2H), 3,03-3,16 (ddd, J=9,5, 14,4, 21,8, 1H), 3,29-3,32 (dt, J=1,6, 1,6, 3,3, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 1H), 3,43 - 3,56 (m, 3H), 3,56 - 3,71 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 4,07 (tq, 1H).

vi) Axit (2S)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic

tert-butyl (2S)-2-(hydroxymethyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat, 52,5g (thử nghiệm: 85%, 40,7g) được hòa tan trong 300mL DCM. TEMPO, 0,5g được hoà tan trong 100mL DCM, Tertrabutylamoni hydrosulfat, 3,88g được hòa tan trong 100mL DCM.

Ba dung dịch DCM này được nạp vào thiết bị phản ứng và 100mL nước được bổ sung vào.

350mL dung dịch natri hypoclorit, 10-15%, được điều chỉnh độ pH bằng natri hydro cacbonat (lỏng + rắn) (khoảng 100mL) tới độ pH khoảng 8-9. 58mL dung dịch natri bromua 0,5M được bổ sung vào dung dịch đệm nêu trên. Dung dịch nước thu được này được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C vào hệ hai pha chứa hỗn hợp dung dịch DCM và nước, cùng với khuấy nhanh. Phản ứng này sinh nhiệt. Việc bổ sung dẫn đến sự đổi màu (màu vàng sang vàng nhạt) cho thấy chất oxy hóa đã được tiêu thụ. Sau 10 phút thiết lập ở -5°C để duy trì nhiệt độ bên trong khoảng 10°C. Việc bổ sung được hoàn thành trong 45 phút và hỗn hợp phản ứng này được để qua đêm. Xử lý: ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng màu trắng đục được

điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng 2-3 bằng kali hydrosulfat, khoảng 40g và các pha được tách, pha nước được rửa bằng DCM, 3 x 100mL.

Dung dịch DCM thu được (800mL) được bốc hơi thành dầu, khoảng 100g. Dầu này được hòa tan trong 400mL dung dịch bicarbonat, và được chiết bằng DCM, 2 x 75mL. Pha nước tồn dư được axit hóa tới độ pH nằm trong khoảng 2-3 bằng kali hydro sulfat, khoảng 35-40g, và được chiết bằng DCM (5 x 75ml). DCM được bốc hơi để tạo ra 40,7g tinh thể màu trắng; hiệu suất: 40,7g, hiệu suất: 85% trên cơ sở thử nghiệm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm chứa 10% nước.

Tinh chế: sản phẩm được tạo huyền phù trong 200mL toluen và được đun nóng lên 60°C khi đó nó tan vào dung dịch. Khoảng 100mL toluen được bốc hơi ra và sản phẩm axit bắt đầu kết tinh ở 60°C. Hỗn hợp này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được lọc ra và được rửa bằng toluen. Sản phẩm được làm khô dưới áp suất giảm.

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 1,93 (s, 2H), 3,23 (ddt, 1H), 3,33 - 3,78 (m, 3H), 3,95 - 4,38 (m, 3H), 9,91(s,1H).

Hợp chất trung gian 4

tert-butyl (2*S*)-2-[[*(2S)*-1-amino-3-(4-iodophenyl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat

Axit (*2S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 3, 7,9g, 32,2mmol) và (*S*)-2-amino-3-(4-iodophenyl) propanamit (9,0g, 32,2mmol, được điều chế theo phương pháp nêu trong WO 2009/074829, trang 45) được bổ sung vào T3P (25g, 39,3mmol, dung dịch 50% trong DMF) trong DMF (200mL). TEA (25mL, 180,3mmol) được bổ sung vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong EtOAc và rửa lần lượt dung dịch nước axit clohydric 2M, dung dịch nước bão hòa của natri hydro cacbonat và dung dịch natri clorua. Các phần chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu vàng dạng bột (13,1g, 79%), nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 5

tert-butyl (2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-cyano-2-(4-iodophenyl)ethyl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat

Chất phản ứng Burgess (8,16g, 34,27mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (2*S*)-2-[[[(2*S*)-1-amino-3-(4-iodophenyl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 4, 8,86g, 17,13mmol) trong DCM (740mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu tách và được rửa bằng nước. Các phân chiết hữu cơ được làm khô (cột tách pha) và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 25% EtOAc trong *iso*-hexan để cho dầu màu vàng. Việc nghiền thành bột cùng với diethyl ete tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (6,05g, 71%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,22-3,92 (m, 3H), 3,70 (m, 0,5H), 3,54-3,20 (m, 2,5H), 3,09-2,89 (m, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 6

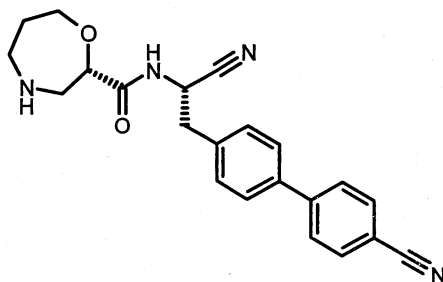
tert-butyl (2*S*)-2-[[[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]ethyl] carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat Pin₂B₂ (0,32g, 1,26mmol), kali axetat (0,28g, 2,9mmol) và Pd(dppf)Cl₂ . DCM (0,039g, 5mol%) được bổ sung vào dung dịch có khuấy của *tert*-butyl (2*S*)-2-[[[(2*S*)-1-amino-3-(4-iodophenyl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 4, 0,5g, 0,97mmol) trong DMSO khô (2,5mL) dưới khí nitơ. Phản ứng này được gia nhiệt ở 85°C trong 5 giờ và để yên ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Các phân chiết đã kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua đã bão hòa (20mL), được làm khô (magie sulfat) và được bốc hơi dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra Hợp chất đề mục (0,3g, 60%) ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,88

(s, 1H), 1,60 (s, 4H), 1,54-1,33 (m, 6H), 1,40-1,16 (m, 12H) (ba proton dễ trao đổi không được quan sát).

Các ví dụ

Ví dụ 1

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit



i) *tert*-butyl (2*S*)-2-{[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat

2-pyridinol-1-oxit (0,155g, 1,4mmol), TEA (0,36g, 3,6mmol) và 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (0,268g, 1,4mmol) được bổ sung vào dung dịch axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 3, 0,294g, 1,2mmol) trong DCM (15mL). Sau 20 phút, 4'-[(2*S*)-2-amino-2-xyanoetyl]biphenyl-4-cacbonitril (Hợp chất trung gian 1, 0,296g, 1,2mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 4 giờ trước khi nước (15mL) được bổ sung vào. Sau 10 phút, DCM được làm khô (cột tách pha) và được bốc hơi dưới áp suất giảm. Dầu màu vàng thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (0,29g, 52%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ii) (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

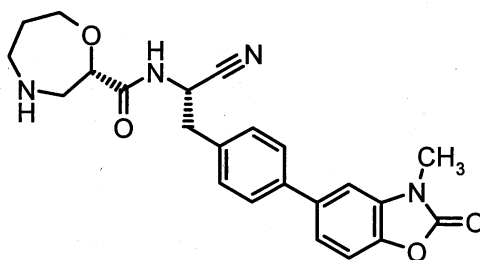
Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Phương pháp A, bước ii) sử dụng *tert*-butyl (2*S*)-2-{[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (60mg, 28%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,77-7,65 (m, 4H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 3H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,70 (ddd, 1H) (1 proton dễ trao đổi không được quan sát).

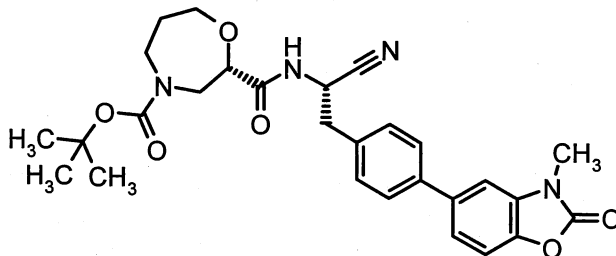
LCMS (10cm_ESCI_Formic_MeCN) t_R 2,57 (phút) m/z : 375 (MH^+).

Ví dụ 2

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit



i) *tert*-butyl (2*S*)-2-[(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl]carbomoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat



N-(3-đimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (468mg, 2,44mmol) và 2-pyridinol 1-oxit (271mg, 2,44mmol) được bổ sung vào dung dịch axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 3, 490mg, 2,0mmol) trong DCM (15mL). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi bổ sung (2*S*)-2-amino-3-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]propanitrit (Hợp chất trung gian 2, 586mg, 2,0mmol) và DiPEA (1,79mL, 10mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi chuyển vào phễu tách. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch axit clohydric 2M, dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa và nước muối. Phần chiết hữu cơ được cho chạy qua phễu thủy tinh kỵ

nước/bộ tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0 - 60% EtOAc trong *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này có dạng dầu (457mg, 44%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,63-7,52 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,35-6,98 (m, 2H), 5,18 (t, 1H), 4,22-3,97 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 4,10-2,94 (m, 4,5H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24-3,04 (m, 3H), 2,06-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 10H).

ii) (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Tert-butyl (2*S*)-2-({(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl} carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (457mg, 0,85mmol) được hòa tan trong axit formic (3mL) và được gia nhiệt ở 50°C trong 10 phút trên tấm sưởi máy khuấy đã được gia nhiệt trước. Sau đó, phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan trong DCM và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa. Phần chiết hữu cơ được cho chạy qua phễu thủy tinh kỵ nước/bộ tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Bọt thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-5% metanolic amoniac (7N) trong DCM để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn (230mg, 64%).

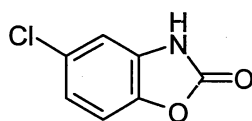
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 5,23-5,12 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,19-3,00 (m, 3H), 2,99-2,82 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát).

LCMS (10cm_ESCI_Formic_MeCN) t_R 2,48 (phút) m/z : 375 (MH^+).

Ví dụ 2 (Quá trình tổng hợp tùy chọn khác)

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

i) 5-clo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

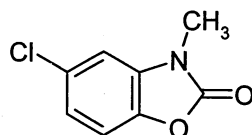


Dung dịch 2-amino-4-clorophenol (400g, 2,79mol) trong 2-MeTHF (6 L) được bổ sung CDI (497g, 3,07mol) dưới khí N₂ (tỏa nhiệt 11,0°C-22,0°C). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt với sự hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được rửa bằng dung dịch nước 2M HCl (6L), dung dịch nước 8% NaHCO₃ (6L) và nước muối (3L). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được bốc hơi. Việc này đã cho sản phẩm là chất rắn màu nâu nhạt (456,1g, hiệu suất: 97%, độ tinh khiết theo LC >99%).

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆): δ 12,0-11,5 (br s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (m, 2H).

LCMS (5cm_ESCI, dung dịch nước axit formic_metanol) t_R 3,87 (phút) m/z: 169,8 (MH⁺).

ii) 5-clo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

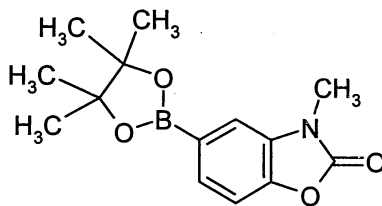


Dung dịch 5-clo-1,3-benzoxazol-2(3H)-on (công đoạn i) (1111,8g, 6,56mol) trong DMF (4,12 L) được bổ sung Cs₂CO₃ (2136,4g, 6,56mol) trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng 0-5°C. MeI (450mL, 7,21mol) tiếp đó được bổ sung chậm trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát tới 0-5°C và H₂O (4,12L) được bổ sung chậm vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 phút. Các chất rắn được lọc ra và được rửa bằng nước (4 x 980mL). Bánh lọc được làm khô trong chân không ở 55°C qua đêm (1149,9g, hiệu suất: 96%, độ tinh khiết theo LC >99%, H₂O: (Karl Fischer) 0,1%).

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆): δ 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 3,35 (s, 3H).

