



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 401/04; C07D 243/18; C07F 9/38; A61K 31/55; C07D 243/26 (13) B

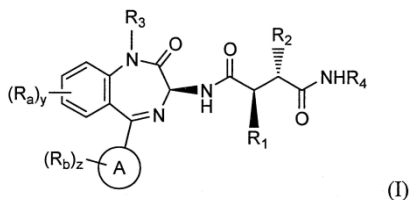


1-0023526

(21) 1-2015-00837 (22) 20/09/2013
(86) PCT/US2013/060790 20/09/2013 (87) WO2014/047372 27/03/2014
(30) 61/703,912 21/09/2012 US
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/05/2015 326A
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America
(72) GAVAI, Ashvinikumar V. (US); DELUCCA, George V. (US); O'MALLEY, Daniel (US); GILL, Patrice (CA); QUESNELLE, Claude A. (CA); FINK, Brian E. (US); ZHAO, Yufen (US); LEE, Francis Y. (HK)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT BENZODIAZEPINON ĐỀ DỪNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ NOTCH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập tới hợp chất có Công thức (I) và/hoặc các muối của chúng:



trong đó R₁ là -CH₂CH₂CF₃; R₂ là -CH₂CH₂CF₃ hoặc -CH₂CH₂CH₂CF₃; R₃ là H, -CH₃, hoặc R_x; R₄ là H hoặc R_y; nhân A là phenyl hoặc pyridinyl; và R_x, R_y, R_a, R_b, y, và z được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất như vậy để ức chế thụ thể Notch, và dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này có tác dụng trong điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn ở các vùng điều trị khác nhau, như bệnh ung thư; hoặc làm tiền dược chất của các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới hợp chất benzodiazepinon để dùng làm chất ức chế Notch. Sáng chế còn đề cập tới được phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế có tác dụng điều trị các tình trạng bệnh liên quan tới chu trình Notch, như bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hoạt động truyền tín hiệu Notch có liên quan tới nhiều quá trình tế bào, như xác định số phận tế bào, biệt hóa, tăng sinh, gây chết tế bào theo chương trình, và quá trình tạo mạch. (Bray, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7:678-689 (2006); Fortini, *Developmental Cell* 16:633-647 (2009)). Các protein Notch là các phân tử xuyên màng một lần dạng heterodime. Họ Notch bao gồm 4 thụ thể - NOTCH 1-4, được hoạt hóa khi gắn kết với các phối tử từ họ DSL (Delta tương tự 1, 3, 4 và Jagged 1 và 2).

Quá trình hoạt hóa và trưởng thành của NOTCH đòi hỏi một dãy các bước xử lý, bao gồm bước phân cắt phân giải protein được thực hiện qua trung gian gamma secretaza, một phức hợp của nhiều protein chứa Presenilin 1 hoặc Presenilin 2, nicastrin, APH1, và PEN2. Ngay khi NOTCH được phân cắt, vùng nội bào NOTCH (NOTCH intracellular domain - NICD) được giải phóng ra khỏi màng. NICD đã giải phóng sẽ di chuyển tới nhân, tại đó nó đóng vai trò làm chất hoạt hóa phiên mã tương hợp với các thành phần của họ CSL (RBPSUH, chất kìm hãm không tơ ("suppressor of hairless"), và LAG1). Các gen đích NOTCH bao gồm các thành phần của họ HES, như HES-1. HES-1 đóng vai trò làm chất kìm hãm phiên mã của các gen như HERP1 (còn được gọi là HEY2), HERP2 (còn được gọi là HEY1), và HATH1 (còn được gọi là ATOH1).

Sự hoạt hóa bất thường chu trình Notch sẽ dẫn tới việc tạo ra khối u. Quá trình hoạt hóa sự truyền tín hiệu Notch có liên quan tới sự phát sinh của nhiều khối u rắn khác nhau bao gồm buồng trứng, tụy, cũng như các khối u vú và khối u máu như ung thư bạch cầu cấp, u lympho, và u đa tủy. Vai trò của việc ức chế Notch và ích lợi của nó trong việc điều trị các khối u rắn và khối u máu khác nhau được mô tả trong

Miele, L. et al., *Current Cancer Targer Drugs*, 6:313-323 (2006); Bolos, V. et al., *Endocrine Reviews*, 28:339-363 (2007); Shih, I-M. et al., *Cancer Research*, 67:1879-1882 (2007); Yamaguchi, N. et al., *Cancer Research*, 68:1881-1888 (2008); Miele, L., *Expert Review Anti-cancer Therapy*, 8:1197-1201 (2008); Purow, B., *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 10:154-160 (2009); Nefedova, Y. et al., *Drug Resistance Updates*, 11:210-218 (2008); Dufraigne, J. et al., *Oncogene*, 27:5132-5137 (2008); và Jun, H.T. et al., *Drug Development Research*, 69:319-328 (2008).

Vẫn có nhu cầu về các hợp chất hữu ích làm chất ức chế Notch và có chuyển hóa ổn định đủ để tạo ra nồng độ dược chất hữu hiệu. Hơn nữa, còn có nhu cầu về các hợp chất hữu ích làm các chất ức chế Notch có thể được cho bệnh nhân dùng qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch.

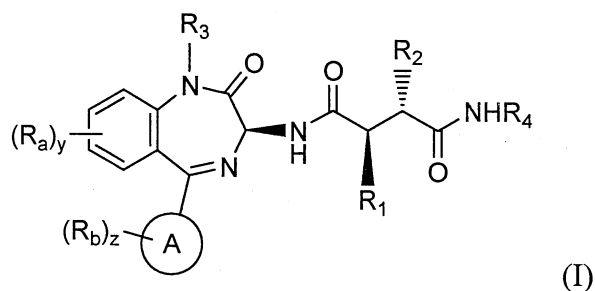
Patent Mỹ số 7,053,084 B1 bộc lộ các hợp chất succinoylamino benzodiazepin có tác dụng điều trị các rối loạn thần kinh như bệnh Alzheimer. Tài liệu này bộc lộ các hợp chất succinoylamino benzodiazepin ức chế hoạt tính gamma secretaza và quy trình xử lý protein tiền chất dạng tinh bột có liên quan tới việc tạo ra các chất lắng đọng thần kinh của protein dạng tinh bột.

Người nộp đơn đã tìm ra được các hợp chất tiềm năng có hoạt tính như các chất ức chế Notch và chuyển hóa ổn định đủ để tạo ra nồng độ dược chất hữu hiệu khi dùng theo đường trong tĩnh mạch hoặc đường miệng. Các hợp chất này là thích hợp để dùng làm dược phẩm có độ ổn định, sinh khả dụng, chỉ số điều trị, và trị số độc tính mong muốn, là các đặc tính quan trọng để có thể được dùng làm thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tạo ra hợp chất benzodiazepinon có hoạt tính và có độ ổn định khi chuyển hóa, là hữu ích để dùng làm chất ức chế chọn lọc con đường truyền tín hiệu Notch, kể cả tiền dược chất của nó.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):



và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó:

R_1 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

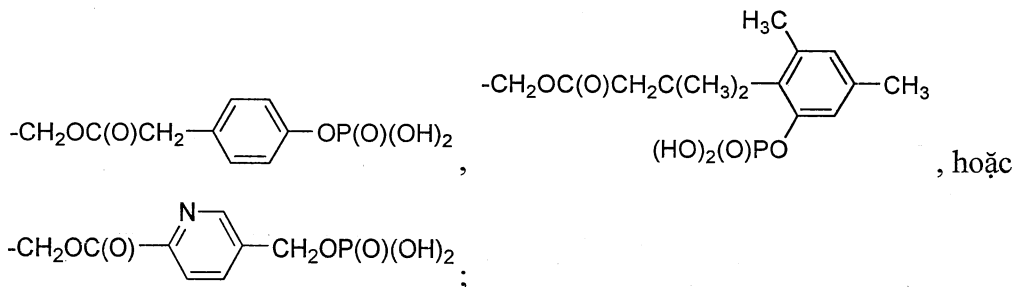
R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R_3 là H, $-\text{CH}_3$, hoặc R_x ;

R_4 là H hoặc R_y ;

R_x là: $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



R_y là: $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, hoặc

$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

mỗi R_a độc lập là Cl, C_{1-3} alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, $-\text{OCH}_3$, và/hoặc $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

mỗi R_b độc lập là F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, và/hoặc $-\text{OCH}_3$;

y bằng 0, 1, hoặc 2; và

z bằng 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện nếu nhân A là phenyl và z bằng 0, thì y bằng 1 hoặc 2 và ít nhất một R_a là

C_{1-3} alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, hoặc $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và

với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa chất mang dược dụng; và ít nhất một hợp chất có Công thức (I).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan tới hoạt tính của thụ thể Notch, phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân ít nhất một hợp chất có Công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình và các sản phẩm trung gian để tạo ra các hợp chất có Công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất có Công thức (I) để dùng trong trị liệu.

Sáng chế cũng mô tả các hợp chất có Công thức (I) để dùng trong sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

Các hợp chất có Công thức (I) và dược phẩm chứa các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa hoặc chữa trị các tình trạng bệnh liên quan đến thụ thể Notch khác nhau. Dược phẩm bao gồm các hợp chất này có tác dụng điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn ở các vùng điều trị khác nhau, như bệnh ung thư.

Các dấu hiệu này và các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ được bộc lộ tiếp trong phần mô tả dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế được minh họa bằng cách đưa ra các hình vẽ kèm theo được mô tả dưới đây.

Fig.1 là đồ thị thể hiện hiệu lực kháng khối u của hợp chất ở Ví dụ 1 kháng bệnh nguyên bào lympho cấp tính tế bào T của người TALL1. Liệu dùng được cấp qua đường miệng vào các ngày được biểu thị bằng (↑); PO, QDx10. Mỗi ký hiệu thể hiện trọng lượng khối u trung bình của nhóm gồm 8 con chuột. (●) Đối chứng; (◇) Ví dụ 1, 0,625 mg/kg/lần dùng; (■) Ví dụ 1, 1,25 mg/kg/lần dùng; (□) Ví dụ 1, 2,5 mg/kg/lần dùng; (▲) Ví dụ 1, 10 mg/kg.

Fig.2 là đồ thị thể hiện hiệu lực kháng khối u của hợp chất ở Ví dụ 1 ở ung thư biểu bì vú của người MDA-MB-157. Liệu dùng được cấp qua đường miệng vào các ngày được biểu thị bằng (↑); PO, BIDx15 (dùng 10 ngày; nghỉ 2 ngày; dùng 5 ngày). Mỗi ký hiệu thể hiện trọng lượng khối u trung bình của nhóm gồm 8 con chuột. (●) đối chứng; (◆) Ví dụ 1, 2,5 mg/kg/lần dùng, BID; (□) Ví dụ 1, 5 mg/kg/lần dùng, BID; (▲) Ví dụ 1, 7,5 mg/kg/lần dùng, BID.

Fig.3 là đồ thị thể hiện hiệu lực kháng khối u của hợp chất ở Ví dụ 1 ở ung thư biểu bì vú của người MDA-MB-157. Liệu dùng được cấp qua đường miệng vào các ngày được biểu thị bằng (↑); PO, QDx15 (dùng 10 ngày; nghỉ 2 ngày; dùng 5 ngày). Mỗi ký hiệu thể hiện trọng lượng khối u trung bình của nhóm gồm 8 con chuột. (●) đối chứng; (◇) Ví dụ 1, 5 mg/kg/lần dùng, QD; (▲) Ví dụ 1, 10 mg/kg/lần dùng, QD; (□) Ví dụ 1, 20 mg/kg/lần dùng, QD.

Fig.4 là đồ thị thể hiện hiệu lực kháng khối u của hợp chất ở Ví dụ 3 kháng bệnh nguyên bào lympho cấp tính tế bào T của người TALL1. Liệu dùng được cấp qua

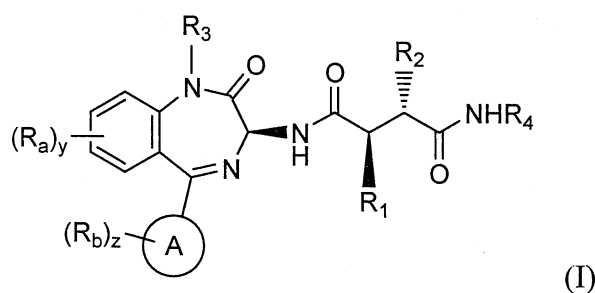
đường miệng vào các ngày được biểu thị bằng (↑); PO, QDx10. Mỗi ký hiệu thể hiện trọng lượng khối u trung bình của nhóm gồm 8 con chuột. (●) Đối chứng; (◇) Ví dụ 1, 0,625 mg/kg/lần dùng; (■) Ví dụ 1, 1,25 mg/kg/lần dùng; (□) Ví dụ 1, 2,5 mg/kg/lần dùng; (▲) Ví dụ 1, 10 mg/kg.

Fig.5 là đồ thị thể hiện hiệu lực kháng khối u của hợp chất ở Ví dụ 1 ở ung thư biểu bì vú âm tính với ba thụ thể hormon của người HCC-1599 bằng cách chuyển vị Notch 1. Liệu dùng được cấp qua đường miệng vào các ngày được biểu thị bằng (↑); PO, QDx15 (dùng 10 ngày; nghỉ 2 ngày; dùng 5 ngày). Mỗi ký hiệu thể hiện trọng lượng khối u trung bình của nhóm gồm 8 con chuột. (●) đối chứng; (◆) Ví dụ 1, 5 mg/kg/lần dùng, QD; (□) Ví dụ 1, 10 mg/kg/lần dùng, QD; (▲) Ví dụ 1, 20 mg/kg/lần dùng, QD.

Fig.6 là đồ thị thể hiện hiệu lực kháng khối u hiệp đồng bằng cách hóa trị liệu kết hợp Ví dụ 1 với paclitaxel trong ung thư biểu bì vú của người MDA-MB-468. Mỗi ký hiệu thể hiện trọng lượng khối u trung bình của nhóm gồm 8 con chuột. (●) đối chứng; (◆) Paclitaxel, 12 mg/kg/lần dùng, Q7D x 3, IV; (□) Ví dụ 1, 2,5 mg/kg/lần dùng, PO, BID x 15 (dùng 10 ngày; nghỉ 2 ngày; dùng 5 ngày); (■) Ví dụ 1, 5 mg/kg/lần dùng, PO, BID x 15 (dùng 10 ngày; nghỉ 2 ngày; dùng 5 ngày); (▲) Kết hợp Paclitaxel với Ví dụ 1, 2,5 mg/kg/lần dùng; (△) Kết hợp Paclitaxel với Ví dụ 1, 5 mg/kg/lần dùng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I):



và/hoặc ít nhất một muối của nó; trong đó:

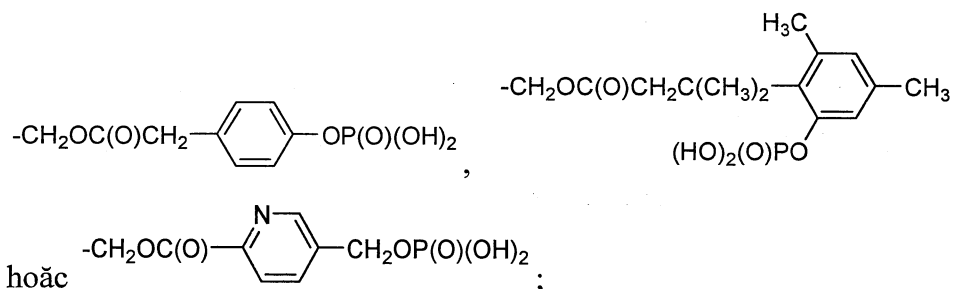
R_1 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R_3 là H, $-\text{CH}_3$, hoặc R_x ;

R_4 là H hoặc R_y ;

R_x là $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



R_y là $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, hoặc
 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

mỗi R_a độc lập là Cl, C_{1-3} alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, $-\text{OCH}_3$, và/hoặc
 $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

mỗi R_b độc lập là F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, và/hoặc $-\text{OCH}_3$;

y bằng 0, 1, hoặc 2; và

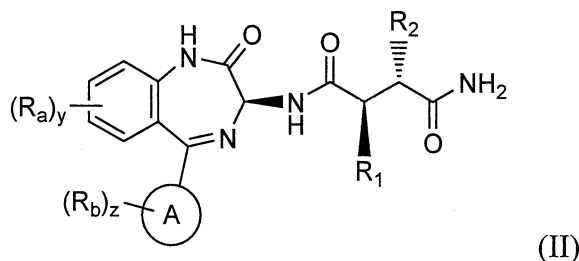
z bằng 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện nếu nhân A là phenyl và z bằng 0, thì y bằng 1 hoặc 2 và ít nhất một R_a là
 C_{1-3} alkyl, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, hoặc $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

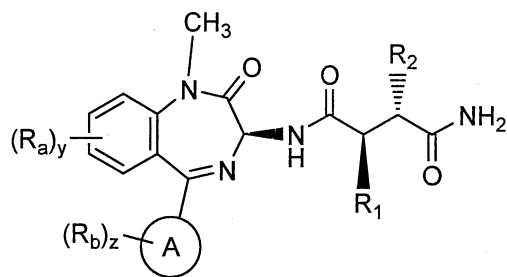
với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và

với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong đó R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$; R_4 là H; và R_1 , R_2 , nhân A, R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất có Công thức (II) trong đó R_3 là H và R_4 là H:



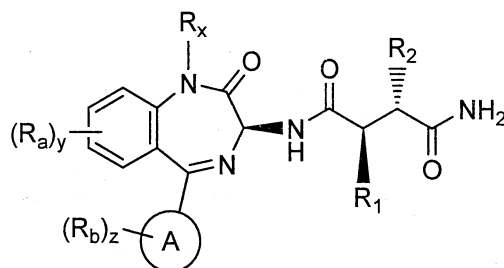
và các hợp chất có Công thức (III) trong đó R_3 là $-\text{CH}_3$ và R_4 là H:



(III).

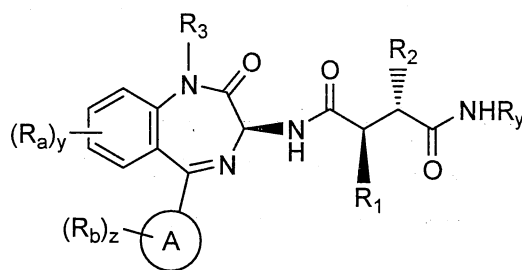
Các hợp chất có Công thức (II) và Công thức (III) là hữu ích làm chất ức chế of the con đường truyền tín hiệu Notch.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó (i) R_3 là R_x và R_4 là H; hoặc (ii) R_4 là R_y và R_3 là H hoặc $-CH_3$; và R_1 , R_2 , nhân A, R_a , R_b , R_x , R_y , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất có Công thức (IV) trong đó R_3 là R_x và R_4 là H:



(IV)

và các hợp chất có Công thức (V) trong đó R_4 là R_y và R_3 là H hoặc $-CH_3$:



(V).

Các hợp chất của phương án này là hữu ích làm tiền dược chất của các hợp chất có Công thức (II) và Công thức (III).

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (IV) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_3 là R_x và R_4 là H; và R_1 , R_2 , nhân A, R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các

các hợp chất trong đó nhân A là phenyl. Các hợp chất của phương án này là hữu ích làm tiền được chất của các hợp chất có Công thức (II) và Công thức (III).

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (V) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_4 is R_y và R_3 là H hoặc $-CH_3$; và R_1 , R_2 , R_y , nhân A, R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H và nhân A là phenyl. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là $-CH_3$ và nhân A là phenyl. Các hợp chất của phương án này là hữu ích làm tiền được chất của các hợp chất có Công thức (II) và Công thức (III).

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó nhân A là phenyl; và R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_x , R_y , R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H và z bằng 1 hoặc 2.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I), trong đó nhân A là phenyl; R_3 là H hoặc CH_3 ; R_4 là H; và R_1 , R_2 , R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H và z bằng 1 hoặc 2.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_2 là $-CH_2CH_2CF_3$ và R_1 , R_3 , R_4 , nhân A, R_x , R_y , R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó nhân A là phenyl. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó z bằng 1 hoặc 2.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_2 là $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ và R_1 , R_3 , R_4 , nhân A, R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó nhân A là phenyl. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó z bằng 1 hoặc 2.

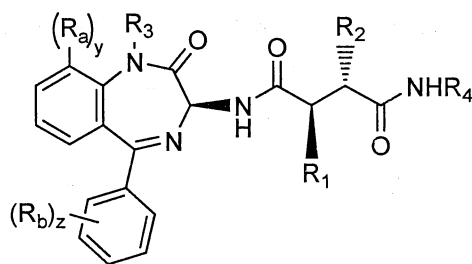
Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó nhân A là pyridinyl; và R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp

chất trong đó R_3 là H. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H và z bằng 1 hoặc 2.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$; nhân A là phenyl; R_a là C_{1-3} alkyl hoặc $-\text{CH}_2\text{OH}$; mỗi R_b độc lập là F và/hoặc Cl; y bằng 1; z bằng 1 hoặc 2; và R_1 , R_3 , và R_4 được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó y bằng 1, z bằng 1 hoặc 2, và R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , nhân A, R_a , và R_b được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó nhân A là phenyl. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó nhân A là phenyl và z bằng 1.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất muối của nó, có cấu trúc:



trong đó:

R_1 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

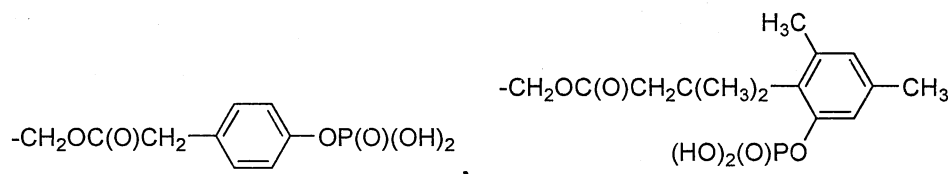
R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R_3 là H, $-\text{CH}_3$, hoặc R_x ;

R_4 là H hoặc R_y ;

R_x là: $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



hoặc $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{pyridine}-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R_y là: $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, hoặc
 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

R_a là Cl , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, $-\text{OCH}_3$, hoặc
 $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

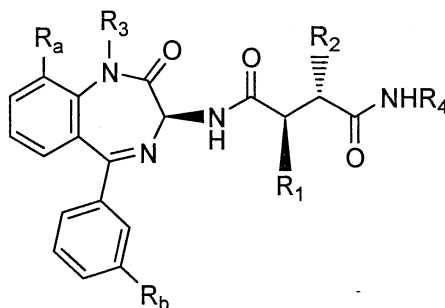
mỗi R_b độc lập là F , Cl , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, và/hoặc $-\text{OCH}_3$;

y bằng 0 hoặc 1;

z bằng 0, 1, hoặc 2;

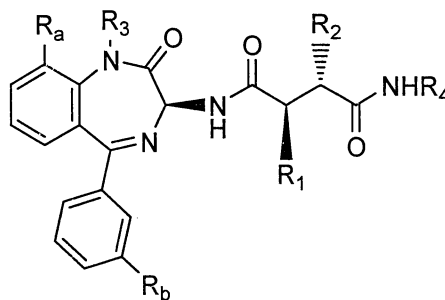
với điều kiện nếu z bằng 0, thì y bằng 1 và R_a là $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, hoặc $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó y bằng 1; và z bằng 0, 1, hoặc 2. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó y bằng 1 và z bằng 1.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất muối của nó, có cấu trúc:



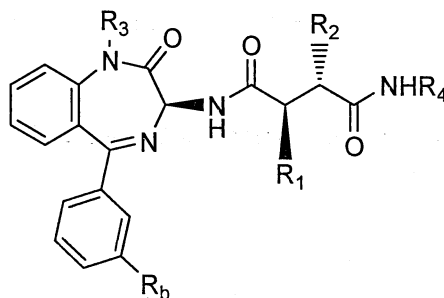
trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , và R_b được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_a là Cl , $-\text{CH}_2\text{OH}$, hoặc C_{1-3} alkyl và R_b là F , Cl , $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, hoặc $-\text{OCH}_3$. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_a là metyl và R_b là F , Cl , hoặc CF_3 .

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất muối của nó, có cấu trúc:



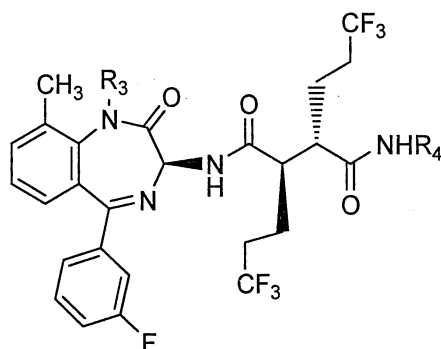
trong đó R_a là C_{1-3} alkyl; R_b là F hoặc Cl; và R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, R_a là metyl, và R_b là F hoặc Cl.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất muối của nó, có cấu trúc:



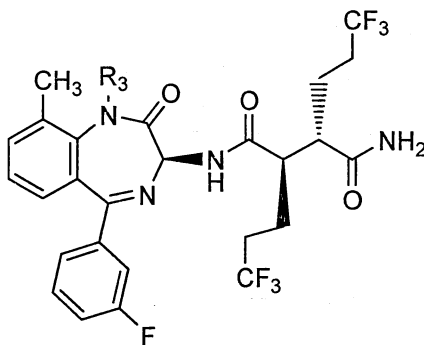
trong đó y bằng 0 và R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , và R_b được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_b là $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, hoặc $-\text{OCH}_3$. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$ và R_4 là H.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, có cấu trúc:



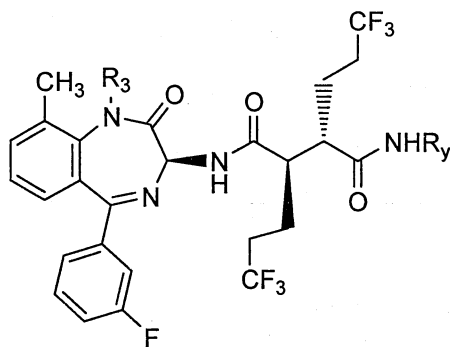
trong đó R_3 và R_4 được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$ và R_4 là H.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, có cấu trúc:



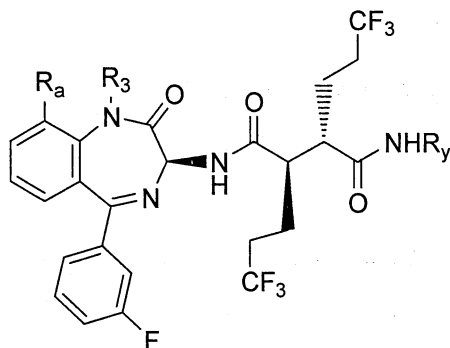
trong đó R_3 là H, $-CH_3$, hoặc R_x , trong đó R_x được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là R_x .

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, có cấu trúc:



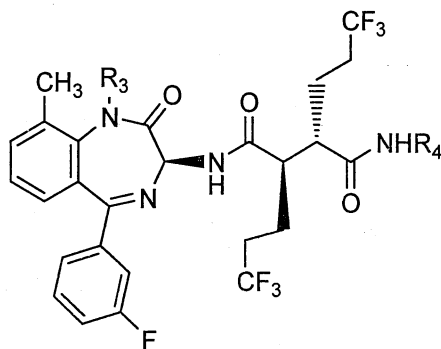
trong đó R_3 là H hoặc $-CH_3$, và R_y được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là $-CH_3$.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, có cấu trúc:



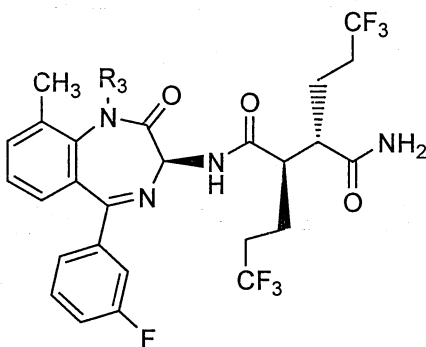
trong đó R_a là $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{OH}$; R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$, và R_y được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là $-\text{CH}_3$.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối của nó, có cấu trúc:



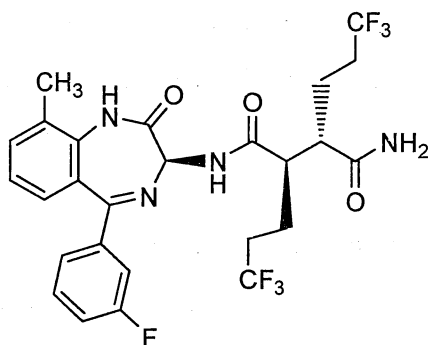
trong đó R_3 là H hoặc R_x ; R_4 là H hoặc R_y ; với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H; và trong đó R_x và R_y được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:

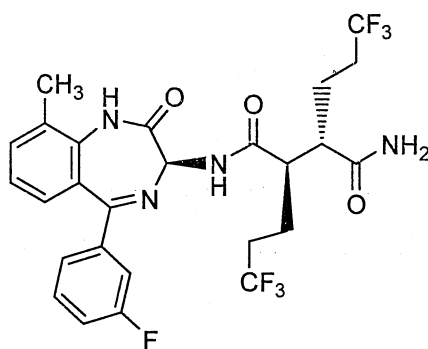


trong đó R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$.