LCMS (5cm_ ESCI_dung dịch nước axit formic_metanol) t_R 4,13 (phút) m/z: 183,8 (M⁺).

iii) 3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on

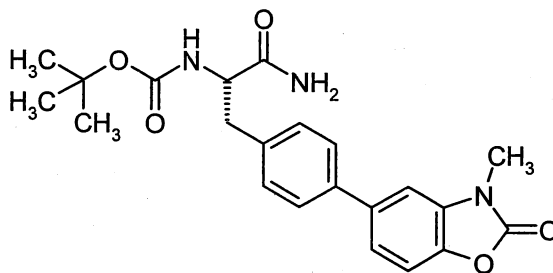


Dung dịch 5-clo-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (công đoạn ii)) (350g, 1,91mol), B₂pin₂ (581,0g, 2,29mol) và KOAc (561,3g, 5,72mol) được loại khí bằng chân không và được sục khí N₂ (x3). Pd(OAc)₂ (12,9g, 57,2mmol) và XPhos (54,6g, 114mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được loại khí bằng chân không và được sục khí N₂ (x3). Hỗn hợp này được gia nhiệt tới 75°C. Sự tỏa nhiệt lớn được quan sát ở khoảng 70°C mà nó làm nóng hỗn hợp này để hồi lưu (100°C). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ mà không cần gia nhiệt. Phép phân tích HPLC cho thấy còn lại 2,5% nguyên liệu ban đầu, do đó hỗn hợp này được đun nóng ở 85°C trong 1 giờ. Ở giai đoạn này, không thấy có sự thay đổi. Các phân bổ sung B₂pin₂ (14,6g, 57,2mmol), KOAc (5,7g, 57,2mmol), Pd(OAc)₂ (12,9g, 57,2mmol) và XPhos (27,3g, 57,2mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 75°C. Phép phân tích HPLC đã cho thấy không còn lại nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc qua đệm Xelit (501g) và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (2240mL). Phần dịch lọc được kết hợp cùng với hai mẻ khác được điều chế theo cùng cách (2 x 350g) và được bốc hơi. Việc này cho 1865,1g sản phẩm là chất rắn màu xám (hiệu suất: 97%, độ tinh khiết theo LC: 90,0%, độ tinh khiết theo thử nghiệm ¹H NMR (DMSO-d₆) theo TCNB là 82±2%).

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆): δ 7,40-7,50 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

LCMS (5cm_ ESCI_dung dịch nước axit formic_metanol_) t_R 4,91 (phút) m/z: 276,1 (MH⁺).

iv) Na-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(3-metyl-2-oxo-2,3-di-*hydro*-1,3-benzoxazol-5-yl)-L-phenylalaninamit

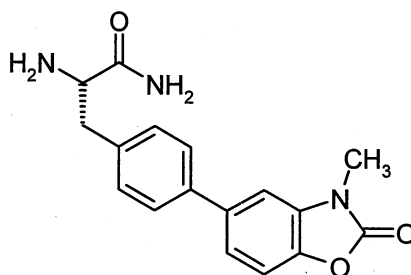


Huyền phù chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (công đoạn iii)) (859g, 700g hoạt tính, 2,544mol) và *tert*-butyl (S)-1-carbamoyl-2-(4-iodophenyl)ethylcarbammat (được điều chế theo phương pháp nêu trong WO 2009/074829, trang 47), (903g, 2,313 mol) trong dioxan (4,1 L) được bổ sung 2M K₂CO₃ (2,3 L). Huyền phù này được loại khí bằng chân không và được sục khí N₂ (3 lần). Pd(dppf)Cl₂·DCM (28,33g, 0,0347mol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 75°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (6,4L). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; chất rắn này được lọc ra và được rửa bằng nước (3 x 1L). Sản phẩm này được làm khô ở 45°C trong 3 ngày (1269,1g, hiệu suất: 133% theo ¹H NMR chứa tạp chất liên quan tới pinacol và dioxan, độ tinh khiết theo LC: 94,3%, H₂O: (Karl Fischer) 3,35%).

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆): δ 7,62-7,34 (m, 7H), 7,04 (brs, 2H), 6,86 (d, 1H) 4,12 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,30 (s, 9H).

LCMS (5cm_ESI_Nước_MeCN) t_R 4,51 (phút) m/z: 312 (MH⁺).

v) 4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-L-phenylalaninamit



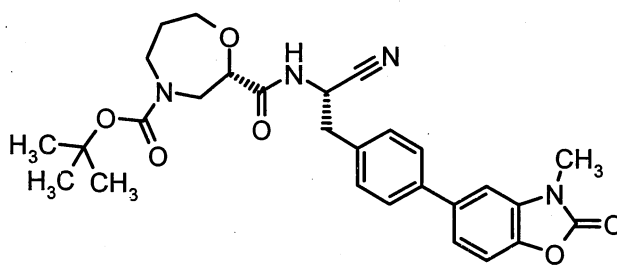
Huyền phù rất đặc của Na-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-L-phenylalaninamit (công đoạn iv)) (1269g, 952g có hoạt tính được giả định có mức độ chuyển hóa 100% ở giai đoạn iv), 2,3138 mol) trong DCM (2,1 L) dưới khí N₂ được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 4,1M HCl

trong đioxan (2,7L, 11,06mol) trong khoảng thời gian trên 1 giờ trong khi duy trì nhiệt độ ở khoảng 15°C (huyền phù trở nên linh động hơn sau khi bổ sung khoảng 0,5L dung dịch 4,1M HCl đioxan). Sau 2 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (5,6 L) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được lọc qua đệm Xelit (500g) để loại bỏ chất liệu chưa hòa tan - lọc rất chậm; Xelit được kiểm tra đối với sản phẩm bằng LC. Tấm đệm này được rửa bằng nước (400mL). các lớp DCM/đioxan-nước được tách. Lớp nước được làm mát tới khoảng 5°C và dung dịch nước 35% NH₃ (700mL) được bổ sung chậm vào để đạt được độ pH = 9-10. Huyền phù này được khuấy qua đêm trước khi sản phẩm được lọc ra và được rửa bằng nước (3 x 400mL). Sản phẩm này được làm khô ở 45°C trong chân không trong 2 ngày (chất rắn màu trắng đục, 489,4g, hiệu suất trong hai giai đoạn: 68%, độ tinh khiết theo LC: 99,4%, >99% EP, độ tinh khiết theo thử nghiệm ¹H NMR theo TCNB trong DMSO là 98±2%, H₂O: (Karl Fischer) 0,92%).

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆): δ 7,59-7,30 (m, 7H), 6,98 (brs, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,95 (dd, 1H), 2,67 (dd, 1H) 1,86 (brs, 2H).

LCMS (5cm_ESI_Nước_MeCN) t_R 2,76 (phút) m/z: 312 (MH⁺).

vi) *tert*-butyl (2*S*)-2-((1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat



Dung dịch gồm 4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-L-phenylalaninamit (công đoạn v)) (756g, 2,354mol có hoạt tính, 2,354mol) và axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (577g, 2,354) (Hợp chất trung gian 3) trong DMF (3L) được bổ sung DiPEA (1230mL, 7,062mol) dưới khí N₂. T3P trong DMF (50% khối lượng, 1924mL, 3,296mol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khoảng thời gian trên 1,5 giờ trong khi duy trì nhiệt độ < 25°C. Sau 30 phút,

việc kiểm tra mức độ hoàn thành bằng LC cho thấy sự hoàn thành của phản ứng ngẫu hợp này. DiPEA (1230mL, 7,062mol) tiếp đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C. T3P trong DMF (50% khối lượng, 3986mL, 6,827mol) được bổ sung từng phần một vào trong khoảng thời gian trên 1 giờ (không thấy có sự tỏa nhiệt). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát tới 10°C, được pha loãng bằng 2-MeTHF (4L) và nước (5,6L, tỏa nhiệt). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (2 x 4L). Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Việc này tạo ra sản phẩm là chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất: 98% (1242g (1205g có hoạt tính), hiệu suất đã hiệu chỉnh: 98%, độ tinh khiết theo LC: 98,4%, thử nghiệm ¹H NMR theo TCNB: 97±2%, các tạp chất chủ yếu theo ¹H NMR: 2-MeTHF: 1,9%, DMF: 0,6%).

vii) (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Dung dịch *tert*-butyl (2*S*)-2-((1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl)carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (công đoạn vi) (1776g, 1671g có hoạt tính, 3,210mol) trong axit formic/nước (4,2L/440mL) được khuấy trên buchi ở 35-37°C dưới áp suất giảm (300-500Mbar (30000-50000Pa). Sau 3 giờ, việc kiểm tra mức độ hoàn thành bằng LC cho thấy 93,95% sản phẩm và 0,5% nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô (4 giờ) để tạo ra phần cặn dầu. Phần cặn này được hòa tan trong nước (4,4L) và được rửa bằng TBME (2,2 L). Lớp nước được khuấy mạnh và được xử lý bằng dung dịch nước NH₃ (1,8L) ở nhiệt độ < 25°C để đạt được độ pH = 9-10. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất rắn này được lọc ra và được rửa bằng nước (3 x 1L). Bánh lọc được làm khô ở 45°C qua đêm. Việc này đã cho sản phẩm là chất rắn màu nâu nhạt (1498g, 1333g có hoạt tính, LC: 91,5%, thử nghiệm ¹H NMR theo TCNB: 89±2%, H₂O: (Karl Fischer) 4,63%).

Sản phẩm thô này được tái kết tinh từ EtOH/H₂O trong hai mẻ (2 x 747g).

Mẻ A: Sản phẩm thô (747g) được hòa tan trong EtOH (8L) với sự hồi lưu dưới khí N₂. Nước (1,6 L) được bổ sung chậm vào. Hỗn hợp này được lọc nóng

(65°C) để loại bỏ các hạt màu đen (nhiệt độ phân dịch lọc: 50°C) và sau đó được khuấy ở 40°C qua đêm. Huyền phù được làm mát tới 10°C trong khoảng thời gian trên 4 giờ và giữ ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa bằng EtOH/H₂O (8:2, 3 x 500mL), sau đó bằng nước (3 x 500mL). Bánh lọc được làm khô ở 45°C qua đêm (473g, độ tinh khiết theo LC: 97,7%, mức Pd: 71,4ppm).

Mẻ B đã cho 436g sản phẩm (độ tinh khiết theo LC: 95,8%, mức Pd: 65,8ppm).

Phần lỏng ngưng từ cả hai mẻ được gộp lại và được cô còn khoảng 8L. Phần lỏng ngưng này được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc ra và được rửa bằng EtOH/H₂O (8:2, 3 x 400mL), sau đó bằng nước (3 x 400mL). Sản phẩm này được làm khô ở 45°C qua đêm. Việc này đã cho thêm 88g sản phẩm (độ tinh khiết theo LC: 95,0%).

Các sản phẩm (độ tinh khiết theo LC của hỗn hợp trộn: 95,69%) được tái kết tinh từ EtOH/H₂O trong hai mẻ (Mẻ C: 520g, Mẻ D: 520g).

Mẻ C: Sản phẩm thô (520g) được hòa tan trong EtOH (6,24 L) với sự hồi lưu dưới khí N₂. Nước (1248mL) được bổ sung chậm vào. Hỗn hợp này được để nguội xuống 40°C (3 giờ), được tạo mầm bằng 0,5g Hợp chất đề mục và được khuấy ở 40°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát tới 26°C trong khoảng thời gian trên 7 giờ. Huyền phù thu được được làm mát tới 10°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 6 giờ. Sản phẩm được lọc ra, được rửa bằng EtOH/nước (8:2, 3 x 500mL) và nước (3 x 500mL). Bánh lọc được làm khô ở 45°C trong 2 ngày. Sản phẩm đã tạo ra là chất rắn màu xám (418g, hiệu suất khoảng 56%, độ tinh khiết theo LCMS: 97,5%, LC bất đối xứng: 100%, thử nghiệm ¹H NMR (DMSO-d₆) theo TCNB: 100±2%).

Mẻ D: 418g, hiệu suất khoảng 56%, độ tinh khiết theo LCMS: 97,5%, LC bất đối xứng: 100%, thử nghiệm ¹H NMR (DMSO-d₆) theo TCNB: 100±2%

Sản phẩm được trộn với chất liệu từ phản ứng với quy mô vừa phải được tiến hành theo cùng cách và được phân tích lại (968g, độ tinh khiết theo LC: 98,04%, LC bất đối xứng: 100%, thử nghiệm ¹H NMR theo TCNB: 99±2%,

0,35% EtOH theo ^1H NMR, H_2O : (Karl Fischer) 4,58%, Pd: 57,6ppm, XRPD (nhiều xạ bột tia X) Dạng A.

Bảng 1. Năm pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, Dạng A

$^{\circ}2\text{-theta}$	Cường độ tương đối
12,2	str
14,3	str
16,2	str
19,1	med
20,6	vs

Bảng 2. Mười pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, Dạng A

$^{\circ}2\text{-theta}$	Cường độ tương đối
8,9	w
12,2	str
14,3	str
16,2	med
17,9	vw
19,1	med
20,6	vs
25,0	w
28,9	w
34,7	w

Ví dụ 2: Điều chế dạng tinh thể B

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng A (5g), được điều chế theo quy trình được mô tả ở trên, được nạp vào bình phản ứng. Axeton (35mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng lên 60-65°C trong áo gia nhiệt. Dung dịch thu được được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng bằng cách tắt áo gia nhiệt. Huyền phù thu được được lọc và phần dịch lọc được làm khô trong lò chân

không ở 40°C và =600mbar (60000Pa) qua đêm. XRPD (nhiều xạ bột tia X), Dạng B.