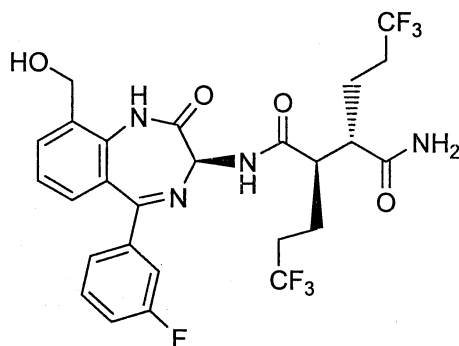
Một phương án của sáng chế đề cập tới hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:



Một phương án của sáng chế đề cập tới hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:

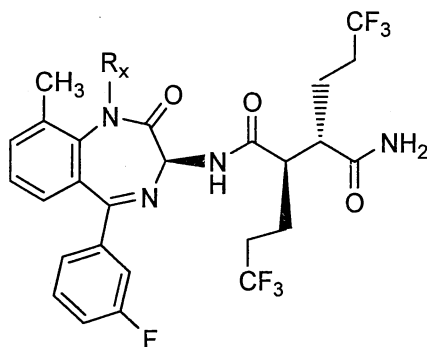


hoặc hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:



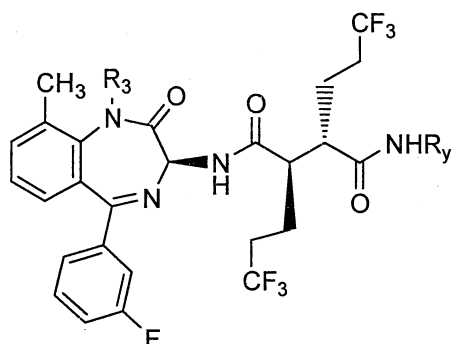
hoặc hỗn hợp bất kỳ chứa hai hợp chất này.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối của nó, có cấu trúc:



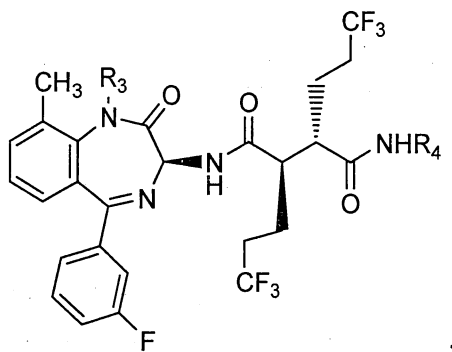
trong đó R_x được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối của nó, có cấu trúc:

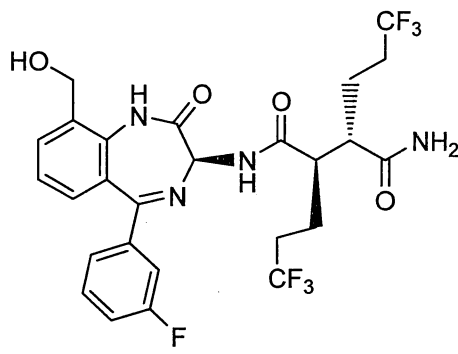


trong đó R_3 là H hoặc $-CH_3$; và R_y được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Một phương án của sáng chế đề cập tới được phẩm bao gồm: (i) ít nhất một hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:

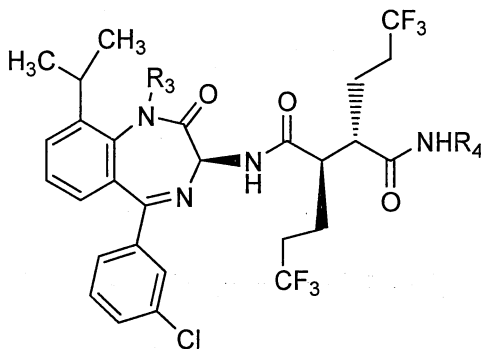


và/hoặc muối của nó; (ii) hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:



hoặc (iii) hỗn hợp chứa (i) và (ii); trong đó R_3 là H hoặc R_x ; R_4 là H hoặc R_y ; với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H; và trong đó R_x và R_y được xác định trong khía cạnh thứ nhất.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối của nó, có cấu trúc:



trong đó R_3 là H hoặc R_x ; R_4 là H hoặc R_y ; với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H; và trong đó R_x và R_y được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H hoặc $-CH_3$; và R_4 là H. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là H và R_4 là H.

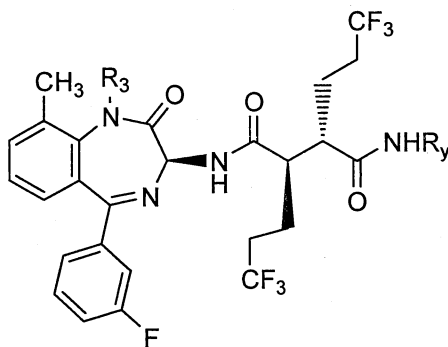
Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , nhân A, R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất và với điều kiện nếu nhân A là phenyl và z bằng 0, thì y bằng 1 hoặc 2 và ít nhất một R_a là methyl, isopropyl, $-CH_2OH$, xyclopropyl, và/hoặc $-O(xyclopropyl)$.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_3 là H; và R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b , y, và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó

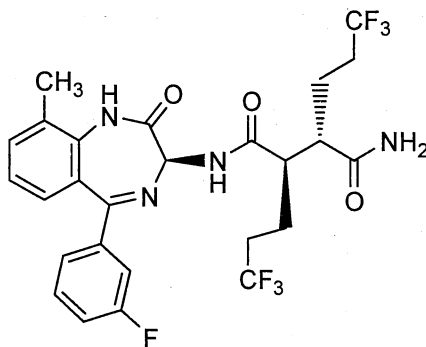
R_3 là đoteri (D) hoặc triti (T). Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_3 là $-\text{CH}_3$; và R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b , y , và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất. R_3 bao gồm metyl các nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế đồng vị với đoteri (D) và/hoặc triti (T). Trong một ví dụ của phương án này, R_3 là $-\text{CD}_3$. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , nhân A, R_a , R_b , y , và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất, với điều kiện hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó không là:



Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong đó R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$; R_4 là H; R_1 , R_2 , nhân A, R_a , R_b , y , và z được xác định trong khía cạnh thứ nhất, với điều kiện hợp chất có Công thức (I) không là:



Một phương án của sáng chế đề cập tới hợp chất có Công thức (I) được chọn từ: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-

benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (1); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (2); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (3); (2R,3S)-N-(9-clo-5-(3,4-dimetylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (4); (2R,3S)-N-(9-clo-5-(3,5-dimetylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (5); (2R,3S)-N-((3S)-9-etyl-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (6); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (7); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (8); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-9-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (9); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3,5-dimetylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (10); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-9-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (11); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropyl-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (12); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (13); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (14); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (15); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (16); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (17); (2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-(3-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit (18); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (19); (2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-(3-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-

benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (20); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(2-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (21); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (22); (2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (23); (2R,3S)-N-((3S)-9-xyklopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (24); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-xyklopropylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (25); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-metoksy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (26); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clophenyl)-9-metoksy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (27); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (28); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-9-metoksy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (29); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (30); (2R,3S)-N-((3S)-5-(2-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (31); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (32); (2R,3S)-N-((3S)-9-metoksy-2-oxo-5-(5-(triflometyl)-2-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (33); (2R,3S)-N-((3S)-5-(5-clo-2-pyridinyl)-9-metoksy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (34); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoksyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (35); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (36); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-(hydroxymetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (37); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valinat (38); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-alaninat (39); S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-

flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xystein (40); *tert*-butyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat (41); metyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat (42); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl (4-(phosphonooxy)phenyl)axetat (43); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valyl-L-valinat (44); và các muối của chúng.

Một phương án của sáng chế đề cập tới hợp chất có Công thức (I) được chọn từ: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (1); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valinat (38); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-alaninat (39); S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xystein (40); *tert*-butyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat (41); metyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat (42); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl (4-(phosphonooxy)phenyl)axetat (43); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valyl-L-valinat (44); và các muối của chúng.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong đó R₃ là H hoặc -CH₃; và R₄ là H; trong đó hợp chất có Công thức (I) có trị số

bán thải chuyển hóa ít nhất bằng 45 phút như được đo trong thử nghiệm bán thải chuyển hóa ổn định của người đã được nêu trong bản mô tả này.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong đó R_3 là H hoặc $-CH_3$; và R_4 là H; trong đó hợp chất có Công thức (I) có trị số bán thải chuyển hóa ít nhất bằng 60 phút như được đo trong thử nghiệm bán thải chuyển hóa ổn định của người đã nêu trong bản mô tả này.

Một phương án của sáng chế đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong đó R_3 là H hoặc $-CH_3$; và R_4 là H; trong đó hợp chất có Công thức (I) có trị số bán thải chuyển hóa ít nhất bằng 70 phút như được đo trong thử nghiệm bán thải chuyển hóa ổn định của người đã nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế có thể đưa ra các phương án ở các dạng cụ thể khác mà không nằm ngoài phạm vi hoặc các thuộc tính cần thiết của nó. Sáng chế này bao hàm toàn bộ các dạng kết hợp của các khía cạnh và/hoặc phương án của sáng chế đã nêu trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng phương án bất kỳ và toàn bộ các phương án theo sáng chế có thể được thực hiện kết hợp với phương án hoặc các phương án khác bất kỳ để mô tả nhiều phương án bổ sung khác. Cũng cần hiểu rằng mỗi yếu tố riêng rẽ của các phương án có nghĩa là cần được kết hợp với yếu tố bất kỳ và toàn bộ các yếu tố từ phương án bất kỳ để mô tả phương án bổ sung.

Định nghĩa

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế có thể được hiểu một cách dễ dàng hơn bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật trong khi tiếp cận phần mô tả dưới đây. Cần biết rằng để nhằm cho rõ ràng, một số dấu hiệu nhất định của sáng chế được mô tả trên đây và dưới đây trong phạm vi của các phương án riêng rẽ, cũng có thể được kết hợp để tạo ra một phương án. Trái lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được kết hợp sao cho tạo ra dạng kết hợp phụ của chúng. Nhận thấy rằng các phương án đã nêu trong bản mô tả này để minh họa hoặc được ưu tiên là chỉ nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn sáng chế này.

Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, các thuật ngữ ở dạng số ít cũng có thể bao hàm cả dạng số nhiều. Ví dụ, "một" có thể dùng để chỉ một, hoặc một hoặc nhiều.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, nguyên tử khác loại bất kỳ có hóa trị không thỏa mãn được coi là có số nguyên tử hydro đủ để thỏa mãn các hóa trị này.

Các định nghĩa đã nêu trong bản mô tả này được đưa ra trước các định nghĩa được nêu ở patent, đơn sáng chế, và/hoặc công bố đơn sáng chế bất kỳ được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Dưới đây liệt kê các định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được dùng để mô tả sáng chế. Các định nghĩa này dùng cho các thuật ngữ vì chúng được sử dụng xuyên suốt trong phần mô tả này (trừ khi có chỉ dẫn cụ thể trong các trường hợp cụ thể) một cách riêng rẽ hoặc là một phần của nhóm lớn hơn.

Trong bản mô tả này, các nhóm và phần tử thể của chúng có thể được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Các thuật ngữ "halo" và "halogen", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ F, Cl, Br, hoặc I.

Thuật ngữ "alkyl" như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ cả nhóm hydrocacbon béo bão hòa mạch nhánh lẫn mạch thẳng chứa, ví dụ, có 1 đến 12 nguyên tử cacbon, 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl (Me), ethyl (Et), propyl (ví dụ, *n*-propyl và *i*-propyl), butyl (ví dụ, *n*-butyl, *i*-butyl, sec-butyl, và *t*-butyl), và pentyl (ví dụ, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl), *n*-hexyl, 2-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 3-methylpentyl, và 4-methylpentyl. Khi các con số xuất hiện ở dạng chỉ số dưới sau ký hiệu "C", thì chỉ số dưới này xác định số nguyên tử cacbon cụ thể hơn mà nhóm cụ thể có thể chứa. Ví dụ, "C₁₋₃ alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh có một đến ba nguyên tử cacbon.

Cụm từ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều là, nằm trong phạm vi của các đánh giá y học đúng đắn, thích hợp để dùng cho việc tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể tạo ra các muối cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Trừ khi có chỉ dẫn khác, cần hiểu rằng việc đề cập tới hợp chất theo sáng chế bao gồm cả việc đề cập tới một hoặc nhiều các muối của chúng. Thuật ngữ "(các) muối" có nghĩa là muối axit và/hoặc bazơ tạo ra với axit và bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, thuật ngữ "(các) muối" có thể bao gồm ion lưỡng tính (muối

nội), ví dụ, khi hợp chất có Công thức (I) chứa cả gốc bazơ, như nhân amtrung Hoặc pyridtrung Hoặc imidazol, và gốc axit, như axit carboxylic. Các muối được dùng (*tức là*, không độc, chấp nhận sinh lý) được ưu tiên, như, ví dụ, các muối kim loại và amin chấp nhận được trong đó cation không gây ra độc tính hoặc hoạt tính sinh học đáng kể của muối. Tuy nhiên, các muối khác có thể là hữu ích, ví dụ, ở các bước tách hoặc tinh chế có thể được dùng trong khi điều chế, và từ đó, dự định rằng là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các muối của các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với lượng axit hoặc bazơ, như đương lượng, trong môi trường như môi trường trong đó muối kết tủa hoặc trong môi trường nước sau đó được đông khô.

Các muối bazơ minh họa bao gồm các axetat (như các muối được tạo ra với axit axetic hoặc axit trihaloaxetic, ví dụ, axit trifloaxetic), adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanpropionat, điglucolat, đodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua (được tạo ra với axit clohydric), hydrobromua (được tạo ra với hydro bromua), hydroiodua, maleat (được tạo ra với axit maleic), 2-hydroxyetansulfonat, lactat, metansulfonat (được tạo ra với axit metanesulfonic), 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, salixylat, suxinat, sulfat (như các muối được tạo ra với axit sulfuric), sulfonat (như các muối nêu trong bản mô tả này), tartrat, thioxyanat, toluensulfonat như tosylat, undecanoat và các muối tương tự.

Các muối bazơ minh họa bao gồm các muối amoni, muối kim loại kiềm như các muối natri, lithi, và kali; muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và magie; các muối bari, kẽm và nhôm; các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, amtrung Hữu cơ) như trialkylamin như trietylamin, procain, dibenzylamin, N-benzyl- β -phenetylamin, 1-ephenamin, N,N'-dibenzyletylen-diamin, dehydroabietylamin, N-etylpiperidin, benzylamin, đixyclohexylamtrung Hoặc các amin và các muối được dùng tương tự với các axit amin như arginin, lysin và các axit amin tương tự. Nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn với các chất như alkyl halogenua bậc thấp (ví dụ, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, đimetyl, dietyl, đibutyl, và điamyl sulfat), các halogenua mạch dài (ví dụ, đexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất

khác. Các muối được ưu tiên bao gồm các muối monohydroclorua, hydrosulfat, metansulfonat, phosphat hoặc nitrat.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được tạo ra ở dạng rắn vô định hình hoặc rắn kết tinh. Quá trình đông khô có thể được dùng để tạo ra các hợp chất có Công thức (I) ở dạng rắn.

Hơn nữa, cần hiểu rằng các solvat (ví dụ, hydrat) của các hợp chất có Công thức (I) cùng nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "solvat" có nghĩa là việc liên kết vật lý của hợp chất có Công thức (I) với một hoặc nhiều phân tử dung môi, ở dạng hữu cơ hoặc vô cơ. Liên kết vật lý này bao gồm gắn kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat có thể có khả năng tách, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể của tinh thể rắn. "Solvat" bao hàm cả các solvat pha dung dịch và dễ tách. Các solvat minh họa bao gồm các solvat hydrat, etanolat, metanolat, isopropanolat, axetonitril và các solvat etyl axetat. Các phương pháp solvat hóa là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Hợp chất bất kỳ có thể được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hoạt chất sinh học (tức là, hợp chất có Công thức (I)) là tiền dược chất nằm trong phạm vi và ý tưởng của sáng chế. Các hợp chất có Công thức (I) trong đó R_3 là R_x hoặc R_4 là R_y là hữu ích làm tiền dược chất của các hợp chất có Công thức (I) trong đó R_3 là H hoặc $-CH_3$ và R_4 là H.