Bảng 3. Năm pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, Dạng B

°2-theta	Cường độ tương đối
12,3	str
14,3	str
15,6	vs
16,3	str
17,2	str

Bảng 4. Mười pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, Dạng B

°2-theta	Cường độ tương đối
12,3	str
14,3	str
15,6	vs
16,3	str
17,2	str
18,3	med
18,5	med
19,7	med
21,2	w
23,6	w

Ví dụ 2: Điều chế dạng tinh thể C

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng A (50mg), được điều chế theo quy trình được mô tả ở trên, được nạp vào lọ đếm nhấp nháy loại 1,5mL. Propan-2-ol (1mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đặt trong máy lắc hành tinh được lắp cùng với áo gia nhiệt ở 500 vòng/phút và khoảng 40°C trong 1 ngày. Huyền phù thu được được lọc và phân dịch lọc được làm khô. XRPD (nhiều xạ bột tia X), Dạng C.

Bảng 5. Năm pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, Dạng C

°2-theta	Cường độ tương đối
9,0	vs
14,0	med
16,0	str
16,4	str
21,0	str

Bảng 6. Mười pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, Dạng C

°2-theta	Cường độ tương đối
7,8	w
9,0	vs
14,0	med
14,4	med
16,0	str
16,4	vs
17,9	w
18,9	med
19,6	w
21,0	med

Ví dụ 2: Điều chế muối xinafoat, dạng tinh thể A

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng A (100mg), được điều chế theo quy trình được mô tả ở trên, được nạp vào lọ đo nháp nháy loại 1,5mL. Khoảng 48mg axit 1-hydroxy-2-naphtoic được bổ sung vào. Sau đó, 1,5mL ACN và 0,03mL nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 6 giờ nhờ sử dụng thanh khuấy từ. Lọ này được đậy kín trong khi khuấy. Huyền phù thu được được ly tâm ở 7500 vòng/phút trong 5 phút và dịch nổi trên bề mặt được loại bỏ bằng pipet tiết trùng. Phần cặn rắn ướt được làm khô trong lò chân không ở 30°C và 30mbar (3000Pa) trong khoảng 60 giờ. XRPD (nhiều xạ bột tia X), muối xinafoat có Dạng A.

Bảng 7. Năm pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, muối xinafoat dạng tinh thể A

°2-theta	Cường độ tương đối
7,4	vs
12,5	med
13,0	str
15,1	vs
15,5	str

Bảng 8. Mười pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, muối xinafoat dạng tinh thể A

°2-theta	Cường độ tương đối
7,4	vs
10,2	med
12,5	med
13,0	str
13,6	med
14,8	med
15,1	vs
15,5	str
15,7	med
17,9	med

Ví dụ 2: Điều chế muối *R*-mandalat, dạng tinh thể A

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit, Dạng A (120mg), được điều chế theo quy trình được mô tả ở trên, được nạp vào lọ đo nhấp nháy loại 1,5mL. Khoảng 45mg axit *R*-(-)-mandelic được bổ sung vào. Sau đó 1,5mL ACN và 0,04mL nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 6 giờ nhờ sử dụng thanh khuấy từ. Lọ này được đậy kín trong khi khuấy. Huyền phù thu được được ly tâm ở 7500 vòng/phút trong 5 phút và dịch nổi trên bề mặt được loại bỏ bằng pipet tiết trùng. Phần cặn rắn ướt được làm khô trong lò chân không ở 30°C và 30mbar (3000Pa) trong khoảng 60 giờ. XRPD (nhiều xạ bột tia X), muối *R*-mandelat có Dạng A.

Bảng 9. Năm pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, muối *R*-mandelat có dạng tinh thể A

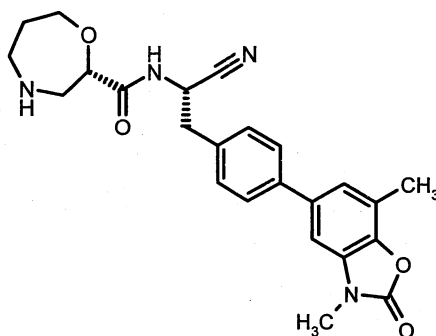
°2-theta	Cường độ tương đối
13,0	med
14,5	med
15,5	vs
17,0	med
21,4	med

Bảng 10. Mười pic có cường độ cao nhất của Ví dụ 2, muối *R*-mandelat có dạng tinh thể A

°2-theta	Cường độ tương đối
8,0	w
13,0	med
14,5	med
15,5	vs
15,7	w
15,9	med
17,0	med
18,2	w
18,7	w
21,4	med

Ví dụ 3 (Phương pháp A)

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3,7-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit



i) *tert*-butyl (2*S*)-2-((1*S*)-1-xyano-2-[4-(3,7-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat

5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3,7-đimetyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (boronat este 1, 154mg, 0,56mmol) và *tert*-butyl (2*S*)-2-[[1*S*]-1-xyano-2-(4-iodophenyl)etyl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 5, 266mg, 0,53mmol) được hòa tan trong ACN (13mL) và nước (0,5mL). Kali cacbonat (110mg, 0,80mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được loại khí trong 20 phút trước khi bổ sung Pd(dppf)Cl₂.DCM (43mg, 0,053mmol).

Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 90 phút. Sau đó, phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 0-80% EtOAc trong *iso*-hexan để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là chất rắn màu nâu nhạt (242mg, 85%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,16-7,02 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,17-4,00 (m, 3H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,95 (d, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,94-0,87 (m, 2H).

ii) (2*S*)-*N*-{[1*S*]-1-xyano-2-[4-(3,7-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Tert-butyl (2*S*)-2-([1*S*]-1-xyano-2-[4-(3,7-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (240mg, 0,45mmol) được hòa tan trong axit formic (3mL) và được gia nhiệt ở 50°C trong 10 phút trên tấm sưởi máy khuấy đã được gia nhiệt trước. Sau đó, phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan trong DCM và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa. Phần chiết hữu cơ được làm khô (cột tách pha) và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel,

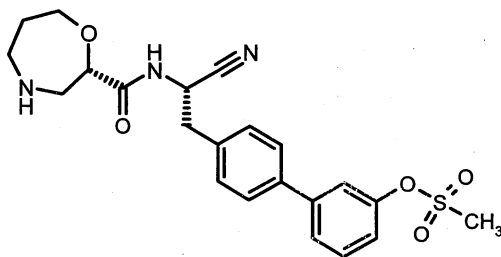
rửa giải bằng 0-2% metanolic amoniac (7N) trong DCM để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (54mg, 27%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,62 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,38 (d, 3H), 7,28 (s, 1H), 5,03 (q, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,73 (ddd, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát).

LCMS (10cm_ESCI_Formic_MeCN) t_R 2,58 (phút) m/z : 435 (MH^+).

Ví dụ 4 (Phương pháp B)

4'-[(2*S*)-2-xyano-2-{[(2*S*)-1,4-oxazepan-2-ylcarbonyl]amino}etyl]biphenyl-3-yl metansulfonat



i) *Tert*-butyl (2*S*)-2-{[(2*S*)-1-amino-3-{3'-[(metylsulfonyl)oxy]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat

Huyền phù chứa *tert*-butyl (2*S*)-2-[[[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]etyl] carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat *tert*-butyl 2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propan-2-yl} carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 6, 0,21g, 0,4mmol), (3-iodophenyl) metansulfonat (0,13g, 0,44mmol) và kali cacbonat (0,16g, 1,2mmol) trong ACN (30mL) và nước (1,2mL) được loại khí dưới khí nitơ trong 10 phút. Phức chất $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,032g, 10mol%) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 120 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được xử lý bằng nước (20mL) và DCM (25mL). DCM được làm khô (cột tách pha) và được bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ dạng thủy tinh màu nâu thẫm (0,24g, >100%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,54-7,43 (m, 5H), 7,35-7,19 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,21-3,94 (m, 3H), 3,81-3,76 (m,

1H), 3,52-3,44 (m, 3H), 3,23-3,14 (m, 4H), 2,80 (s, 1H), 2,20-1,54 (m, 1H), 1,45 (s, 9H) (ba proton dễ trao đổi không được quan sát).

ii) *Tert*-butyl (2*S*)-2-{[(1*S*)-1-xyano-2-{3'-[(metylsulfonyl)oxy]biphenyl-4-yl}etyl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat

Chất phản ứng Burgess (0,11g, 0,046mmol) được bổ sung vào dung dịch có khuấy của *tert*-butyl (2*S*)-2-{[(2*S*)-1-amino-3-{3'-[(metylsulfonyl)oxy]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat (0,24g) trong DCM (20mL). Sau 3 ngày, chất phản ứng bổ sung (0,11g, 0,046mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 6 giờ. Phản ứng được để yên qua đêm trước khi rửa bằng nước (20mL). Phần chiết hữu cơ được làm khô (cột tách pha) và được bốc hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong *iso*-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ dạng thủy tinh không màu (0,18g, 83% trong hai bước). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,45 (m, 5H), 7,38 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,20-3,99 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,57-3,37 (m, 3H), 3,49-2,85 (m, 3H), 1,94 (s, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,51-1,35 (m, 9H), 1,33 (s, 1H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát).

iii) 4'-[(2*S*)-2-xyano-2-{[(2*S*)-1,4-oxazepan-2-ylcarbonyl]amino}etyl]biphenyl-3-yl metansulfonat

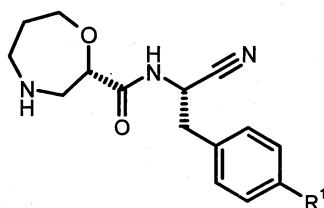
Dung dịch *tert*-butyl (2*S*)-2-{[(1*S*)-1-xyano-2-{3'-[(metylsulfonyl)oxy]biphenyl-4-yl}etyl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat (0,18g, 0,33mmol) trong axit formic (3mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được bốc hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (20mL) và được khuấy cùng với natri bicacbonat đã bão hòa (30mL). Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ được làm khô (cột tách pha) và được bốc hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 2% dung dịch 7N metanolic amoniac trong DCM. Chất rắn thu được được tái kết tinh từ 1:1 *di-isopropyl* ete: EtOAc để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn không màu (50mg, 34%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,46 (m, 5H), 7,40 (dd, 2H), 7,38-7,18 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,23-5,12 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 4H),

3,07-2,81 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H) (hai proton dễ trao đổi không được quan sát).

LCMS (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN) t_R 2,75 (phút) m/z: 444 (MH⁺).

Các ví dụ 5-33

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp và các hợp chất trung gian nêu trên:



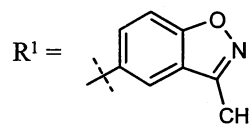
Ví dụ 5

(2S)-N-{(1S)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-1,2-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,79-7,75 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,21 (dt, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,96 (dt, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 405

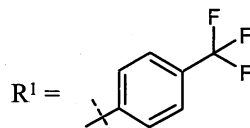
Ví dụ 6

(2S)-N-{(1S)-1-xyano-2-[4'-(triflorometyl)biphenyl-4-yl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm

Hợp chất trung gian: 5



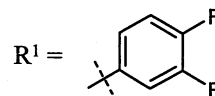
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,74-7,64 (m, 4H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,21 (dt, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,98 (dt, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,16 (d, 2H), 3,07-2,80 (m, 3H), 1,92-1,76 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 418

Ví dụ 7

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(3',4'-điflobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm



Hợp chất trung gian: 5

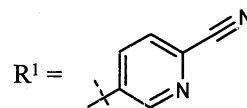
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,54-7,49 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,48-7,05 (m, 3H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 386

Ví dụ 8

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(6-xyanopyridin-3-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm



Hợp chất trung gian: 5

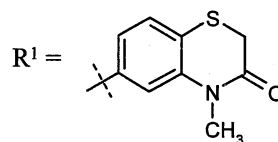
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9,10 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,81 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,85 (ddd, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,33-3,18 (m, 3H), 3,02 (dd, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 376

Ví dụ 9

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 20



Hợp chất trung gian: 5

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,53 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,31 (dd, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 451

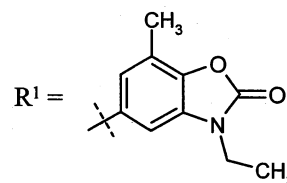
Ví dụ 10

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-(3-etyl-7-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 4

Hợp chất trung gian: 5



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,53 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,19 (dt, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,04-3,90 (m, 3H), 3,75 (ddd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,96 (dt, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 3H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 449

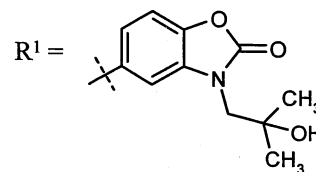
Ví dụ 11

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-[3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl]etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 5

Hợp chất trung gian: 5



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 3H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,75 (ddd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,63 (s, 6H) (hai proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 479

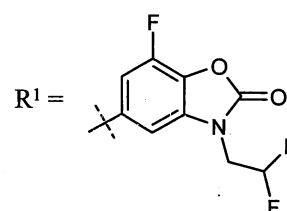
Ví dụ 12

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-[3-(2,2-đifloroetyl)-7-flo-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl]etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 7

Hợp chất trung gian: 5



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,62 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,59-6,29 (m, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,42 (td, 2H), 4,00 (dd, 1H), 3,85 (ddd, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 489

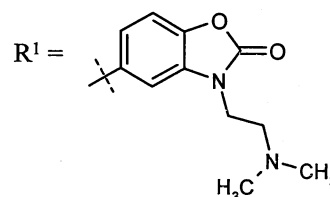
Ví dụ 13

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-(4-{3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl}phenyl)ethyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 8

Hợp chất trung gian: 5



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,57-7,50 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,20 (dt, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,75 (ddd, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,89-1,78 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 478

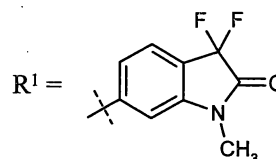
Ví dụ 14

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-(3,3-difloro-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)phenyl]ethyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 9

Hợp chất trung gian: 5



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,60 (dd, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,21 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,00 (dt, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 4H), 3,16 (d, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 455

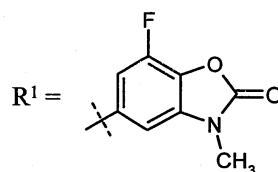
Ví dụ 15

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-(7-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 6

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (t, 3H), 5,04 (q, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,39-3,10 (m, 4H), 3,03 (d, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,73 (s, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 439

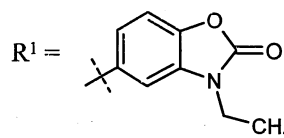
Ví dụ 16

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-(3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 3

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,51 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,20 (dt, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,04-3,90 (m, 3H), 3,75 (ddd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,96 (dt, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,42 (t, 3H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 435

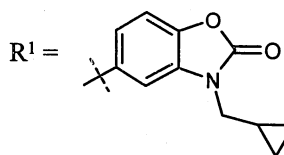
Ví dụ 17

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-{4-[3-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 10

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,57-7,50 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 4H), 5,20 (dt, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,79-3,70 (m, 3H), 3,31 (dd, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,96 (dt, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 1H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,50-0,44 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 461

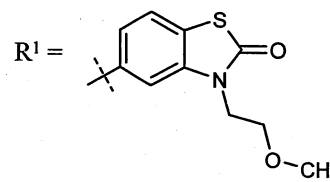
Ví dụ 18

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-metoxyletyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 11

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 5,21 (dt, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,43-3,21 (m, 4H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 481

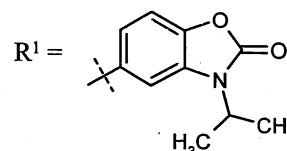
Ví dụ 19

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(propan-2-yl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 12

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,51 (m, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, 6H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 449

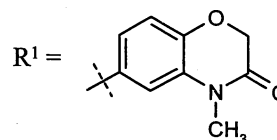
Ví dụ 20

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 13

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,54 (d, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H) (một proton dễ

trao đổi không được quan sát) m/z: 435

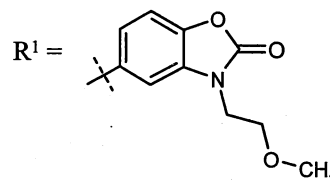
Ví dụ 21

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-metoxyletyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 21

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 4H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,43-3,20 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 465

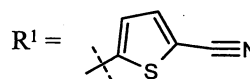
Ví dụ 22

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(5-xyanothiophen-2-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,56 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,19 (dt, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,13 (d, 2H), 3,07-2,81 (m, 3H), 1,91-1,76 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 381

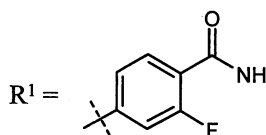
Ví dụ 23

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-(4'-carbamoyl-3'-florobiphenyl-4-yl)-1-xyanoetyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,65-8,58 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 4H), 7,67-7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 5,09-4,99 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,84 (ddd, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,63-2,49 (m,

2H), 1,79-1,64 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 411

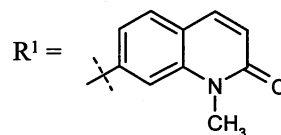
Ví dụ 24

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(1-metyl-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-7-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 14

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (dd, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 4H), 3,32 (dd, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H) 1,89-1,78 (m, 2H), (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 431

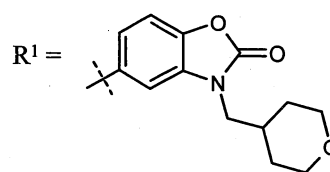
Ví dụ 25

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 15

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,53 (t, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,03-3,96 (m, 3H), 3,80-3,72 (m, 3H), 3,40-3,27 (m, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 3,07-2,83 (m, 3H), 2,19 (ddd, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 3H), (one proton dưới pic nước và một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 505

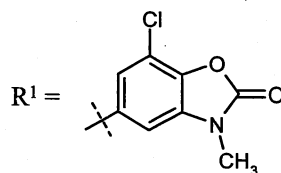
Ví dụ 26

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(7-clo-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 16

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,56-7,52 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19

(d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,20 (dt, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,00 (dt, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (dd, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 3,00-2,84 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,25 (s, 1H). m/z: 455

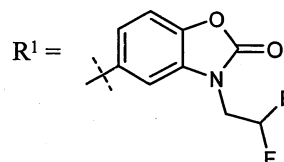
Ví dụ 27

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-{4-[3-(2,2-đifloroetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 17

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,54 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28-5,95 (m, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 471

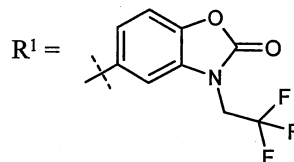
Ví dụ 28

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifloroetyl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 18

Hợp chất trung gian: 5



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,56-7,49 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,10 (dd, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 489

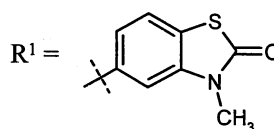
Ví dụ 29

(2S)-N-[(1S)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: 19

Hợp chất trung gian: 5



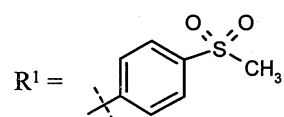
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 5,21 (dt, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,31 (dd, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát).
m/z: 437

Ví dụ 30

(2S)-N-((1S)-1-xyano-2-[4'-(metylsulfonyl)biphenyl-4-yl]etyl)-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp B

Aryl iodua: Thương phẩm



Hợp chất trung gian: 6

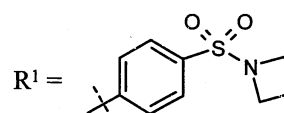
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (dd, 2H), 7,29-7,16 (m, 1H), 5,25-5,13 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,77 (dtd, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 6H), 1,91-1,77 (m, 1H). m/z: 428

Ví dụ 31

(2S)-N-((1S)-2-[4'-(azetidin-1-ylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1-xyanoetyl)-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp B

Aryl iodua: Thương phẩm



Hợp chất trung gian: 6

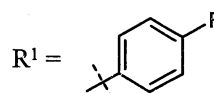
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 2H), 7,31-7,14 (m, 1H), 5,25-5,12 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,86-3,69 (m, 5H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 2H), 3,10-2,84 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát).
m/z: 469

Ví dụ 32

(2S)-N-((1S)-1-xyano-2-(4'-florobiphenyl-4-yl)etyl)-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm



Hợp chất trung gian: 5

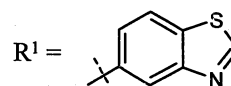
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,56-7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,21-7,08 (m, 3H), 5,20 (dt, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,98 (dt, 1H), 3,74 (ddd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,13 (d, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát). m/z: 368

Ví dụ 33

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]-1-xyanoethyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng Phương pháp A

Boronat este: Thương phẩm

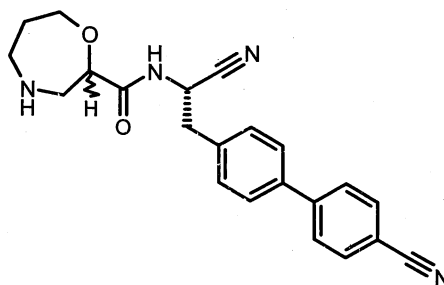


Hợp chất trung gian: 5

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,43 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 5,08-4,98 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,84 (ddd, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 3H), 1,79-1,64 (m, 2H). m/z: 407

Ví dụ 34

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang gồm (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit và (2*R*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit



i) *Tert*-butyl 2-[[[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat

Axit *rac*-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (248mg, 1,01mmol) và 4'-[(2*S*)-2-amino-2-xyanoethyl]biphenyl-4-carbonitril (Hợp chất trung gian 1, 1200mg, 0,81mmol) được bổ sung vào T3P (700mg, dung dịch 50% trong DMF) trong DMF (2mL). TEA (640 μL , 4,54mmol) được bổ sung vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp

phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch nước 2M axit clohydric, dung dịch nước bão hòa của natri hydro cacbonat và dung dịch natri clorua. Các phần chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là dầu màu vàng nó được dùng luôn mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

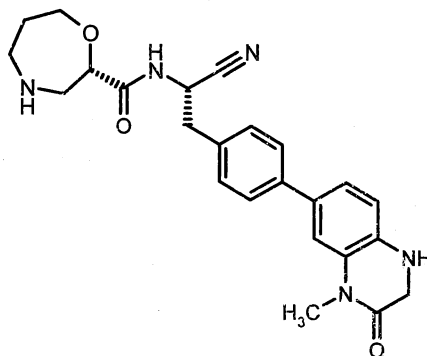
ii) Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang gồm (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit và (2*R*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Được điều chế theo quy trình nêu trong Phương pháp A, bước ii) sử dụng *tert*-butyl 2-[[[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (150mg, 50% trong hai bước). Hợp chất đã phân lập là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang, chúng không được tách riêng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,75-7,64 (m, 4H), 7,59 (dd, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 5,25-5,11 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,33 (ddd, 1H), 3,25-3,09 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 2H) (một proton dễ trao đổi không được quan sát).

LCMS (10cm_ESCI_Formic_MeCN) t_R 2,58 (phút) m/z: 375 (MH⁺).

Ví dụ 35

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit



i) *Tert*-butyl (2*S*)-2-((2*S*)-1-amino-3-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat

7-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-1-metylquinoxalin-2(1*H*)-on (Boronat este 2, 100mg, 0,37mmol) và *tert*-butyl (2*S*)-2-[[2*S*)-1-amino-3-(4-iodophenyl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 4, 182mg, 0,35mmol) được hòa tan trong ACN (9mL) và nước (0,4mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí dưới khí nitơ trong 30 phút trước khi bổ sung kali cacbonat (73mg, 0,53mmol) và Pd(dppf)Cl₂.DCM (29mg, 0,035mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Việc tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 8% metanol trong EtOAc cho hợp chất nêu ở đề mục phụ này là dầu màu nâu (192mg, 100%). Nó được dùng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ii) *Tert*-butyl (2*S*)-2-((1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]etyl}carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat

Chất phản ứng Burgess (167mg, 0,70mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (2*S*)-2-((2*S*)-1-amino-3-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (192mg, 0,35mmol) trong DCM (15mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu tách và được rửa bằng nước. Các phần chiết hữu cơ được làm khô (cột tách pha) và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 65% EtOAc trong *iso*-hexan để cho dầu màu vàng. Việc nghiền thành bột cùng với dietyl ete tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ này có dạng dầu (101mg, 54%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 5,25-5,12 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

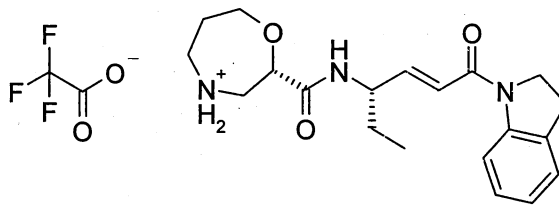
iii) (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit

Tert-butyl (2*S*)-2-((1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)phenyl]etyl) carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat (101mg, 0,19mmol) được hòa tan trong axit formic (2mL) và được gia nhiệt ở 50°C trong 10 phút trên tấm sưởi máy khuấy đã được gia nhiệt trước. Sau đó, phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan trong DCM và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat đã bão hòa. Phân chiết hữu cơ được cho chạy qua phễu thủy tinh kỵ nước/bộ tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-2% dung dịch metanolic amoniac (7 N) trong DCM để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu vàng (65mg, 80%).