Các dạng khác nhau của tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong:

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); và
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrugs Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Ngoài ra, sau khi điều chế, các hợp chất có Công thức (I) có thể được tách và tinh chế để thu được dược phẩm chứa lượng tính theo khối lượng bằng hoặc lớn hơn 99% hợp chất có Công thức (I) ("hầu như tinh khiết"), sau đó được sử dụng hoặc được

tạo ra như đã nêu trong bản mô tả này. Các hợp chất có Công thức (I) "hầu như tinh khiết" như vậy cũng được dự định trong bản mô tả này như một phần của sáng chế.

"Hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất đủ mạnh để có thể tách thành dạng có độ tinh khiết thích hợp ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và tạo ra trong chất có tác dụng điều trị hữu hiệu. Nhận thấy rằng sáng chế bao gồm cả các hợp chất ổn định.

"Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" được dự định là bao gồm lượng hợp chất theo sáng chế riêng lẻ hoặc lượng của dạng kết hợp các hợp chất theo sáng chế hoặc lượng hợp chất theo sáng chế kết hợp với các thành phần có hoạt tính khác hữu hiệu để đóng vai trò làm chất ức chế với thụ thể NOTCH, hoặc đủ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh tăng sinh như bệnh ung thư.

Như được dùng trong bản mô tả này, "điều trị" hoặc "việc điều trị" bao hàm việc điều trị tình trạng bệnh ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, và bao gồm: (a) phòng ngừa tình trạng bệnh xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể, khi các động vật có vú như vậy có xu hướng mắc tình trạng bệnh này nhưng chưa được chẩn đoán là bị mắc bệnh; (b) ức chế tình trạng bệnh, tức là kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (c) thuyên giảm tình trạng bệnh, tức là làm giảm tình trạng bệnh.

Các hợp chất theo sáng chế được dự định bao gồm toàn bộ các chất đồng vị của nguyên tử có mặt trong các hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Bằng cách ví dụ chung nhưng không bị giới hạn ở, các chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri (D) và triti (T). Các chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Các hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng các quy trình tương đương với các quy trình đã nêu trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất không đánh dấu đã dùng theo cách khác.

Các hợp chất có Công thức (I) và/hoặc các muối của chúng có thể được dùng bằng cách bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh lý cần điều trị, có thể phụ thuộc vào nhu cầu điều trị và lượng đặc hiệu vị trí của hợp chất có Công thức (I) cần phân phối.

Cũng nằm trong sáng chế này, loại dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối của nó; và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc các chất pha loãng và/hoặc chất hỗ trợ (trong bản mô tả này gọi chung là nguyên liệu "mang") được dùng,

không độc, và, nếu muốn, các thành phần có hoạt tính khác. Các hợp chất có Công thức (I) có thể được dùng bằng đường thích hợp bất kỳ, tốt hơn là ở dạng dược phẩm được điều chỉnh để phù hợp với đường dùng như vậy, và với liều hữu hiệu cần điều trị. Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ, được dùng qua đường miệng, niêm mạc, hoặc ngoài tiêu hóa bao gồm trong mạch, trong tĩnh mạch, trong bụng, dưới da, trong cơ, và trong xương ức ở dạng chế phẩm liều đơn vị chứa chất mang được dụng, chất bổ trợ, và chất dẫn thuốc thông thường. Ví dụ, chất mang được dụng có thể chứa hỗn hợp chứa manitol hoặc lactoza và xenluloza vi tinh thể. Hỗn hợp có thể có thể chứa các thành phần khác như chất bôi trơn, *ví dụ*, magie stearat và chất phân rã như crospondon. Hỗn hợp chất mang có thể được nạp vào viên nang gelat trong Hoặc được nén thành viên nén. Dược phẩm có thể được dùng ở dạng liều dùng qua đường miệng hoặc tiêm truyền, chẳng hạn.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, viên nang lỏng, huyền phù, hoặc dạng lỏng. Tốt hơn, nếu dược phẩm được bào chế ở dạng liều đơn vị chứa lượng hoạt chất cụ thể. Ví dụ, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén hoặc viên nang bao gồm lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 500 mg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 150 mg. Liều hàng ngày thích hợp cho người hoặc động vật có vú khác có thể thay đổi trong khoảng rộng phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và các yếu tố khác, nhưng có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường.

Dược phẩm bất kỳ trong bản mô tả này có thể, ví dụ, được phân phối qua đường miệng thông qua các chế phẩm thích hợp và chấp nhận dùng được qua đường miệng bất kỳ. Các chế phẩm dùng qua đường miệng minh họa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, viên nén, viên hình thoi, viên ngậm, huyền phù nước và dầu, bột dễ phân tán hoặc hạt, nhũ tương, viên nang cứng và mềm, viên nang lỏng, sirô, và cốm ngọt. Dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo các phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật để sản xuất dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng. Để tạo ra các chế phẩm chấp nhận được trong dược phẩm, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, chất làm dịu, chất chống oxy hoá, và chất bảo quản.

Viên nén có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách phối trộn ít nhất một hợp chất có Công thức (I) với ít nhất một tá dược được dụng không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Ví dụ về các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất pha loãng trơn, như, ví dụ, canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat, và natri phosphat; chất tạo hạt và phân rã, như, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza, tinh bột ngũ cốc, và axit alginic; chất gắn kết, như, ví dụ, tinh bột, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon, và acaxia; và chất bôi trơn, như, ví dụ, magie stearat, axit stearic, và bột talc. Ngoài ra, viên nén có thể không được bao, hoặc được bao bằng kỹ thuật đã biết để che giấu mùi vị khó chịu của thuốc có mùi vị không dễ chịu, hoặc làm chậm quá trình phân hủy và hấp thu hoạt chất ở đường dạ dày ruột từ đó vẫn giữ được tác dụng của hoạt chất trong thời gian dài. Nguyên liệu che giấu mùi vị tan trong nước minh họa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl-metyl-xenluloza và hydroxypropyl-xenluloza. Nguyên liệu làm chậm thời gian minh họa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl xenluloza và xenluloza axetat butyrat.

Viên nang gelatin cứng có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có Công thức (I) với ít nhất một chất pha loãng rắn trơn, như, ví dụ, canxi cacbonat; canxi phosphat; và kaolan.

Viên nang gelatin mềm có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có Công thức (I) với ít nhất một chất mang tan trong nước, như, ví dụ, polyetylen glycol; và ít nhất một môi trường dầu, như, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin lỏng, và dầu oliu.

Huyền phù nước có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách phối trộn ít nhất một hợp chất có Công thức (I) với ít nhất một tá dược thích hợp để sản xuất huyền phù nước. Ví dụ về các tá dược thích hợp để sản xuất huyền phù nước, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất tạo huyền phù, như, ví dụ, natri carboxymetyl-xenluloza, metyl-xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, axit alginic, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacan, và gôm acaxia; chất phân tán và thấm ẩm, như, ví dụ, phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin; các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, như, ví dụ, polyoxyetylen stearat; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các rượu béo mạch dài, như, ví dụ heptadecaetylen-oxyxetanol; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol, như, ví dụ, polyoxyetylen sorbitol monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, như, ví dụ,

polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù nước cũng có thể chứa ít nhất một chất bảo quản, như, ví dụ, etyl và n-propyl p-hydroxybenzoat; ít nhất một chất màu; ít nhất một chất tạo hương; và/hoặc ít nhất một chất làm ngọt, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, sucroza, saccharin và aspartam.

Các huyền phù dầu có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách tạo huyền phù ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong dầu thực vật, như, ví dụ, dầu lạc; dầu oliu; dầu hạt vừng; và dầu dừa; hoặc trong dầu khoáng, như, ví dụ, parafin lỏng. Huyền phù dầu cũng có thể chứa ít nhất một chất làm đặc, như, ví dụ, sáp ong; parafin cứng; và rượu xetylic. Để tạo ra huyền phù dầu chấp nhận được, ít nhất một trong số các chất làm ngọt đã nêu trên, và/hoặc ít nhất một chất tạo hương có thể được bổ sung vào huyền phù dầu này. Huyền phù dầu còn có thể chứa ít nhất một chất bảo quản, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất chống oxy hóa, như, ví dụ, hydroxylanisol được butyl hóa, và alpha-tocopherol.

Bột và hạt dễ phân tán có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách phối trộn ít nhất một hợp chất có Công thức (I) với ít nhất một chất phân tán và/hoặc chất thấm ẩm; ít nhất một chất tạo huyền phù; và/hoặc ít nhất một chất bảo quản. Các chất phân tán, chất thấm ẩm, và chất tạo huyền phù thích hợp là như được nêu trên. Ví dụ về chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất chống oxy hóa, *ví dụ*, axit ascorbic. Ngoài ra, bột và hạt dễ phân tán cũng có thể chứa ít nhất một tá dược, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất làm ngọt; chất tạo hương; và chất tạo màu.

Nhũ tương chứa ít nhất một hợp chất có Công thức (I) có thể, ví dụ, được bào chế ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu của nhũ tương này bao gồm các hợp chất có Công thức (I) có thể được cấu thành từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Pha dầu có thể được tạo ra bằng cách, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dầu thực vật, như, ví dụ, dầu oliu và dầu lạc; dầu khoáng, như, ví dụ, parafin lỏng; và hỗn hợp của chúng. Trong khi pha này có thể chỉ bao gồm chất tạo nhũ tương, thì nó có thể bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất một chất tạo nhũ tương chứa chất béo hoặc dầu hoặc chứa cả chất béo lẫn dầu. chất tạo nhũ tương thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, phosphatit có trong tự nhiên, *ví dụ*, lexitin của đậu tương; các este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, như, ví dụ, sorbitan monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của este một phần với etylen oxit, như, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Tốt hơn, nếu chất tạo nhũ tương ưa nước được bao gồm cùng với

chất tạo nhũ tương ưa béo đóng vai trò làm chất ổn định. Cũng tốt hơn nếu nó bao gồm cả dầu và chất béo. Đồng thời, chất tạo nhũ tương có hoặc không có chất ổn định tạo nên được gọi là sáp nhũ hóa, và sáp cùng với dầu và chất béo tạo nên được gọi là nền dầu nhũ hóa tạo ra pha phân tán dầu của chế phẩm kem bôi. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản, và/hoặc chất chống oxy hoá. chất tạo nhũ tương và chất ổn định nhũ tương thích hợp để dùng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween 60, Span 80, rượu xetostearylic, rượu myristylic, glyxeryl monostearat, natri lauryl sulfat, glyxeryl distearat riêng lẻ hoặc kết hợp với sáp, hoặc các nguyên liệu khác là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể, ví dụ, cũng được phân phối trong tĩnh mạch, dưới da, và/hoặc trong cơ thông qua dạng tiêm được thích hợp và được dùng. Dạng dùng để tiêm minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dung dịch nước vô trùng bao gồm chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được, như, ví dụ, nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương; vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng; và huyền phù nước hoặc nhờn.

Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù dùng để tiêm vô trùng đẳng trương nước hoặc không phải nước. Các dung dịch và huyền phù này có thể được bào chế từ bột vô trùng hoặc hạt bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng đã nêu để dùng trong các chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc bằng cách sử dụng chất phân tán và thẩm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp khác. Các hợp chất có thể được hòa tan trong nước, polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, dầu ngũ cốc, dầu hạt bông, dầu đậu phộng, dầu hạt vừng, rượu benzylic, natri clorua, gôm tragacan, và/hoặc các dung dịch đệm khác nhau. Các chất bổ trợ và đường dùng khác là đã biết và phổ biến trong lĩnh vực dược phẩm. Hoạt chất cũng có thể được dùng bằng cách tiêm do được phẩm với các chất mang thích hợp bao gồm dung dịch nước muối, dextroza, hoặc nước, hoặc với xyclodextrin (*tức là*, CAPTISOL®), hòa tan đồng dung môi (*tức là*, propylen glycol) hoặc hòa tan mixen (*tức là*, Tween 80).

Chế phẩm dùng để tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù dùng để tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được không độc, dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được, chúng có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu ổn định, vô trùng

thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu cố định dễ chịu bất kỳ có thể được dùng, bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, nhận thấy rằng các axit béo như axit oleic được sử dụng trong chế phẩm dùng để tiêm.

Vi nhũ tương dầu trong nước dùng để tiêm vô trùng có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách 1) hòa tan ít nhất một hợp chất có Công thức (I) trong pha dầu, như, ví dụ, hỗn hợp chứa dầu đậu tương và lexitin; 2) kết hợp hợp chất có Công thức (I) chứa pha dầu với hỗn hợp chứa nước và glyxerol; và 3) xử lý dạng kết hợp này để tạo ra vi nhũ tương.

Huyền phù nước hoặc nhũ vô trùng có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, dung dịch hoặc huyền phù nước vô trùng có thể được bào chế với chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được dùng ngoài đường tiêu hóa, không độc, như, ví dụ, 1,3-butan diol; và huyền phù nhũ vô trùng có thể được bào chế với dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù vô trùng chấp nhận được không độc, như, ví dụ, dầu ổn định vô trùng, ví dụ, tổng hợp mono- hoặc diglyxerit; và axit béo, như, ví dụ, axit oleic.

Chất mang được dùng, chất hỗ trợ, và chất dẫn thuốc có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, alumin, nhôm stearat, lexitin, hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery systems - SEDDS) như d-alpha-tocopherol polyetylglycol 1000 suxinat, chất hoạt động bề mặt sử dụng trong dạng liều dược phẩm như Tweens, dầu thầu dầu được polyetoxylat như chất hoạt động bề mặt CREMOPHOR® (BASF), hoặc chất kết dính phân phối polyme tương tự khác, protetrong huyết thanh, như albumin trong huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần chứa axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic đioxit dính, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lỏng cừu. Các cyclodextrin như alpha-, beta-, và gamma-cyclodextrin, hoặc dẫn xuất được cải biến hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl-cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất hòa tan khác cũng có thể được sử dụng theo cách có lợi để làm tăng mức độ phân phối các hợp chất có công thức đã nêu trong bản mô tả này.

Các dược chất theo sáng chế này có thể được xử lý theo các phương pháp bào chế thông thường để tạo ra các thuốc dùng cho bệnh nhân, bao gồm người và các động vật có vú khác. Dược phẩm có thể được dùng cho thao tác thông thường trong lĩnh vực dược phẩm như vô trùng và/hoặc có thể chứa chất bổ trợ thông thường, như chất bảo quản, chất ổn định, chất thẩm ẩm, chất tạo nhũ tương, chất đệm v.v.. Viên nén và viên thuốc có thể được bào chế theo cách khác bằng cách bao tan trong ruột. Các dược phẩm như vậy cũng có thể bao gồm chất bổ trợ, như chất thẩm ẩm, chất làm ngọt, chất tạo hương, và chất tạo hương thơm.

Lượng của các hợp chất đã dùng và phác đồ liều để điều trị các tình trạng bệnh lý với các hợp chất và/hoặc chế phẩm the sáng chế này phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi tác, thể trọng, giới tính, tình trạng dùng thuốc của đối tượng, loại bệnh, mức độ trầm trọng của bệnh, đường dùng và tần suất dùng, và hợp chất cụ thể đã dùng. Do đó, phác đồ liều có thể thay đổi trong khoảng rộng, nhưng có thể được xác định thông thường bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn. Liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 50 mg/kg thể trọng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg thể trọng, có thể là thích hợp. Liều hàng ngày có thể được dùng là một đến bốn liều trong một ngày.

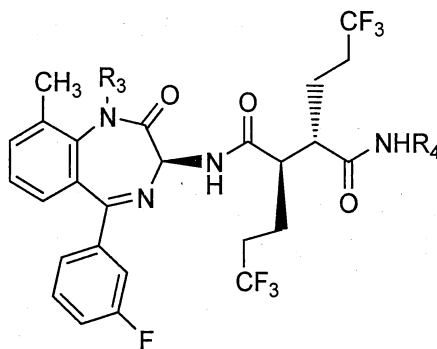
Nhằm mục đích điều trị, các hoạt chất theo sáng chế này thường được kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ trợ thích hợp để dùng theo đường nhất định. Nếu dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được phối trộn với lactoza, sucroza, tinh bột, xenluloza este của axit kiềm, xenluloza alkyl este, bột talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, natri và các muối canxi của axit phosphoric và sulfuric, gelatin, gồm acaxia, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, và/hoặc rượu polyvinyllic, và sau đó được nén hoặc tạo nang để dùng thuận tiện. Các viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa chế phẩm kiểm soát giải phóng như có thể được tạo ra ở thể phân tán chứa hoạt chất ở hydroxypropylmetyl xenluloza.

Dược phẩm theo sáng chế này bao gồm ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, và tùy ý chất khác được chọn từ chất mang, chất bổ trợ, và chất dẫn thuốc được dụng bất kỳ. Chế phẩm khác theo sáng chế này bao gồm hợp chất có công thức (I) đã nêu trong bản mô tả này, hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang, chất bổ trợ, hoặc chất dẫn thuốc được dụng.

Tính hữu ích

Các hợp chất có Công thức (I) có tác dụng điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư phụ thuộc vào quá trình hoạt hóa Notch. Quá trình hoạt hóa Notch có liên quan tới sự phát sinh các khối u rắn khác nhau bao gồm ung thư buồng trứng, tụy, cũng như ung thư vú và khối u máu như ung thư bạch cầu cấp, u lympho và u đa tủy.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị hợp chất có Công thức (I) và/hoặc muối của nó. Phương pháp của phương án này có thể được sử dụng để điều trị nhiều bệnh ung thư khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư mật, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, sarcoma xương, sarcoma cơ vân, mô bào sợi ác tính u (MFH), sarcoma xơ, ung thư não/khối u astrocytic, u nguyên bào thần kinh, khối u ác tính, bệnh nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL) và u trung biểu mô. Ví dụ, phương pháp của phương án này được sử dụng để điều trị ung thư vú, ung thư ruột kết, hoặc ung thư tụy. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Phương pháp của phương án này bao gồm bước dùng hợp chất có cấu trúc:



và/hoặc ít nhất một muối của nó. Các đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này là ung thư ruột kết. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị

bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này là ung thư vú âm tính với ba thụ thể hormon. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này có sự chuyển vị ít nhất một thụ thể Notch. Ví dụ, ung thư biểu bì vú âm tính với ba thụ thể hormon của người HCC-1599 có sự chuyển vị Notch 1.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này là ung thư phổi tế bào không nhỏ. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này là ung thư tụy. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này là ung thư buồng trứng. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các

đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó bệnh ung thư này là khối u ác tính. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các đường dùng theo phương án này bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư. Tốt hơn, nếu theo phương án này, bệnh ung thư cần điều trị bao gồm một hoặc nhiều ung thư ruột, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư mật, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, sarcoma xương, sarcoma cơ vân, ác tính u mô bào sợi (MFH), sarcoma xơ, ung thư não/khối u astrocytic, u nguyên bào thần kinh, khối u ác tính, Bệnh nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), và u trung biểu mô. Các thuốc thích hợp theo phương án này bao gồm các thuốc để dùng ngoài đường tiêu hóa, như, ví dụ, các dung dịch và huyền phù và các thuốc để dùng qua đường miệng, như, ví dụ, viên nén, viên nang, dung dịch, và huyền phù.

Một phương án đề cập tới ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó, để dùng trong điều trị bệnh ung thư. Theo phương án này, bệnh ung thư cần điều trị bao gồm một hoặc nhiều ung thư ruột, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư mật, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, sarcoma xương, sarcoma cơ vân, ác tính u mô bào sợi (MFH), sarcoma xơ, ung thư não/khối u astrocytic, u nguyên bào thần kinh, khối u ác tính, bệnh nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), và u trung biểu mô.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú trong đó bệnh ung thư phụ thuộc vào quá trình hoạt hóa Notch, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất

một muối của nó. Phương pháp của phương án này có thể được sử dụng để điều trị nhiều bệnh ung thư khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư mật, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, sarcoma xương, sarcoma cơ vân, ác tính u mô bào sợi (MFH), sarcoma xơ, ung thư não/khối u astrocytic, u nguyên bào thần kinh, khối u ác tính, bệnh nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL) và u trung biểu mô. Tốt hơn, nếu phương pháp của phương án này được sử dụng để điều trị ung thư vú, ung thư ruột kết, hoặc ung thư tụy. Tốt hơn, nếu động vật có vú là người. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trong phương pháp theo phương án này. Các đường dùng thích hợp bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng qua đường miệng.

Để điều trị bệnh ung thư, dạng kết hợp của các tác nhân hóa trị liệu và/hoặc liệu pháp trị liệu khác (ví dụ, trị liệu phóng xạ) thường là có lợi. Việc tách nhân thứ hai (hoặc thứ ba) có thể có cùng hoặc khác cơ chế hoạt động so với tác nhân trị liệu ban đầu. Ví dụ, dược phẩm các thuốc có thể được dùng trong đó hai hoặc nhiều loại thuốc cần dùng tác động theo các cách khác nhau hoặc ở các pha khác nhau của chu trình tế bào, và/hoặc trong đó hai hoặc nhiều loại thuốc không có cùng độc tính hoặc tác dụng phụ, và/hoặc trong đó các thuốc cần kết hợp với nhau có hiệu lực đã được chứng minh dùng trong điều trị tình trạng bệnh cụ thể được thể hiện bởi bệnh nhân.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; và bước dùng một hoặc nhiều tác nhân kháng ung thư khác.

Cụm từ "tác nhân kháng ung thư" dùng để chỉ thuốc được chọn từ một hoặc nhiều thuốc bất kỳ như sau: chất alkyl hoá (bao gồm mù tạc nitơ, alkyl sulfonat, nitrosoure, dẫn xuất etylenimin và triazen); chất chống tạo mạch (bao gồm chất ức chế metalloproteinaza nền); chất chống chuyển hóa (bao gồm chất ức chế adenosin deaminaza, chất đối kháng axit folic, chất tương đồng purin, và chất tương đồng pyrimidin); kháng sinh hoặc kháng thể (bao gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể CTLA-4, anthraxyclin); chất ức chế aromataza; chất cải biến đáp ứng chu trình tế bào; enzym; chất ức chế farnesyl-protein transferaza; tác nhân hormon và kháng hormon và các steroid (bao gồm các chất tương tự tổng hợp, glucocorticoid, estrogen/kháng

estrogen [*ví dụ*, SERMs], androgen/kháng androgen, progestin, chất chủ vận thụ thể progesteron, và chất chủ vận và chất đối kháng giải phóng hormon lutein [LHRH]); chất điều biến hệ thụ thể yếu tố tăng trưởng tương tự insulin (IGF)/yếu tố tăng trưởng tương tự insulin (IGFR) (bao gồm các chất ức chế IGFR1); chất ức chế truyền tín hiệu integrin; chất ức chế kinaza (bao gồm chất ức chế nhiều kinaza và/hoặc chất ức chế Src kinaza hoặc Src/abl, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin [CDK], panHer, kháng thể Her-1 và Her-2, chất ức chế VEGF, bao gồm kháng thể kháng VEGF, chất ức chế EGFR, chất ức chế protein được hoạt hóa chất gây giãn phân [MAP], chất ức chế MET, chất ức chế MEK, chất ức chế kinaza Aurora, chất ức chế PDGF, và chất ức chế tyrosin kinaza hoặc chất ức chế serin/threonin kinaza khác; tác nhân gây rối loạn vi ống, như ecteinascidin hoặc các chất tương tự và dẫn xuất của chúng; tác nhân ổn định vi ống như taxan, và epothilon có trong tự nhiên và các chất tương tự tổng hợp và bán tổng hợp của chúng; tác nhân gắn kết vi ống, không ổn định (bao gồm vinca alkaloid); chất ức chế topoisomeraza; chất ức chế prenyl-protein transferaza; phức hợp phối hợp platin; chất ức chế dẫn truyền tín hiệu; và các tác nhân khác sử dụng làm tác nhân kháng bệnh ung thư và độc tố tế bào như chất cải biến đáp ứng sinh học, yếu tố tăng trưởng, và chất điều biến miễn dịch.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các liệu pháp trị liệu kháng ung thư khác có lợi trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh tăng sinh khác. Sáng chế này còn bao gồm ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong việc bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư, và/hoặc nó bao gồm gói gồm hợp chất có Công thức (I) theo sáng chế cùng với hướng dẫn mà hợp chất cần dùng kết hợp với tác nhân và liệu pháp trị liệu kháng ung thư hoặc độc tố tế bào khác để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế còn bao gồm dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; và ít nhất một tác nhân bổ sung ở dạng kit, *ví dụ*, trong đó chúng được bao gói cùng nhau hoặc đặt trong các gói riêng rẽ để bán ở dạng kit, hoặc chúng được bao gói để tạo ra cùng nhau.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; dùng dasatinib; và tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân kháng ung thư khác.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; dùng paclitaxel; và tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân kháng ung thư khác.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; dùng tamoxifen; và tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân kháng ung thư khác.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; dùng glucocorticoid; và tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân kháng ung thư khác. Ví dụ về glucocorticoid thích hợp là dexamethason.

Theo một phương án, phương pháp được đưa ra để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; dùng carboplatin; và tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân kháng ung thư khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra hoặc dùng đồng thời với các tác nhân trị liệu khác được chọn cho ích lợi cụ thể trong việc xác định các tác dụng phụ liên quan tới các tình trạng bệnh đã nêu. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra với các tác nhân để phòng ngừa chứng buồn nôn, nhạy cảm quá mức và kích ứng dạ dày, như thuốc chống nôn mửa, và thuốc kháng histamin trong H_1 và H_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới được phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó; một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn từ tác nhân ức chế kinaza (phân tử nhỏ, polypeptit, và kháng thể), chất kìm hãm miễn dịch, tác nhân kháng ung thư, tác nhân kháng virus, tác nhân kháng viêm, tác nhân kháng nấm, kháng sinh, hoặc hợp chất tăng sinh quá mức kháng tạo mạch; và chất mang được dùng, chất hỗ trợ hoặc chất dẫn thuốc bất kỳ.

Các tác nhân trị liệu khác nêu trên, khi dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng, ví dụ, ở các lượng đã nêu trong *Physicians' Desk Reference* (PDR) hoặc theo cách khác được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong các phương pháp theo sáng chế, các tác nhân trị liệu khác như vậy có thể được dùng trước, đồng thời, hoặc sau khi dùng hợp chất theo sáng chế.

Tuy nhiên, nồng độ liều hữu hiệu và tần suất dùng liều cho đối tượng cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và thường phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, sinh khả dụng của hợp chất có Công thức (I) cụ thể ở dạng được dùng, chuyển hóa ổn định và thời gian tác động của hợp chất có Công thức (I) cụ thể, các loài, thể trọng, tình trạng sức khỏe tổng thể, giới tính, chế độ ăn uống của đối tượng, cách dùng và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, dạng kết hợp của các thuốc, và mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh lý cụ thể. Ví dụ, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 50 mg/kg thể trọng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg thể trọng, có thể là thích hợp. Liều hàng ngày có thể được dùng từ một đến bốn liều trong một ngày.

Việc dùng có thể là liên tục, tức là hàng ngày, hoặc không liên tục. Các thuật ngữ "không liên tục" hoặc "theo cách không liên tục" như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là dùng lại và bắt đầu ở các khoảng cách đều đặn hoặc không đều đặn. Ví dụ, việc dùng không liên tục bao gồm bước dùng một đến sáu ngày một tuần; dùng theo chu kỳ (ví dụ, dùng hàng ngày trong hai đến tám tuần liên tiếp sau đó nghỉ không dùng trong khoảng lên đến một tuần); hoặc dùng vào các ngày xen kẽ.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng liên tục cho bệnh nhân cần điều trị, một hoặc nhiều lần trong ngày. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có Công thức (I) được dùng cho bệnh nhân cần điều trị, một hoặc nhiều lần trong ngày trong các ngày liên tục.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng không liên tục cho bệnh nhân cần điều trị, một hoặc nhiều lần trong ngày. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có Công thức (I) được dùng cho bệnh nhân cần điều trị, một hoặc nhiều lần trong ngày theo liệu trình không liên tục.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng cho bệnh nhân cần điều trị, một hoặc nhiều lần trong ngày trong các ngày liên tục, sau đó nghỉ một hoặc nhiều ngày không dùng. Tốt hơn, nếu lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có Công thức (I) được dùng. Ví dụ về việc dùng liều liên tục bằng thuốc có chu kỳ là: 7 ngày điều trị sau đó 7 ngày nghỉ không điều trị; 14 ngày điều trị sau đó 7 ngày nghỉ không điều trị; và 7 ngày điều trị

sau đó 14 ngày nghỉ không điều trị. Chu kỳ điều trị/ngỉ không điều trị có thể được nhắc lại nhiều lần như được yêu cầu để điều trị cho bệnh nhân.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng cho bệnh nhân cần điều trị, theo liệu trình dùng liều không liên tục. Liệu trình dùng liều không liên tục là liệu trình nhắc lại bao gồm các ngày trong đó bệnh nhân được dùng hợp chất có Công thức (I) và các ngày trong đó bệnh nhân không dùng hợp chất có Công thức (I). Ví dụ về liệu trình dùng liều không liên tục là: dùng liều bốn ngày mỗi tuần trong ba tuần liên tục sau đó một tuần không dùng liều, và cách bốn tuần thì dùng nhắc lại; dùng liều năm ngày mỗi tuần trong hai tuần liên tục sau đó một tuần không dùng liều, và cách ba tuần thì dùng nhắc lại; và dùng liều bốn ngày mỗi tuần trong một tuần sau đó hai tuần không dùng liều, và cách ba tuần thì nhắc lại. Tốt hơn, nếu lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có Công thức (I) được dùng.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong một ngày, sau đó 6 ngày nghỉ, và nhắc lại lịch trình hàng tuần.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong một ngày, sau đó 6 ngày nghỉ, và nhắc lại lịch trình hàng tuần trong từ 1 đến 4 tuần, và sau đó tiếp dùng một tuần hoặc nghỉ. Ví dụ, hợp chất có Công thức (I) được dùng trong một ngày, sau đó 6 ngày nghỉ trong ba tuần, và sau đó một tuần nghỉ. Chu kỳ bốn tuần này có thể được nhắc lại một hoặc nhiều lần.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong hai ngày liên tiếp, sau đó 5 ngày nghỉ, và nhắc lại lịch trình hàng tuần.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong ba ngày liên tiếp, sau đó bốn ngày nghỉ, và nhắc lại lịch trình hàng tuần.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng trong một ngày, sau đó 10 đến 13 ngày nghỉ.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng một lần một ngày (QD). Phương án này bao gồm bước dùng một lần hàng ngày qua đường miệng.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng hai lần mỗi ngày (BID). Phương án này bao gồm bước dùng hai lần hàng ngày qua đường miệng.