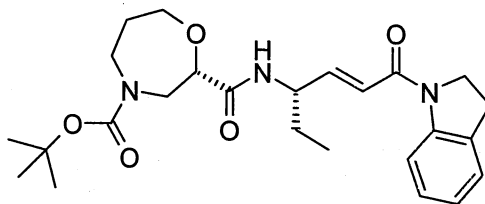
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 5,22 (dt, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,00 (dt, 1H), 3,75 (m, 5H), 3,32 (dd, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H) (hai proton dễ trao đổi không được quan sát). LCMS (10cm_ESCI_Formic_MeCN) t_R 2,38 (phút) m/z: 432 (MH⁺).

Ví dụ 36

(2*S*)-2-[(3*S*,4*E*)-6-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-6-oxohex-4-en-3-yl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit trifloroactetat



i) *Tert*-butyl (2*S*)-2-[(3*S*,4*E*)-6-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-6-oxohex-4-en-3-yl]carbamoyl)-1,4-oxazepan-4-carboxylat



HATU (2,33g, 6,12mmol) được bổ sung vào axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 3, 1,25g,

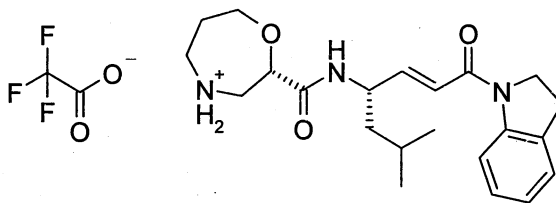
5,10mmol), [(1*S*,2*E*)-4-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-ethyl-4-oxo-buten-1-yl]amin trifloroacetat (Hợp chất trung gian 6 trong WO2012109415, 1,76g, 5,10mmol) và DiPEA (4,45mL, 25,5mmol) trong DCM (25mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (100mL), và rửa lần lượt bằng dung dịch nước 0,1M HCl (100mL), dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (100mL), và nước muối đã bão hòa (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được bốc hơi để cho sản phẩm nêu ở đề mục phụ (1,50g, 64%). LC-MS m/z 358 (M-Boc+H⁺). Mẫu của sản phẩm thô này (190mg, 0,42mmol) được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng điều chế trên cột CHIRALPAK IC-3, rửa giải đồng quyền bằng dung dịch 50% EtOH trong hexan làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa hợp chất được mong muốn được bốc hơi tới khan để cho sản phẩm nêu ở đề mục phụ (180mg, 95%) ở dạng dầu không màu. LC-MS m/z 358 (M-Boc+H⁺).

TFA (2mL, 26,0mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (2*S*)-2-[[[(3*S*,4*E*)-6-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-6-oxohex-4-en-3-yl]carbamoyl]-1,4-oxazepan-4-carboxylat (180mg, 0,39mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh điều chế (cột C18), bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần của nước (chứa 0,1% TFA) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa hợp chất được mong muốn được làm khô bằng cách đông khô nhanh để cho sản phẩm nêu ở đề mục (100mg, 54%) là chất rắn màu trắng.

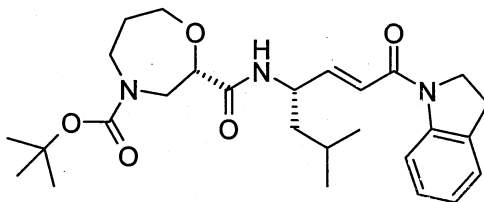
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8,80-9,10 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 2H), 6,95-7,10 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,10-4,70 (m, 4H), 3,90-4,10 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,05-3,40 (m, 5H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). LCMS m/z 358 (MH⁺).

Ví dụ 37

(2*S*)-2-[(2*E*,4*S*)-1-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-6-metyl-1-oxohept-2-en-4-yl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit trifloroacetat



i) *Tert*-butyl (2*S*)-2-{[(2*E*,4*S*)-1-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-6-metyl-1-oxohept-2-en-4-yl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat



HATU (465mg, 1,22mmol) được bổ sung vào axit (2*S*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,4-oxazepan-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 3, 150mg, 0,61mmol), [(1*S*,2*E*)-4-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-1-(2-metylpropyl)-4-oxo-2-buten-1-yl]amin trifloaxetat (Hợp chất trung gian 13 trong WO2012109415, 174mg, 0,47mmol) và DiPEA (0,427mL, 2,45mmol) trong DMF (5,0mL) ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bốc hơi tới khan và được tái hòa tan trong EtOAc (25mL), và rửa lần lượt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (4 x 20mL), nước muối đã bão hòa (3 x 20mL), và nước (3 x 20mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được bốc hơi để cho sản phẩm nêu ở đề mục phụ dạng thô (200mg, 67%) là dầu màu vàng. LC-MS m/z 486 (MH⁺). Sản phẩm thô này được sử dụng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

TFA (0,635mL, 8,24mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl (2*S*)-2-{[(2*E*,4*S*)-1-(2,3-đihydro-1*H*-indol-1-yl)-6-metyl-1-oxohept-2-en-4-yl]carbamoyl}-1,4-oxazepan-4-carboxylat (200mg, 0,41mmol) trong DCM (5,0mL) ở 0°C. Dung dịch thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Waters XBridge Prep C18 OBD, oxit silic 5μ, đường kính 19mm, chiều dài 150mm), bằng cách sử dụng các hỗn hợp phân cực giảm dần của nước (chứa 0,5% TFA) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa hợp chất được

mong muốn được bốc hơi tới khan để cho sản phẩm nêu ở đề mục (130mg, 63%) là gồm màu vàng.

LC-MS m/z 386 (MH^+). 1H -NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8,15 (1H, d), 7,10-7,30 (2H, m), 7,05 (1H, t), 6,75-6,90 (1H, m), 6,50 (1H, d), 4,60-4,80 (1H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 4,10-4,30 (3H, m), 3,70-3,95 (2H, m), 3,15-3,50 (5H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 1,40-1,70 (3H, m), 0,95 (6H, t), 1,35 (1H, d) (hai proton dễ trao đổi không được quan sát).

Hoạt tính dược lý

Thử nghiệm A1: Thử nghiệm về sự phát huỳnh quang đối với DPP1 tái tổ hợp ở người (RH)

Hoạt tính của DPP1 đã được xác định bằng cách đo mức độ giải phóng enzym của aminomethyl coumarin (AMC) ra khỏi cơ chất peptit (H-Gly-Arg-AMC), mà dẫn đến sự gia tăng về cường độ phát huỳnh quang ở $\lambda_{ex} = 350nm$ và $\lambda_{em} = 450nm$. Thử nghiệm này được tiến hành trong các đĩa 384 lỗ đen với thể tích cuối là 50 μ l ở 22°C. Các điều kiện thử nghiệm được bao gồm dung dịch: 25mM chất đệm piperazin, độ pH 5,0; 50mM NaCl, 5mM DTT; 0,01% (thể tích/thể tích) Triton X-100; 100 μ M H-Gly-Arg-AMC và RhDPP1 (khoảng 50pM). Các chất ức chế hiệu nghiệm được tạo ra trong DMSO và sau đó được pha loãng trong thử nghiệm này để tạo ra nồng độ cuối không lớn hơn 1% (thể tích/thể tích) DMSO. Dãy pha loãng nửa logarit 10 điểm của các chất ức chế (nồng độ cao nhất thường là 10 μ M) được thử nghiệm và pIC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng phương trình logit 4 tham số theo biểu đồ đáp ứng đường cong phi tuyến tính. Chất ức chế DPP1 chuẩn, 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (WO2010/128324, Ví dụ 3) được sử dụng làm đối chứng dương trong thử nghiệm này. Theo cách thông thường, các chất ức chế được ủ trước cùng với rhDPP1 trong khoảng thời gian 30-60 phút trước khi bổ sung cơ chất peptit để bắt đầu phản ứng trong 60 phút nữa ở 22°C. Sau đó, các đĩa được đọc ngay lập tức trên thiết bị đọc đĩa phát huỳnh quang bằng cách sử dụng các bước sóng phát xạ và kích thích nêu trên [được cải biến từ Kam, CM, Gotz, MG, Koot, G, McGuire, MJ, Thiele, DL, Hudig, D & Powers, JC

(2004). Arch Biochem Biophys, 427, 123-134 & McGuire, MJ, Lipsky, PE & Thiele, DL (1992). Arch Biochem Biophys, 295, 280-288]. Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 11 ở dưới (các Ví dụ 1-35).

Thử nghiệm A2: Thử nghiệm về sự phát huỳnh quang đối với DPP1 tái tổ hợp ở người (RH)

Hoạt tính của DPP1 đã được xác định bằng cách đo mức độ giải phóng enzym của aminometyl coumarin (AMC) ra khỏi cơ chất peptit (H-Gly-Arg-AMC), nó có sự gia tăng về cường độ phát huỳnh quang ở $\lambda_{ex} = 350\text{nm}$ và $\lambda_{em} = 450\text{nm}$. Thử nghiệm này được tiến hành trong các đĩa 384 lỗ đen với thể tích cuối là $10\mu\text{l}$ ở nhiệt độ trong phòng. Các điều kiện thử nghiệm được bao gồm như sau: 25mM chất đệm piperazin, độ pH 5,0; 50mM NaCl, 5mM DTT; 0,005 (thể tích/thể tích) Triton X-100; $50\mu\text{M}$ H-Gly-Arg-AMC và $96,4\text{ pM}$ rhDPP1. Các chất ức chế hiệu nghiệm được pha loãng trong DMSO tới 100 lần nồng độ thử nghiệm cuối. Các hợp chất được thử nghiệm với 10 nồng độ với bậc pha loãng nửa logarit (nồng độ cao nhất thường là $1\mu\text{M}$) và với nồng độ DMSO cuối là 1% (thể tích/thể tích). Theo cách thông thường, các chất ức chế được ủ trước cùng với rhDPP1 trong 30 phút trước khi bổ sung cơ chất peptit để bắt đầu phản ứng trong 30 phút nữa. Sau khi ủ, các đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩa phát huỳnh quang sử dụng các bước sóng phát xạ và kích thích nêu trên. pIC_{50} được xác định bằng cách sử dụng phương trình logistic 4 tham số theo biểu đồ đáp ứng đường cong phi tuyến tính (Smartfit, Genedata Screener®). Chất ức chế DPP1 chuẩn, 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (WO2010/128324, Ví dụ 3) được sử dụng làm đối chứng dương và 1% (thể tích/thể tích) DMSO được sử dụng làm đối chứng âm trong thử nghiệm này. [được cải biến từ Kam, CM, Gotz, MG, Koot, G, McGuire, MJ, Thiele, DL, Hudig, D & Powers, JC (2004). Arch Biochem Biophys, 427, 123-134 & McGuire, MJ, Lipsky, PE & Thiele, DL (1992). Arch Biochem Biophys, 295, 280-288]. Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 11 ở dưới (các Ví dụ 36-37).

Bảng 11

Hợp chất của Ví dụ	Hoạt tính DPP1, pIC_{50}
1	7,45

Hợp chất của Ví dụ	Hoạt tính DPP1, pIC ₅₀
2	8,35
3	7,99
4	7,1
5	7,79
6	7,44
7	7,16
8	7,06
9	7,89
10	7,67
11	7,05
12	8,0
13	8,14
14	7,78
15	8,29
16	8,24
17	8,2
18	8,5
19	7,84
20	7,9
21	8,09
22	7,71
23	7,17
24	7,86
25	7,97
26	7,87
27	8,18
28	8,09
29	8,62
30	7,43
31	7,67

Hợp chất của Ví dụ	Hoạt tính DPP1, pIC ₅₀
32	7,37
33	7,21
34	7,22
35	7,61
36	8,3
37	8,28

Gắn kết động mạch chủ

Nhiều hợp chất đã được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành vẫn được lưu giữ một cách có chọn lọc trong động mạch chủ trong các nghiên cứu phóng xạ tự ghi toàn thân định lượng (QWBA), dẫn đến sự thay đổi siêu cấu trúc đồng phát khi được kiểm tra dưới kính hiển vi điện tử (ví dụ, muzolimin (Schmidt et al. 1984, *Biochem. Pharmacol.*, 33, 1915-1921)). Ngoài ra, α -amino amit nitril 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit, đã được công bố là một chất ức chế DPP1 (WO2010/128324, Ví dụ 3), thể hiện mức độ lưu giữ cao trong động mạch chủ trong các nghiên cứu QWBA trên chuột. Nhằm hỗ trợ cho việc thiết kế các chất ức chế DPP1 có nguy cơ gắn kết với các mô giàu elastin thấp, như động mạch chủ, thử nghiệm gắn kết động mạch chủ cạnh tranh *in-vitro* được mô tả ở dưới (Thử nghiệm B) được phát triển để tạo thuận lợi cho quy trình chọn lọc. Các hợp chất đối chứng và các hợp chất được chọn theo sáng chế được thử nghiệm trong Thử nghiệm B và các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 12.