Theo một phương án, ít nhất một hợp chất có Công thức (I) và/hoặc ít nhất một muối của nó được dùng vào các ngày xen kẽ: một ngày dùng, sau đó một ngày nghỉ. Chu kỳ hai ngày này có thể được nhắc lại một hoặc nhiều lần.

PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được nêu dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc các cải biến của chúng là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp nêu dưới đây. Toàn bộ các tài liệu viện dẫn nêu trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

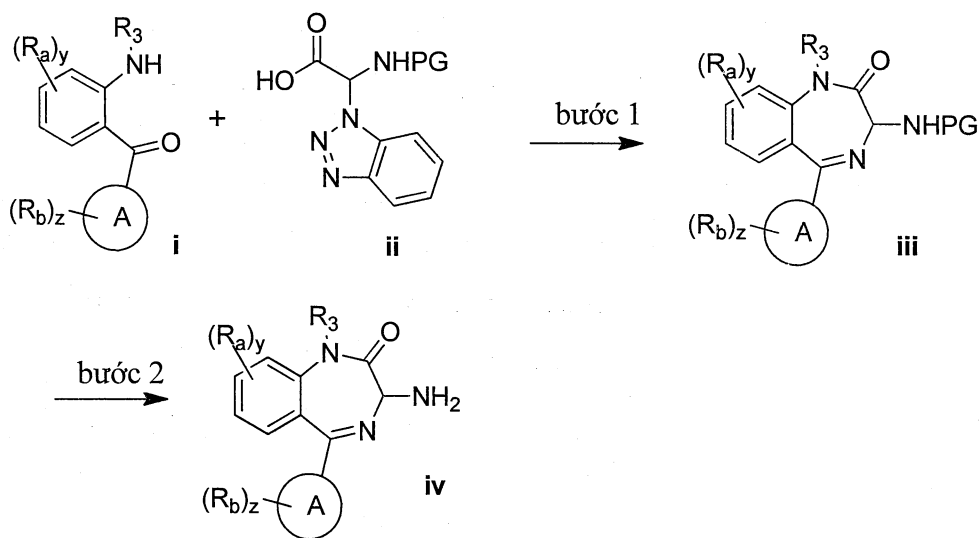
Các hợp chất theo sáng chế này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và kỹ thuật được mô tả trong phần này. Các phản ứng được thực hiện trong các dung môi thích hợp cho các chất phản ứng và nguyên liệu được dùng và là thích hợp để biến đổi hữu hiệu. Ngoài ra, trong phần mô tả các phương pháp tổng hợp được nêu dưới đây, cần hiểu rằng toàn bộ các điều kiện phản ứng đã gợi ý, bao gồm lựa chọn dung môi, atmôphe phản ứng, nhiệt độ phản ứng, quá trình thử nghiệm và cách tiến hành, được chọn đối với các điều kiện tiêu chuẩn cho phản ứng đó, được nhận biết một cách dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hiểu rằng chức năng xuất hiện trong các phần khác nhau của phân tử cần phải tương thích với các chất phản ứng và phản ứng đã gợi ý. Các giới hạn đối với các phân tử thể như vậy là tương thích với các điều kiện phản ứng được hiểu một cách dễ dàng đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật và sau đó các phương pháp khác được sử dụng. Đôi khi điều này đòi hỏi việc quyết định để cải biến thứ tự các bước tổng hợp hoặc để lựa chọn một sơ đồ quy trình cụ thể hơn so với sơ đồ khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế. Cũng nhận thấy rằng việc xem xét chủ yếu khác đưa ra con đường tổng hợp bất kỳ theo sáng chế là lựa chọn thận trọng nhóm bảo vệ sử dụng để bảo vệ các nhóm chức phản ứng có mặt trong các hợp chất được mô tả trong sáng chế này. Người đánh giá đính xác nhằm mô tả nhiều cải biến đối với người hành nghề

được đào tạo là Greene et al. (*Protectives in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons (1999)).

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được bào chế bằng cách đề cập tới các phương pháp được minh họa trong các Sơ đồ dưới đây. Như được thể hiện trong sơ đồ này, thành phẩm là hợp chất có cùng công thức như Công thức (I). Cần hiểu rằng hợp chất có Công thức (I) bất kỳ có thể được tạo ra bằng các sơ đồ bằng cách lựa chọn thích hợp các chất phản ứng với phân tử thể thích hợp. Các dung môi, nhiệt độ, áp suất, và các điều kiện phản ứng khác có thể được lựa chọn dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nguyên liệu ban đầu là có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Cấu tạo của các hợp chất là như được xác định trong sơ đồ hoặc ở nơi khác trong phần mô tả này.

Quy trình tổng hợp các hợp chất có Công thức (I) có thể tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp được tóm tắt ở các Sơ đồ từ 1 đến 7.

Sơ đồ 1

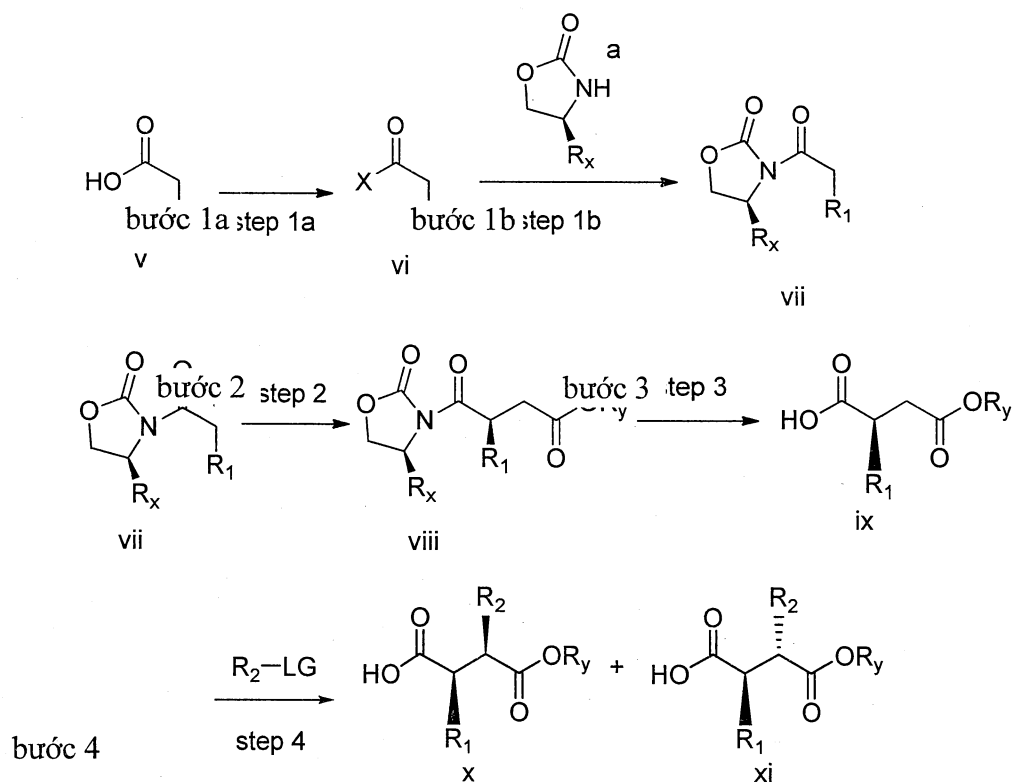


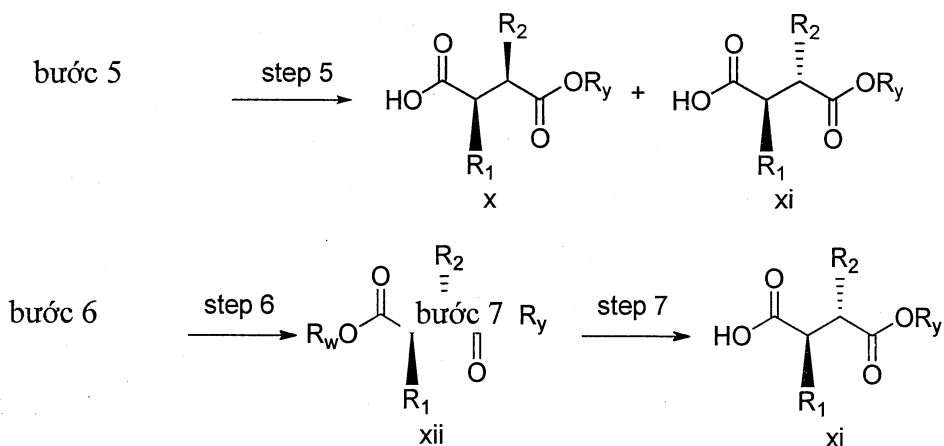
Quy trình điều chế hợp chất benzodiazepinon (iv) có thể được hoàn thành trong nhiều phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, như được thể hiện ở Sơ đồ 1, 2-aminobenzophenon được thể thích hợp (i) (ví dụ, từ Walsh, D.A., *Synthesis*, 677 (1980); và các tài liệu viện dẫn được đề cập trong bản mô tả này, hoặc các phương pháp khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật) có thể được ngưng hợp với dẫn xuất glyxin bảo vệ (ii) (PG = nhóm bảo vệ, ví dụ, PG = CBz, xem Katritzky, A.R. et al., *Org. Chem.*, 55:2206-2214 (1990)), được cho phản ứng với chất phản ứng như amoniac và được tạo vòng để tạo ra benzodiazepinon (iii), theo quy

trình đã nêu trong tài liệu: (ví dụ, Sherrill, R.G. et al., *J. Org. Chem.*, 60:730 (1995); hoặc các con đường khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật). Hỗn hợp raxemic thu được có thể được tách ra (sử dụng các quy trình đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật) để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hoặc được sử dụng làm raxemat. Ngoài ra, nếu R_3 là H, hợp chất (iii) có thể là, ví dụ, được cho phản ứng với chất phản ứng như MeI và bazơ như K_2CO_3 trong dung môi như DMF để tạo ra R_3 là methyl.

Bước 2: Quá trình khử bảo vệ hợp chất (iii) có thể được hoàn thành theo một số cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, bằng PG = CBZ, hợp chất (iii) có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như HBr trong dung môi như AcOH. Hợp chất (iv) có thể được sử dụng làm raxemat. Theo cách khác, hợp chất (iv) có thể được dung giải với chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn (ví dụ, sắc ký điều chế không đối xứng).

Sơ đồ 2





Hợp chất (xii) trong Sơ đồ 2 có thể được điều chế bằng cách trình tự tổng hợp được thể hiện ở Sơ đồ 2.

Bước 1: Axit (v) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (vii) theo nhiều cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, cho axit (v) phản ứng với chất phản ứng như oxalyl clorua trong dung môi như DCM để thu được clorua axit (vi). Hợp chất (vi) có thể được cho phản ứng với oxazolidinon (a) trong các điều kiện tiêu chuẩn để thu được hợp chất (vii) (Evans, D.A. et al., *J. Am. Chem Soc.*, 112:4011 (1990)).

Bước 2: Bước thứ hai của Sơ đồ 2 được thực hiện bằng cách cho hợp chất (vii) phản ứng với bazơ như natri bis(trimetylsilyl)-amit hoặc lithi diisopropyl amit trong dung môi như THF ở nhiệt độ thấp như -78°C trong điều kiện khí trơ. Dạng enolat thu được của hợp chất (vii) được cho phản ứng với chất phản ứng như *tert*-butyl bromoaxetat để tạo ra hợp chất (viii, $\text{R}_y = t\text{-Butyl}$).

Bước 3: Quá trình chuyển hóa hợp chất (viii) thành hợp chất (ix) có thể được hoàn thành bằng cách cho hợp chất (viii) phản ứng với hydro peroxit và lithi hydroxit ở nhiệt độ thích hợp bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa các dung môi như THF/nước.

Bước 4: Hợp chất (ix) có thể được chuyển hóa thành hỗn hợp chứa hợp chất (x) và hợp chất (xi) bằng cách tạo ra dạng enolat của hợp chất (ix) với bazơ như LDA trong dung môi như THF ở nhiệt độ thấp như -78°C trong điều kiện khí trơ và cho phản ứng tiếp với chất phản ứng ($\text{R}_2\text{-LG}$) mang nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ, $\text{LG} = \text{triflate}$). Sau đó, hỗn hợp thu được chứa các chất đồng phân không đối quang (x/xi) có thể được sử dụng trong các bước tổng hợp tiếp theo.

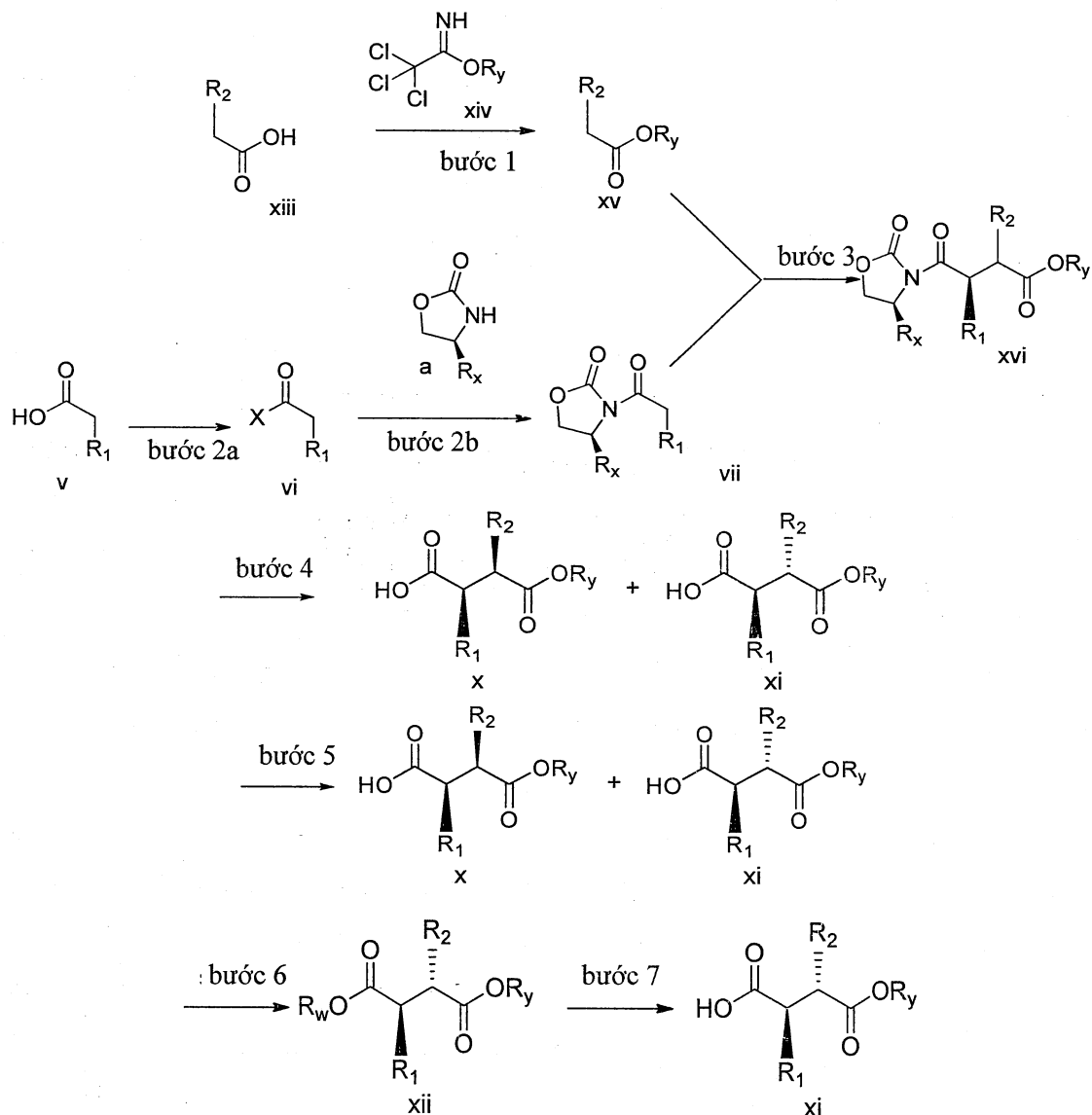
Bước 5: Theo cách khác, hỗn hợp (x/xi) có thể được đưa vào các điều kiện epime hóa, ví dụ, bằng cách cho phản ứng với LDA và diethylalumin clorua, sau đó cho dừng lại bằng metanol hoặc axit axetic để làm giàu chất đồng phân không đối quang mong muốn. Sau đó, hỗn hợp đồng phân không đối quang đã làm giàu thu được chứa hợp chất (x/xi) có thể được sử dụng trong các bước tổng hợp tiếp theo hoặc hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra nếu muốn, dùng các điều kiện thích hợp như HPLC điều chế, HPLC điều chế không đối xứng hoặc sắc ký silicagel, và chất đồng phân không đối quang tinh khiết mong muốn thu được (xi) được sử dụng ở các bước tiếp theo.

Bước 6: Theo cách khác, hỗn hợp chứa các axit đồng phân không đối quang (x) và (xi) có thể được bảo vệ bằng cách cho phản ứng với, ví dụ, benzyl bromua với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 trong dung môi như DMF. Hỗn hợp thu được chứa chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra nếu muốn, sử dụng các điều kiện thích hợp như HPLC điều chế, HPLC điều chế không đối xứng hoặc sắc ký silicagel, và hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết mong muốn thu được (xii) được sử dụng ở bước tiếp theo.

Bước 7: Bước cuối cùng của Sơ đồ 2 là bước khử bảo vệ và có thể được thực hiện theo một số cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, đối với $R_w = \text{benzyl}$ ở hợp chất (xii), việc phản ứng trong điều kiện hydro hóa bằng cách sử dụng chất xúc tác như paladi trên cacbon trong dung môi như MeOH trong điều kiện khí hydro có thể thu được hợp chất (xi) có thể được sử dụng tiếp theo.

Theo cách khác, hợp chất (xi) có thể được điều chế theo trình tự các bước được thể hiện ở Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Bước 1: Bước thứ nhất của Sơ đồ 3 được thực hiện bằng cách chuyển hóa hợp chất (xiii) thành este (xv), bằng cách sử dụng một trong số nhiều cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật, như cho phản ứng với axetimidat được thể như hợp chất (xiv) với sự có mặt của chất phản ứng như bo triflorua eterat ở nhiệt độ thích hợp trong dung môi như THF.

Bước 2: Axit (v) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (vi) theo nhiều cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, cho axit (v) phản ứng với chất phản ứng như oxalyl clorua trong dung môi như DCM để thu được clorua axit (vi). Hợp chất (vi) có thể được cho phản ứng với oxazolidinon (a) trong các điều kiện tiêu chuẩn để thu được hợp chất (vii) (Evans, D.A. et al., *J. Am. Chem Soc.*, 112:4011 (1990)).

Bước 3: Hợp chất (vii) có thể được chuyển hóa thành hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang (xvi) theo nhiều cách (Baran, P. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 130(34):11546 (2008)). Ví dụ, hợp chất (xv) được cho phản ứng với bazơ như LDA trong dung môi như toluen, ở nhiệt độ thấp như -78°C trong điều kiện khí trơ như N_2 . Hỗn hợp thu được được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (vii) được cho phản ứng với lithi clorua và bazơ như LDA trong dung môi như toluen trong điều kiện khí trơ như N_2 . Bổ sung bis(2-ethylhexanoyloxy) đồng vào hỗn hợp thu được chứa các enolat của các hợp chất (xv) và (vii) ở nhiệt độ thấp như -78°C trong điều kiện khí trơ như N_2 và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất (xvi).

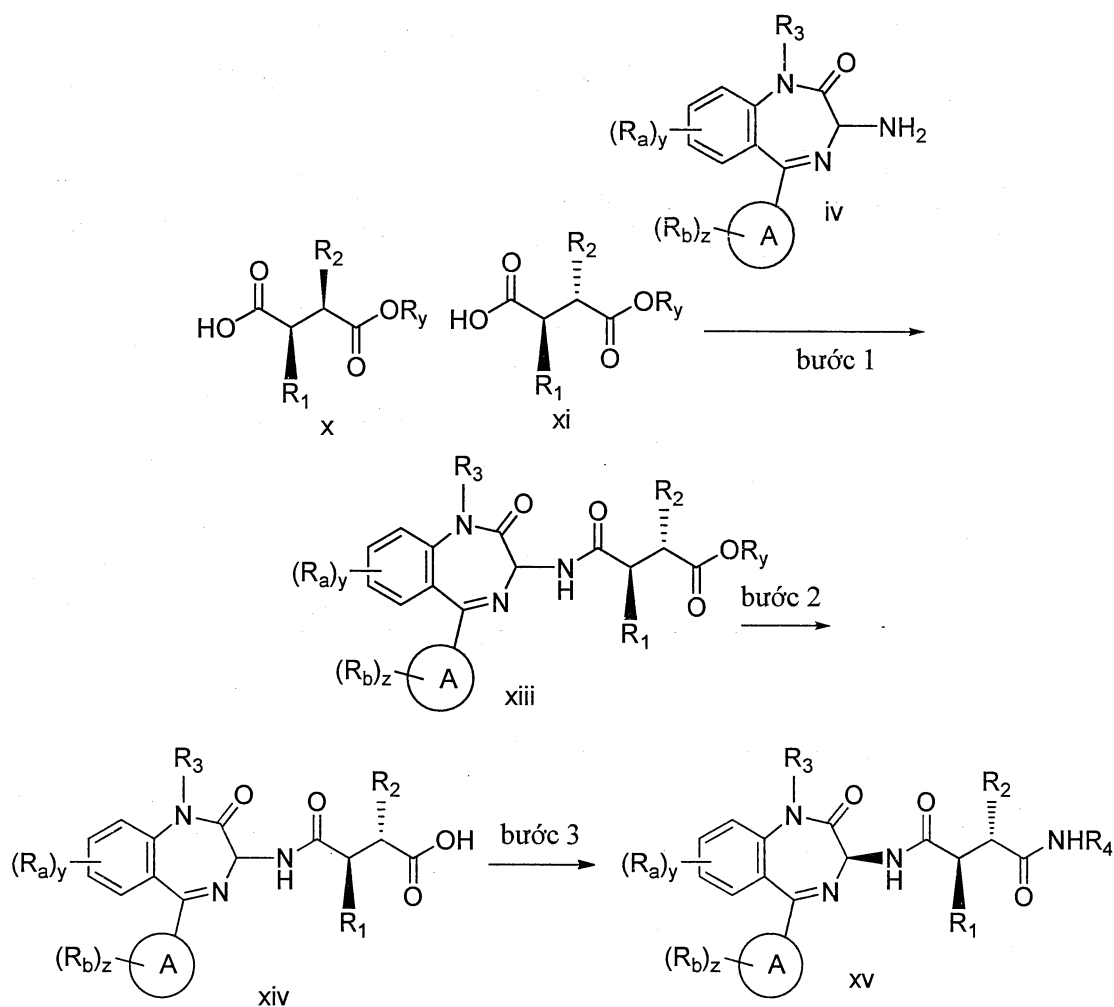
Bước 4: Quá trình chuyển hóa hợp chất (xvi) thành hỗn hợp chứa hợp chất (x) và hợp chất (xi) có thể được thực hiện bằng cách cho nó phản ứng với hydro peroxit và lithi hydroxit ở nhiệt độ thích hợp bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa các dung môi như THF/nước. Sau đó, hỗn hợp thu được chứa các chất đồng phân không đối quang có thể được sử dụng trong các bước tổng hợp tiếp theo. Nếu cần, hỗn hợp thu được chứa các chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra ở thời điểm này bằng cách sắc ký silicagel hoặc HPLC điều chế.

Bước 5: Theo cách khác, hỗn hợp (x/xi) có thể được epime hóa các tình trạng bệnh, ví dụ, bằng cách cho phản ứng với LDA và diethylalumin clorua, sau đó cho dừng lại bằng metanol hoặc axit axetic để làm giàu chất đồng phân không đối quang mong muốn. Sau đó, hỗn hợp đồng phân không đối quang đã làm giàu thu được chứa hợp chất có thể được sử dụng trong các bước tổng hợp tiếp theo hoặc hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra nếu muốn, bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp như HPLC điều chế, HPLC điều chế không đối xứng hoặc sắc ký silicagel, và chất đồng phân không đối quang tinh khiết mong muốn thu được (xi) được sử dụng ở các bước tiếp theo.

Bước 6: Theo cách khác, hỗn hợp chứa các axit đồng phân không đối quang (x) và (xi) có thể được bảo vệ bằng cách cho phản ứng với, ví dụ, benzyl bromua với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 trong dung môi như DMF. Hỗn hợp thu được chứa chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra nếu muốn, bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp như HPLC điều chế, HPLC điều chế không đối xứng hoặc sắc ký silicagel, và hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết mong muốn thu được (xii) được sử dụng ở các bước tiếp theo.

Bước 7: Bước cuối cùng của Sơ đồ 3 là bước khử bảo vệ và có thể được thực hiện theo một số cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, đối với R_w = benzyl ở hợp chất (xii), thực hiện phản ứng trong điều kiện hydro hóa bằng cách sử dụng chất xúc tác như paladi trên cacbon trong dung môi như MeOH trong điều kiện khí hydro có thể thu được hợp chất (xi) có thể được sử dụng tiếp theo, ví dụ, ở bước 1 của Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



Bước 1: Các hợp chất có cấu trúc (iv) có thể được ngẫu hợp với hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết (xi) hoặc hỗn hợp đồng phân không đối quang chứa các hợp chất (x/xi) với sự có mặt của chất phản ứng ngẫu hợp như TBTU và bazơ như TEA, trong dung môi như DMF để tạo ra hợp chất (xiii) ở dạng hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết hoặc ở dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang, nếu thích hợp, phụ thuộc vào độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh và/hoặc

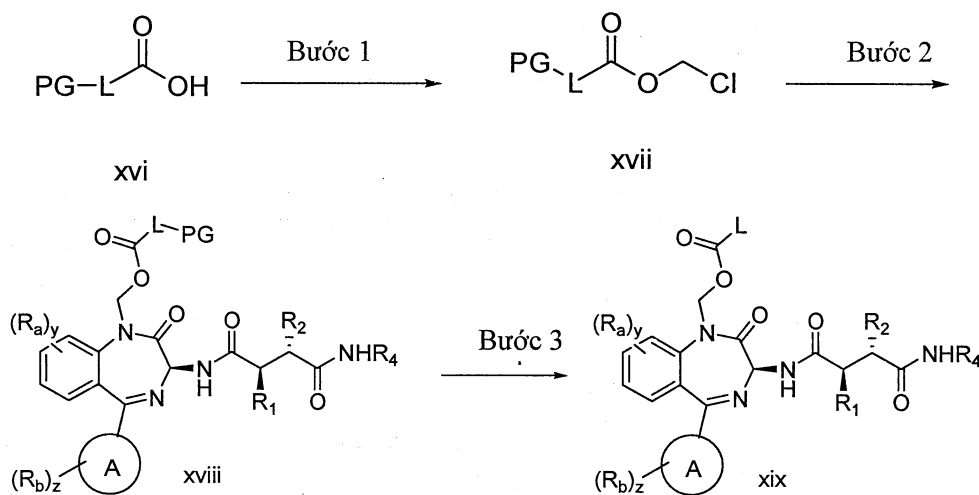
đồng phân không đối quang của các chất ngẫu hợp. Hỗn hợp này có thể được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo, hoặc nếu muốn, có thể được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tách thích hợp, như sắc ký điều chế không đối xứng để tạo ra các hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết.

Bước 2: Cho hợp chất (xiii) phản ứng với axit như TFA ở nhiệt độ thích hợp như 0°C, trong dung môi như DCM để tạo ra hợp chất (xiv) ở dạng hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết hoặc hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này có thể được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo, hoặc nếu muốn, có thể được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tách thích hợp, như sắc ký điều chế không đối xứng để tạo ra các hợp chất đồng phân không đối quang tinh khiết.

Bước 3: Quá trình chuyển hóa hợp chất (xiv) thành hợp chất (xv, $R_4 = H$) có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất (xiv) ngẫu hợp với nguồn amin thích hợp như amoni clorua hoặc amoniac, carbodiimite như EDC, HOBT và bazơ như TEA trong dung môi như DMF. Nếu cần hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách bằng cách sử dụng kỹ thuật tách thích hợp, như sắc ký điều chế không đối xứng.