Thử nghiệm B: Thử nghiệm gắn kết mô của động mạch chủ cạnh tranh *in-vitro*

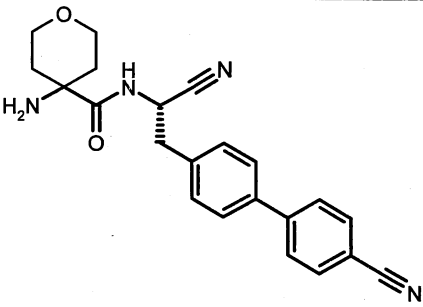
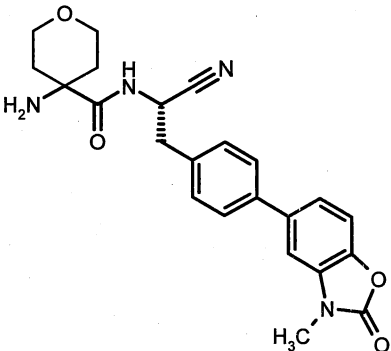
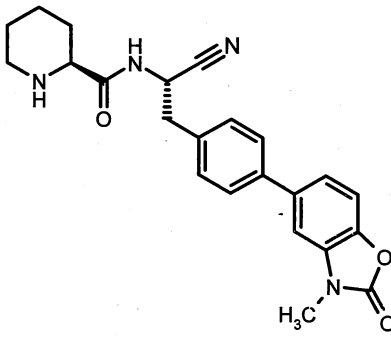
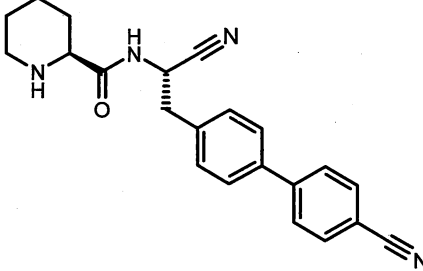
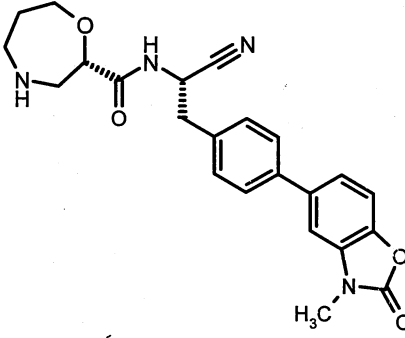
Đồng chất động mạch chủ được điều chế từ động mạch chủ ức của chuột Han Wistar. Động mạch chủ ức được cắt mới đã được làm đông lạnh, và nó được ra đông và bóc phần không đàn hồi. Sau đó, động mạch chủ đã được bóc phần không đàn hồi được cân, cắt thành các mẫu nhỏ và đồng nhất hóa lần đầu bằng thiết bị làm đồng nhất rôto-stato; và sau đó bằng thiết bị làm đồng nhất Dounce ráp lỏng trước khi ráp chặt trong nước muối Puck (137mM NaCl, 5,37mM KCl,

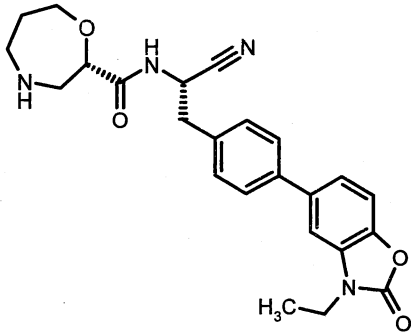
4,17mM NaHCO₃, và 5,55mM D-glucoza). Nồng độ đồng chất được điều chỉnh tới 30mg/mL trong nước muối Puck, và các phần phân ước được cất giữ ở -80°C cho đến khi sử dụng. Các hợp chất đối chứng dương và âm và các hợp chất thử nghiệm được tạo ra trong 100mM trong DMSO, và được bổ sung vào các phần phân ước 1mL chứa đồng chất động mạch chủ trong nước muối Puck để cho nồng độ cuối là 100µM. Các mẫu đồng chất được ủ trước cùng với các hợp chất thử nghiệm ở 37°C, quay, qua đêm. Tiếp đó, [¹⁴C]4-amino-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit được bổ sung vào tất cả các mẫu tới nồng độ cuối 100µM, và các mẫu được ủ ở 37°C, quay, trong 2 giờ nữa. Protein được kết tủa từ mỗi mẫu bằng cách thêm 10mL axeton, làm lạnh trước tới -20°C. Các mẫu được để qua đêm ở -20°C để cho phép kết tủa hoàn tất. Kết tủa được viên tròn bằng cách ly tâm với 4500 x g ở 4 °C trong 20 phút, phần phân ước của dịch nổi trên bề mặt được lấy ra để phân tích, và phần còn lại của dịch nổi trên bề mặt được bỏ đi. Kết tủa được rửa bằng cách tạo lắng lại trong 10mL dung dịch 80% metanol trong nước cất, và tạo viên tròn lại bằng cách ly tâm với 4.500 x g ở 4 °C trong 20 phút. Việc rửa được lặp lại trong tổng cộng 4 lần rửa trong dung dịch 80% metanol, và 2 lần rửa tiếp trong metanol 100%, phần phân ước của dịch nổi trên bề mặt được lấy ra để phân tích ở mỗi giai đoạn. Sau lần rửa cuối, kết tủa được làm khô trong không khí, và được hòa tan qua đêm trong 1mL NCSII Tissue Solubiliser. Các phần phân ước 1mL của dịch nổi trên bề mặt được bổ sung vào 5mL dịch nhấp nháy Ultima Gold (Perkin Elmer, MA, U.S.A.), và 1mL viên tròn đã hòa tan được bổ sung vào 5mL dịch nhấp nháy Hionic-Fluor (Perkin Elmer, MA, U.S.A.). Độ phóng xạ của các mẫu được đo trên thiết bị đếm nhấp nháy đa năng Beckman LS6500 (Beckman Coulter, IN, U.S.A.). Trong mỗi trường hợp, 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit được chạy làm đối chứng dương, và *N*-(1-[(3*R*)-3-(3,5-điflorophenyl)-3-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]propyl]piperidin-4-yl)-*N*-etyl-2-[4-(metylsulfonyl)phenyl]axetamit (hợp chất 1, WO2006/001751) và chất dẫn thuốc DMSO được chạy làm đối chứng âm. Hai mẫu giống hệt nhau được thử nghiệm đối với mỗi hợp chất trong mỗi trường hợp thử nghiệm, và ít nhất hai thử nghiệm được chạy đối với mỗi hợp chất thử nghiệm.

Độ phóng xạ trung bình của các mẫu đã được ủ trước cùng với chất dẫn thuốc đối chứng DMSO đã tạo gắn kết 100%, và các kết quả đối với các mẫu được ủ trước cùng với các hợp chất khác được thể hiện bằng % sai biệt với với chất dẫn thuốc đối chứng. Các thử nghiệm đa so sánh ANOVA 1 đường và Bonferroni được tiến hành để tính toán trị số sai khác so với chất dẫn thuốc đối chứng.

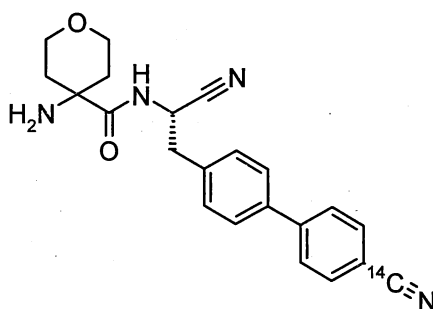
Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 12 ở dưới. Các kết quả được định lượng thành bốn nhóm khác nhau: chất gắn kết mạnh, chất gắn kết trung bình, chất gắn kết và chất không gắn kết.

Bảng 12

Hợp chất	Cấu trúc	Gắn kết mô động mạch chủ
WO2010/128324 (Ví dụ 3)		Chất gắn kết mạnh (tham chiếu)
WO2010/128324 (Ví dụ 17)		Chất gắn kết mạnh
WO2009/074829 (Ví dụ 96)		Chất gắn kết trung bình
WO2009/074829 (Ví dụ 24)		Chất kết dính
Ví dụ 2		Chất không gắn kết

Ví dụ 16		Chất không gắn kết
----------	--	--------------------

[^{14}C] 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit



i) 4-bromobenzo-[^{14}C]-nitril

1-brom-4-iodobenzen (473mg, 1,67mmol) và đồng(I)[^{14}C]xyanua (1850MBq, 77mg, 0,84mmol) được hòa tan trong 1-metylpyrrolidin-2-on (4mL) và được gia nhiệt trong vi sóng trong 3 giờ ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (150mL) và được rửa bằng dung dịch nước 2% sắt clorua (100mL), dung dịch nước 2% khối lượng/thể tích của natri thiosulphat (100mL) và nước muối đã bão hòa (25mL x 3). Các chất hữu cơ được cho đi qua bộ tách pha và dung môi được loại bỏ để cho sản phẩm thô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 2% EtOAc trong isoheptan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (442MBq, 37mg, 24%).

ii) (*S*)-*tert*-butyl 4-(1-amino-3-(4'-[^{14}C]-xyanobiphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylcarbamit

(*S*)-*tert*-butyl-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ylcarbamoyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylcarbamit (243mg, 0,47mmol), Pd-118 (30,6mg, 0,05mmol) và kali cacbonat (195mg, 1,41mmol) được bổ sung vào bình cầu dưới môi trường khí nitơ. 4-

bromobenzo-[^{14}C]-nitril (973 MBq, 86mg, 0,47mmol) trong ACN đã loại khí (6mL) được bổ sung vào bình cầu phản ứng, tiếp đó là nước (3mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 73 °C dưới khí nitơ trong 4 giờ và để yên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được pha loãng bằng nước (50mL) và sản phẩm được chiết vào DCM (25mL x 4). Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước muối đã bão hòa (50mL) và phần hữu cơ được cho đi qua bộ tách pha chứa magie sulphat. Các chất hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu sẫm. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong heptan để cho gom mà nó được nghiền thành bột cùng với ete/heptan để cho Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhờ (802MBq, 189mg, 82%). m/z (ES+) 395 $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^+$

iii) (S)-*tert*-butyl 4-(1-xyano-2-(4'-[^{14}C]-xyanobiphenyl-4-yl)ethylcarbamoyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylcarbamate

(S)-*tert*-butyl 4-(1-amino-3-(4'-[^{14}C]-xyanobiphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylcarbamate (802 MBq, 189mg, 0,38mmol) được hòa tan trong DCM (4mL) và được khuấy dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Chất phản ứng Burgess (137mg, 0,57mmol) được bổ sung vào và phản ứng này được khuấy trong 6,5 giờ. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 25-100% EtOAc trong heptan để tạo ra Hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (714MBq, 164mg, 90%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 1,38 (s, 9H), 1,55 - 1,77 (m, 2H), 1,84 - 2,02 (m, 1H), 3,07 - 3,25 (m, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 3,54 - 3,62 (m, 1H), 5,04 - 5,13 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,46 (s, 1H).

m/z (ES-) 475 $[\text{M}-\text{H}]^-$

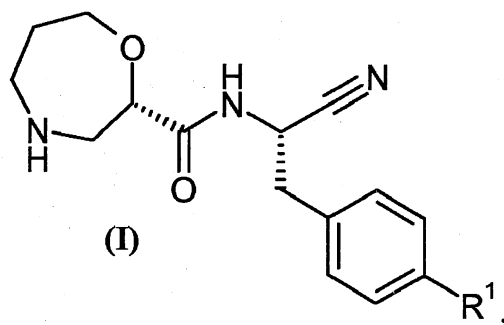
iv) (S)-4-amino-*N*-(1-xyano-2-(4'-[^{14}C]-xyanobiphenyl-4-yl)ethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide

(S)-*tert*-butyl 4-(1-xyano-2-(4'-[^{14}C]-xyanobiphenyl-4-yl)ethylcarbamoyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylcarbamate (133 MBq, 29mg, 0,06mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được gia nhiệt trước của axit formic (500 μL , 13,04mmol, 50°C) và phản ứng được gia nhiệt cùng với khuấy trong 15

phút ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh nhanh và được bổ sung vào hỗn hợp đã được làm lạnh của natri hydro cacbonat đã bão hòa (5mL) và DCM (5mL). Phần nước được rửa bằng hai phần phân ước khác của DCM (5mL) và các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước (10mL) và được làm khô trên natri sulphat. Các chất hữu cơ được loại bỏ để tạo ra dầu không màu, mà được nghiền thành bột cùng với ete để cho chất rắn màu trắng. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cột sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-2% metanol trong DCM để tạo ra Hợp chất đề mục (93MBq, 68%) mà nó được cất giữ dưới dạng dung dịch MeCN. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 1,12 (d, 1H), 1,20 (d, 1H), 1,73 (ddd, 1H), 1,89 (ddd, 1H), 3,18 - 3,25 (m, 2H), 3,45 (dt, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 3H), 5,02 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,89 (dd, 4H).
 m/z (ES $^+$): 377 [M+H] $^+$

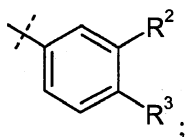
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

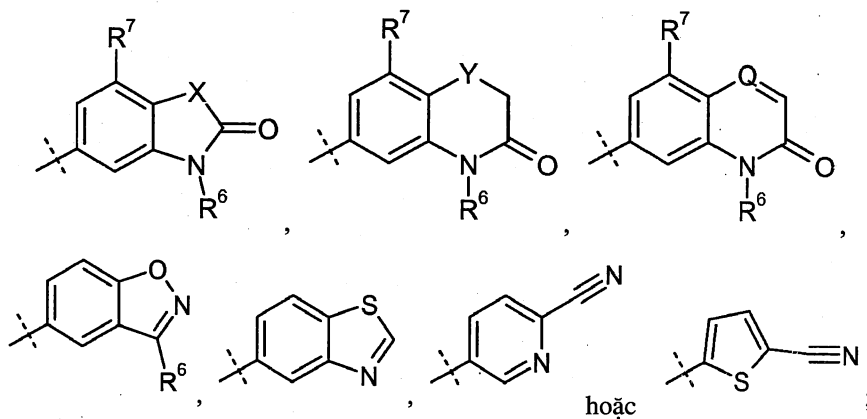
R^1 có công thức:



R^2 được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, $\text{OSO}_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$;

R^3 được chọn trong số hydro, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, CONH_2 hoặc $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhân azetidin, pyrrolidin hoặc piperidin; hoặc

R^1 được chọn trong số các nhóm có công thức:



X được chọn trong số O, S hoặc CF_2 ;

Y được chọn trong số O hoặc S;

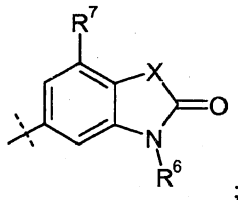
Q được chọn trong số CH hoặc N;

R^6 được chọn trong số $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử F và tùy ý bởi một phần tử thế được chọn trong số OH, $\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$, xyclopropyl, hoặc tetrahydropyran;

R^7 được chọn trong số hydro, F, Cl hoặc CH_3 ;
hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

X là O;

R^6 là C_{1-3} alkyl; và

R^7 là hydro;

hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (I) được chọn trong số:

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3,7-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

4'-[(2*S*)-2-xyano-2-[(2*S*)-1,4-oxazepan-2-ylcarbonyl]amino]etyl]biphenyl-3-yl metansulfonat;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-1,2-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

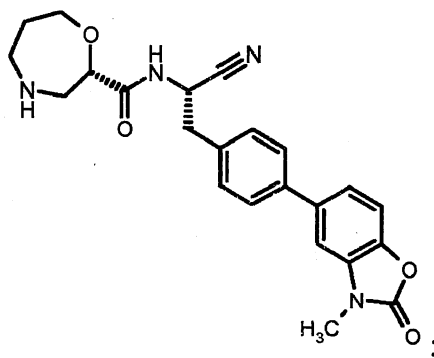
(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(3',4'-điflobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(6-xyanopyridin-3-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-etyl-7-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2,2-difloetyl)-7-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4-{3-[2-(dimetylamino)etyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl}phenyl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3,3-diflo-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(7-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-metoxetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(propan-2-yl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2-metoxetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl}etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(5-xyanothiophen-2-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-(4'-Carbamoyl-3'-flobiphenyl-4-yl)-1-xyanoetyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;

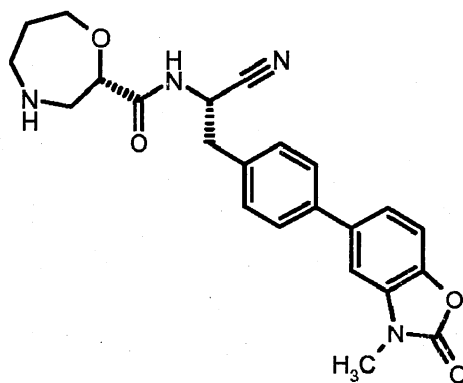
(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(1-metyl-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-7-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl} etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(7-clo-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[3-(2,2-đifloetyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl} etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-{4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]phenyl} etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4'-(metylsulfonyl)biphenyl-4-yl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4'-(azetiđin-1-ylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-flobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]-1-xyanoetyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-xyano-2-(4'-xyanobiphenyl-4-yl)etyl]-1,4-oxazepan-2-carboxamit;
 và các muối được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-xyano-2-[4-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]etyl}-1,4-oxazepan-2-carboxamit có công thức:



7. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 6 và chất phụ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

8. Tổ hợp chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 6 và một hoặc nhiều chất độc lập được chọn trong nhóm bao gồm:

- chất chủ vận thụ thể glucocorticoit không steroid;
- chất chủ vận thụ thể β_2 adrenalin chọn lọc;
- chất ức chế phosphodiesteraza;
- chất ức chế proteaza;
- glucocorticoit;
- chất kháng cholin;
- chất điều biến chức năng thụ thể chemokin; và
- chất ức chế chức năng kinaza.

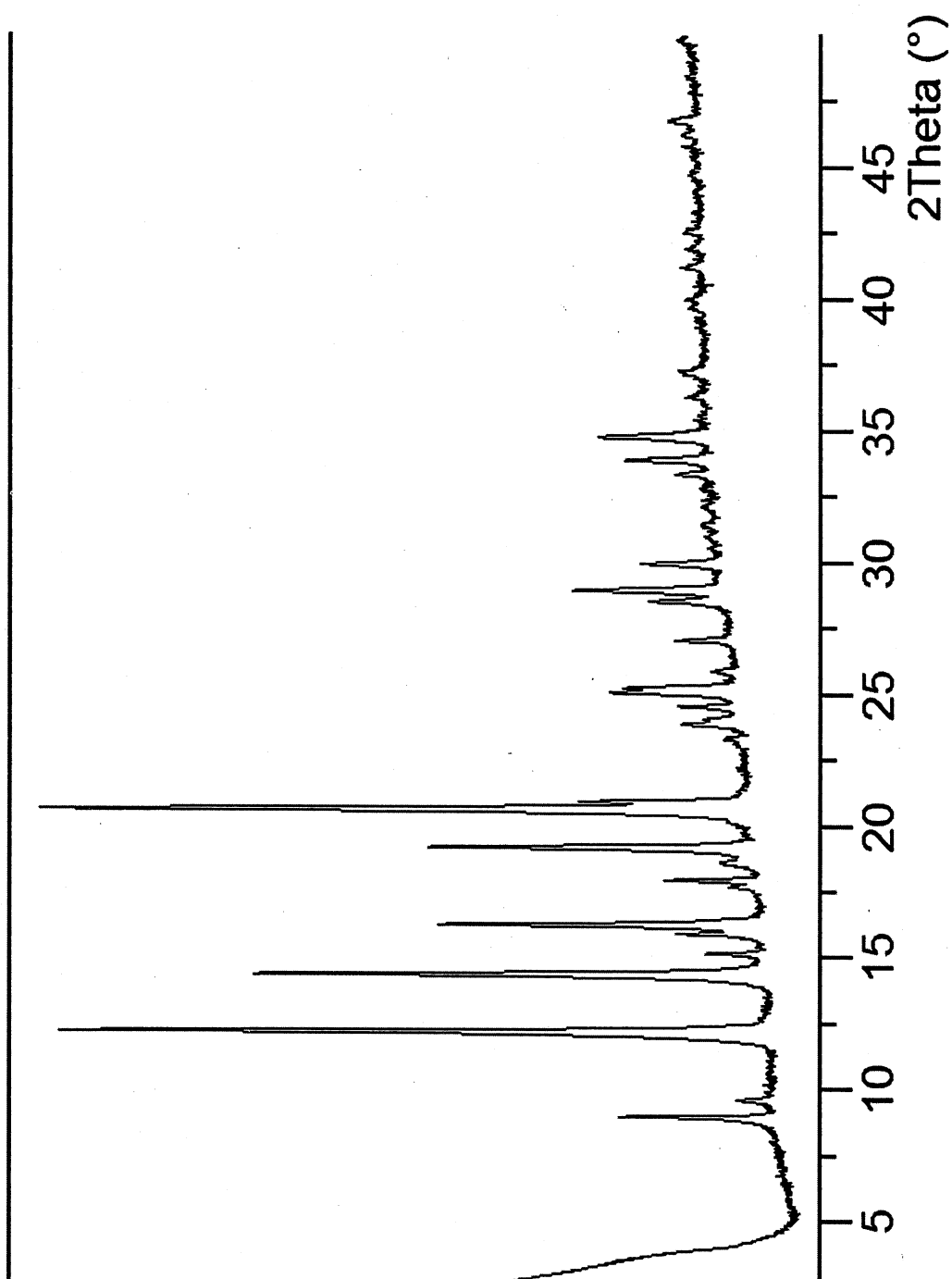


Fig.1

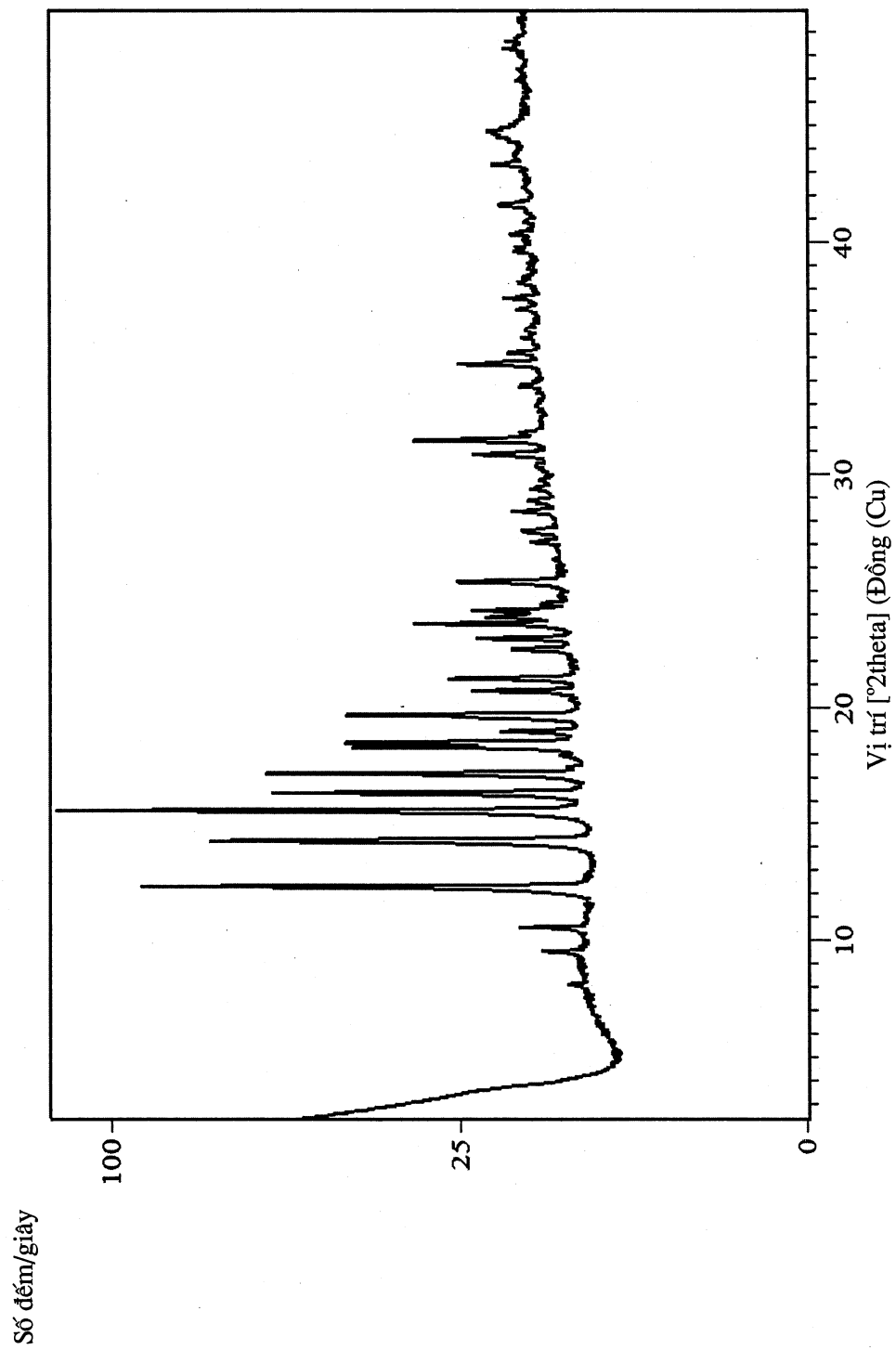


Fig.2

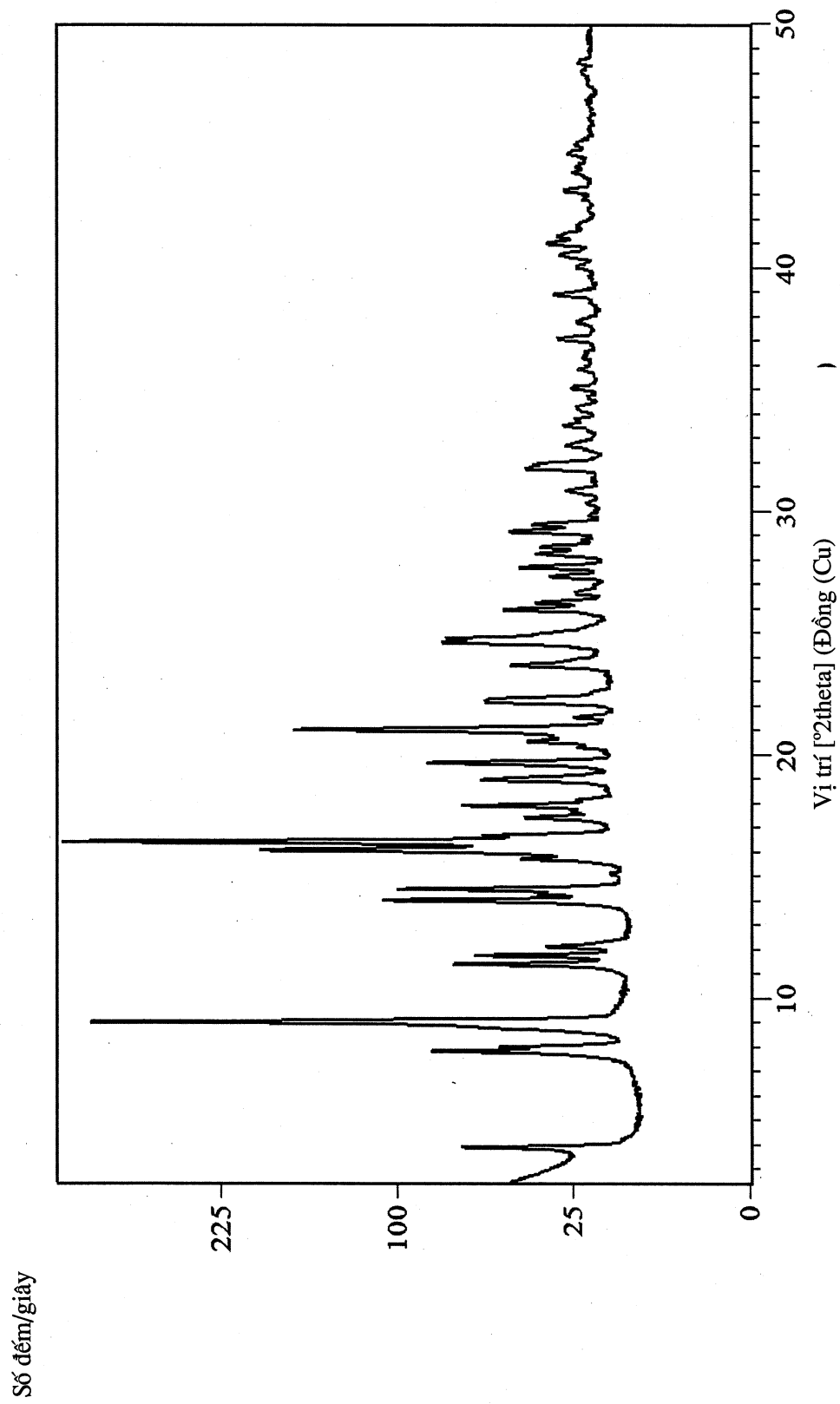


Fig.3

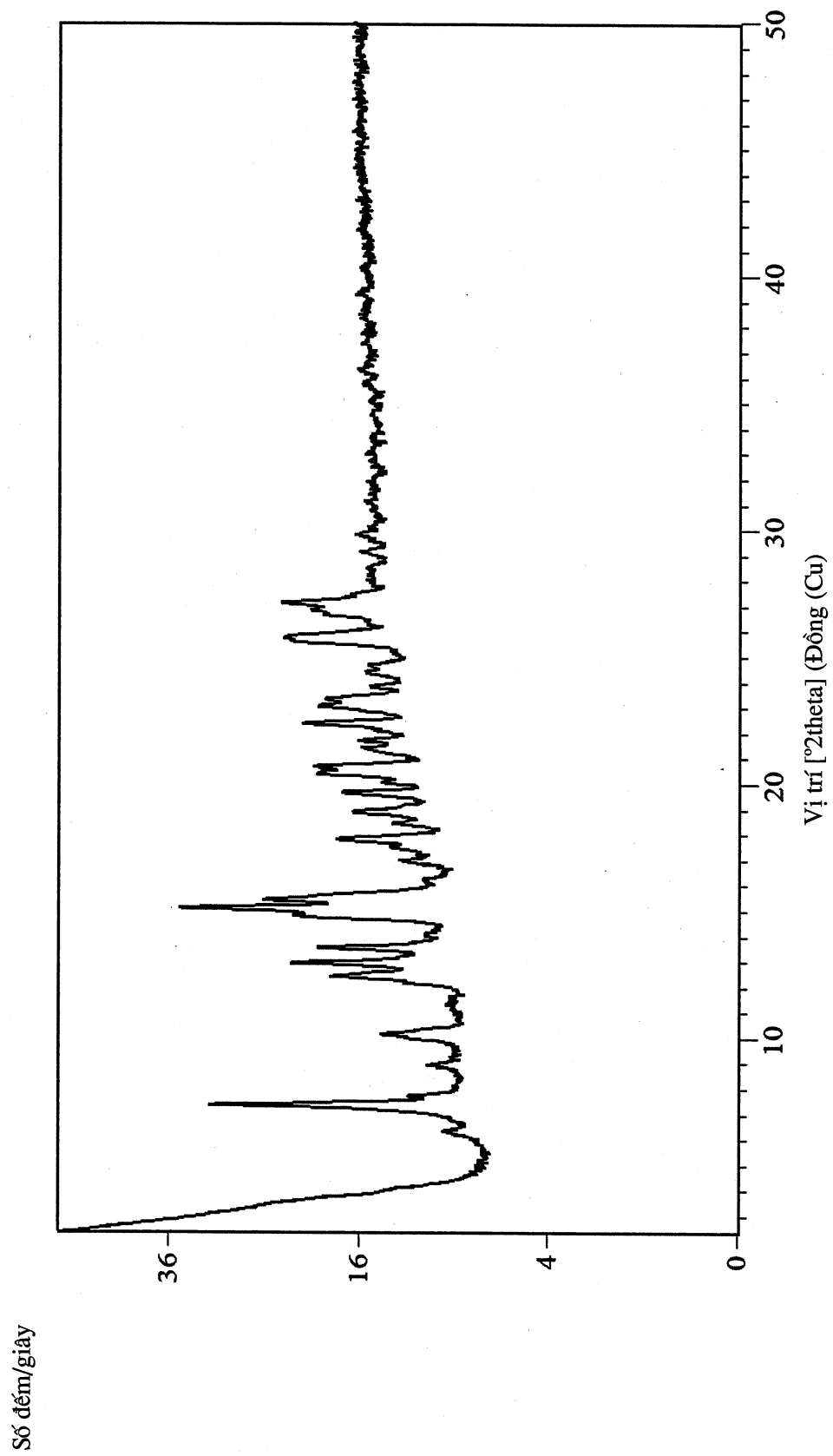


Fig.4

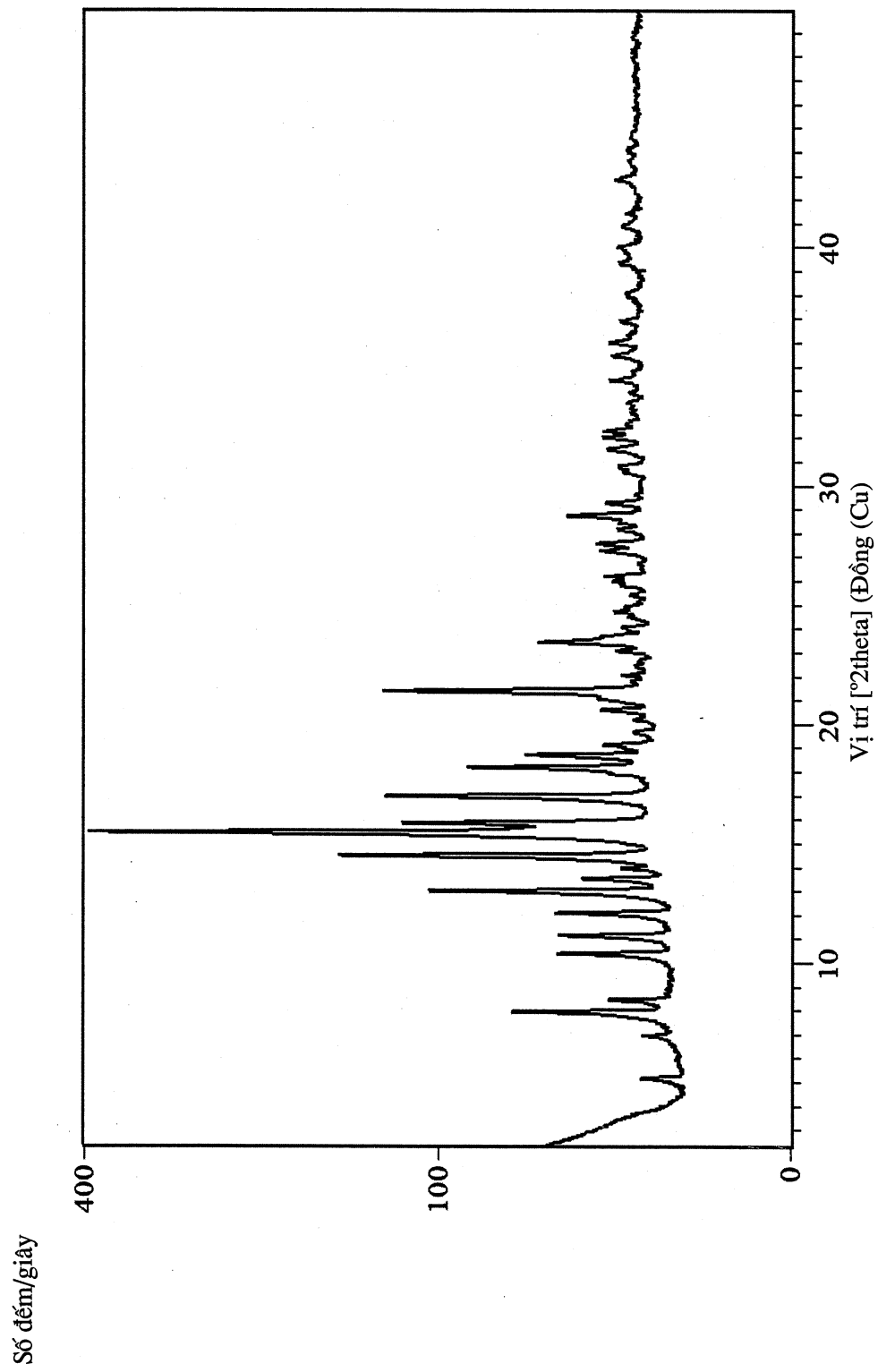


Fig.5