Các hợp chất khác theo sáng chế này có thể được điều chế từ hợp chất xv ($R_4 = H$), theo Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5



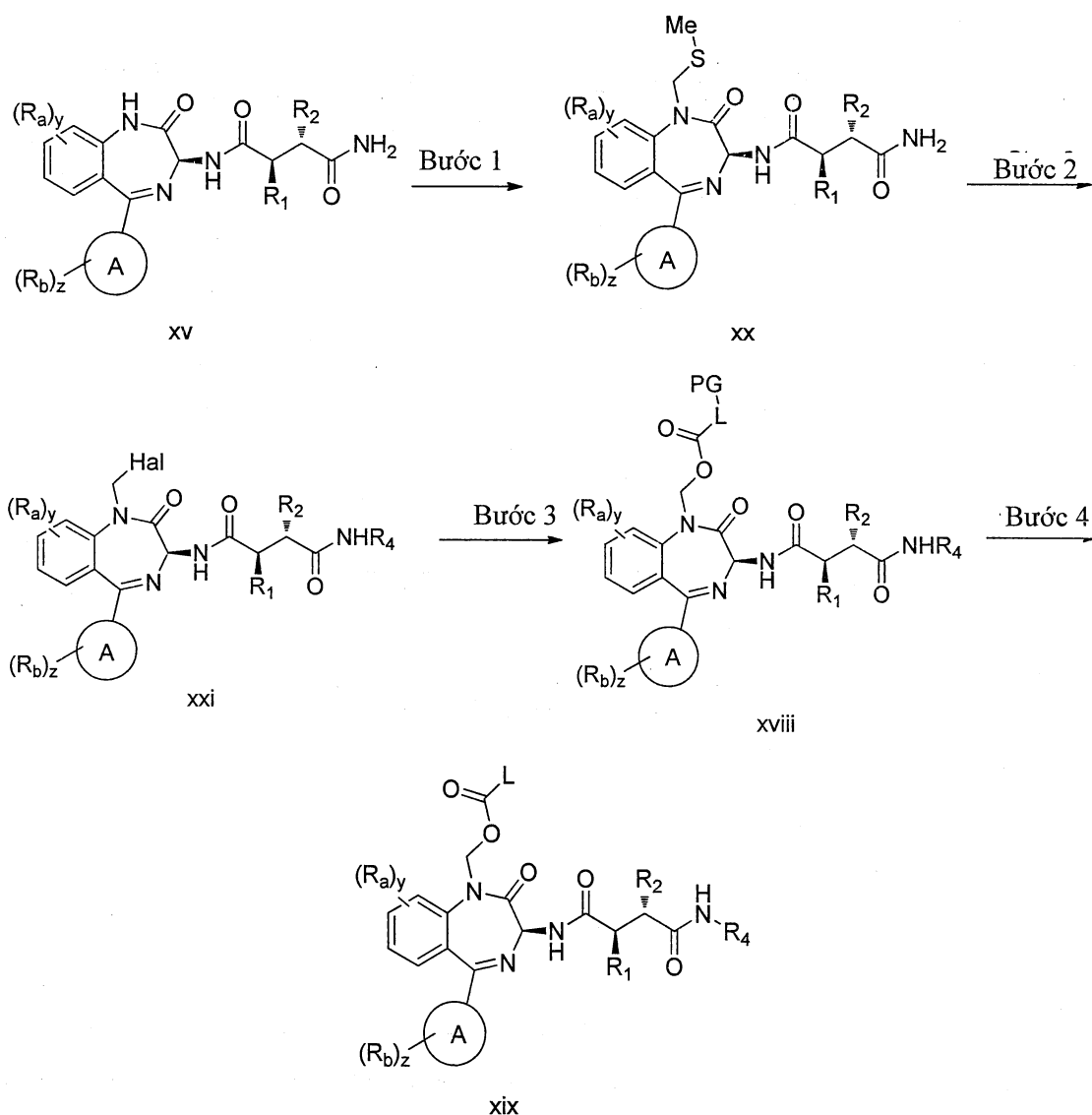
Bước 1: Axit carboxylic được chức hóa thích hợp ($PG-L-COOH$) hoặc muối carboxylat (xvi) có thể được cho phản ứng với chất alkyl hoá, như clometyl closulfat, với sự có mặt của bazơ, như Na_2CO_3 , và muối amoni bậc bốn, như tetrabutyl amoni sulfat trong hỗn hợp hai pha chứa nước và dung môi hữu cơ thích hợp, như DCM ở nhiệt độ thấp, như 0°C, để tạo ra hợp chất xvii.

Bước 2: Cho hợp chất xv phản ứng với hợp chất xvii trong dung môi thích hợp, như DCM, với sự có mặt của bazơ, như K_2CO_3 để tạo ra hợp chất xviii.

Bước 3: Việc khử bảo vệ hợp chất xviii có thể được thực hiện theo một số cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, trong đó PG = tBu hoặc Boc, hợp chất xviii có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như axit trifloaxetic trong dung môi như DCM để tạo ra hợp chất xix ($-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{L} = \text{R}_x$).

Theo cách khác, các hợp chất xix có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6



Bước 1: Các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được dùng để tạo ra các hợp chất xix. Ví dụ, như được thể hiện ở Sơ đồ 6,

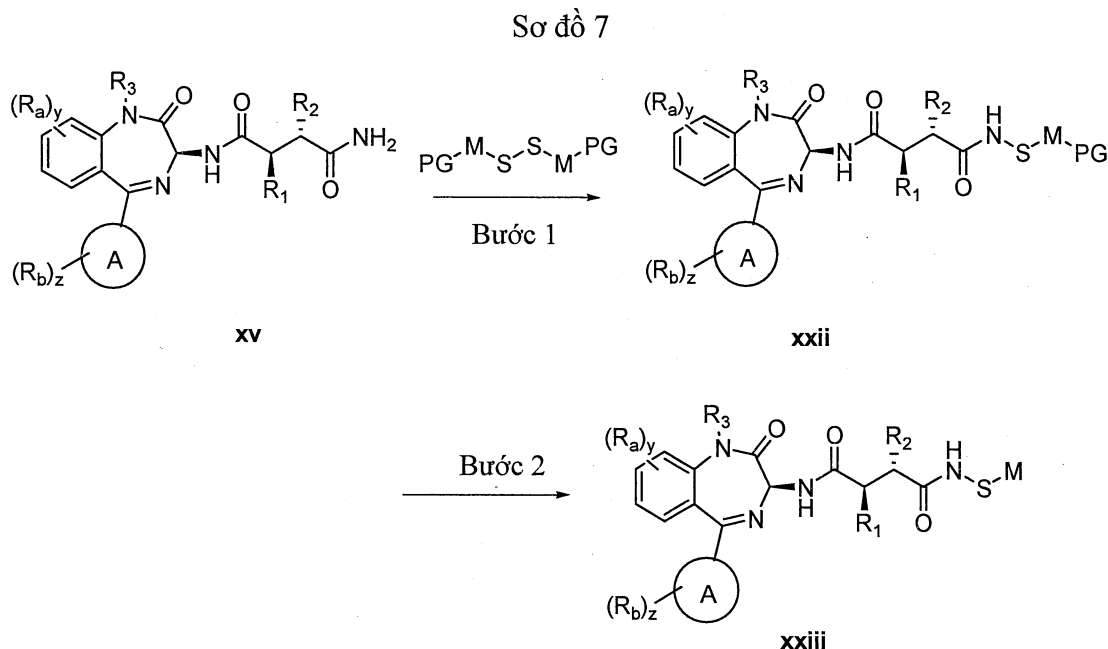
benzodiazepin được thể thích hợp (xv) có thể được cho phản ứng với haloalkyl thioete như (clometyl)(metyl)sulfan với sự có mặt của bazơ, như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như *N,N*-đimetylformamit (DMF) để tạo ra các hợp chất có Công thức xx.

Bước 2: Cho hợp chất xx phản ứng với chất phản ứng như sulfoxyl clorua với sự có mặt của muối amin, như trietylamoni clorua trong dung môi không proton như điclorometan (DCM) có thể được sử dụng để biến đổi thành các hợp chất có Công thức xxi (Hal = clo).

Bước 3: Các hợp chất có Công thức xviii có thể được điều chế tiếp thành hợp chất xxi bằng cách cho phản ứng với axit carboxylic hoặc muối carboxylat được thể thích hợp với sự có mặt của bazơ (khi bắt đầu từ axit carboxylic) như kali cacbonat trong dung môi không proton như axetonitril hoặc DMF.

Bước 4: Việc khử bảo vệ hợp chất iv có thể được thực hiện theo một số cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, trong đó PG = *t*Bu hoặc Boc, hợp chất xviii có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như axit trifloaxetic trong dung môi như DCM để tạo ra hợp chất xix ($-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{L} = \text{R}_x$).

Quy trình điều chế tiền được chất trên cơ sở sulfenamid của hợp chất gốc xv được thể hiện ở Sơ đồ 7.



Bước 1: Hỗn hợp chứa muối bạc, như bạc nitrat, và disulfua, như *tert*-butyl 2,2'-disulfandiylbis(etan-2,1-diyl)dicarbamat trong dung môi rượu, như MeOH có thể

được cho phản ứng với hợp chất i với sự có mặt của bazơ, như trietylamin, để tạo ra hợp chất xxii.

Bước 2: Việc khử bảo vệ của hợp chất xxii có thể được thực hiện theo một số cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, trong đó PG = tBu hoặc Boc, hợp chất xxii có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như axit trifloaxetic trong dung môi như DCM để tạo ra hợp chất xxiii ($-S-M = R_y$).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả tiếp bằng các Ví dụ dưới đây. Cần hiểu rằng các Ví dụ được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa. Từ phần bản luận nêu trên và các Ví dụ này, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể biết rõ các đặc tính cần thiết của sáng chế, nhưng vẫn không nằm ngoài phạm vi và ý tưởng của sáng chế, có thể tạo ra các biến đổi và cải biến khác nhau để phù hợp sáng chế nhằm mục đích sử dụng và các điều kiện khác nhau. Do đó, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ minh họa nêu dưới đây, và được định nghĩa bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

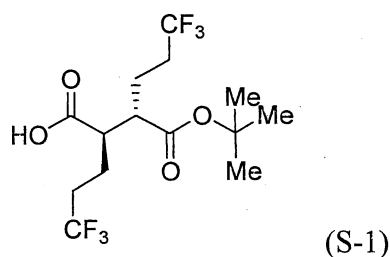
TỪ VIẾT TẮT

ACN	axetonitril
AcOH	axit axetic
AlMe ₃	trimetyl nhôm
aq	nước
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Boc ₂ O	đi- <i>tert</i> -butyl đicarbonat
CBz	benzyloxycarbonyl
DCC	1,3-đixyclohexylcarbodiimit
DCM	điclometan
DIEA	điisopropyletylamin
DMAP	dimetylaminopyridin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'- <i>bis</i> (điphenylphosphin)feroxen]điclopalađi(II)

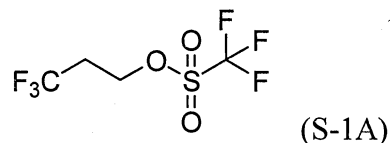
EDC	1-(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua
Et ₂ AlCl	đietyl nhôm clorua
Et ₃ N	trietyl amin
Et ₂ O	đietyl ete
EtOH	etanol
EtOAc	etyl axetat
equiv.	đương lượng
g	gam
h hoặc hr	giờ
HOBt	hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
iPrOH	rượu isopropylic
KOtBu	kali <i>tert</i> -butoxit
LCMS	phổ khối sắc ký lỏng
LDA	lithi diisopropylamit
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
Me	metyl
MeI	metyl iotđua
MeOH	metanol
min	phút
mL	mili lít
mmol	mili mol
MTBE	metyl <i>t</i> -butyl ete
NaHMDS	natri bis(trimetylsilyl)amit
n-BuLi	n-butyl lithi
NH ₄ OAc	amoni axetat
NMP	<i>N</i> -metylpyrrolidinon
Pd(OAc) ₂	paladi axetat
RT hoặc Rt	thời gian lưu
sat	bão hoà
<i>t</i> -Bu	butyl bậc ba
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butyl lithi
tBuOH	rượu butylic bậc ba

tBuOMe	<i>tert</i> -butyl methyl ete
TBTU	O-(1H-benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroni tetraflororat
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
Tf ₂ O	triflometylsulfonic anhydrit
THF	tetrahydrofuran

Chất trung gian S-1: Axit (2R,3S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic

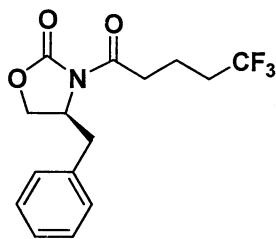


Chất trung gian S-1A: 3,3,3-triflopropyl triflometansulfonat



Bổ sung Tf₂O (24,88 mL, 147 mmol) vào dung dịch đã khuấy lạnh (-25°C) chứa 2,6-lutidin (18,38 mL, 158 mmol) trong DCM (120 mL) trong 3 phút, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Bổ sung 3,3,3-triflopropan-1-ol (12 g, 105 mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian cách nhau 3 phút. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến một nửa thể tích, tiếp đó tinh chế bằng cách đưa trực tiếp lên cột silicagel (330g ISCO) và sản phẩm được rửa giải bằng DCM để tạo ra chất trung gian S-1A (13,74 g, 53%) ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,71 (2 H, t, *J* = 6,15 Hz), 2,49-2,86 (2 H, m).

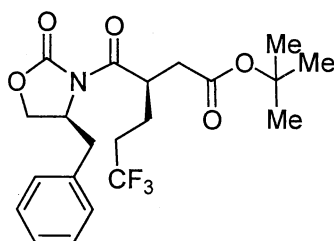
Chất trung gian S-1B: (4S)-4-Benzyl-3-(5,5,5-triflopentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on



(S-1B)

Bổ sung từ từ oxalyl clorua (8,27 mL, 95 mmol) vào dung dịch khuấy trộn chứa axit 5,5,5-triflopentanoic (14,76 g, 95 mmol) và DMF (0,146 mL) trong DCM (50 mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô đến khô. Bình thốt cổ riêng rẽ được nạp (S)-4-benzyloxazolidin-2-on (16,75 g, 95 mmol) trong THF (100 mL) và tiếp đó làm mát đến -78°C . Bổ sung từ từ n-BuLi (2,5M, 37,8 mL, 95 mmol) vào dung dịch này trong 10 phút, được khuấy trong 10 phút, và tiếp đó dung dịch chứa clorua axit trong THF (50 mL) nêu trên được bổ sung từ từ trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl . Tiếp theo, 10% dung dịch nước LiCl được bổ sung tiếp vào hỗn hợp nêu trên, và hỗn hợp được chiết bằng Et_2O . Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 , tiếp đó bằng nước muối, được làm khô (MgSO_4), được lọc và cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (ISCO, cột 330 g, rửa giải bằng gradien từ 100% hexan đến 100% EtOAc) để tạo ra sản phẩm trung gian S-1B; (25,25 g, 85%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,32-7,39 (2 H, m), 7,30 (1 H, d, $J = 7,05$ Hz), 7,18-7,25 (2 H, m), 4,64-4,74 (1 H, m), 4,17-4,27 (2 H, m), 3,31 (1 H, dd, $J = 13,35, 3,27$ Hz), 3,00-3,11 (2 H, m), 2,79 (1 H, dd, $J = 13,35, 9,57$ Hz), 2,16-2,28 (2 H, m), 1,93-2,04 (2 H, m).

Chất trung gian S-1C: *tert*-Butyl (3R)-3-(((4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)cacbonyl)-6,6,6-triflohexanoat

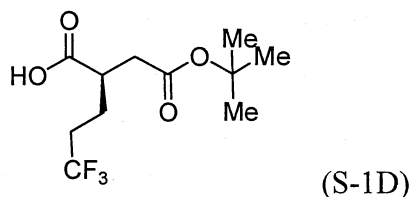


(S-1C)

Bổ sung NaHMDS (1,0M trong THF) (10,6 mL, 10,60 mmol) vào dung dịch lạnh (-78°C), đã khuấy chứa chất trung gian S-1B (3,03 g, 9,61 mmol) trong THF (20 mL) trong điều kiện khí nitơ. Sau 2 giờ, *tert*-butyl 2-bromoaxetat (5,62 g, 28,8

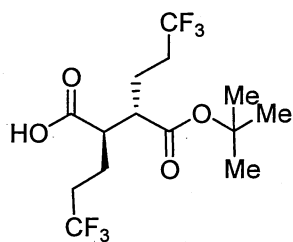
mmol) nguyên chất được bổ sung bằng ống tiêm ở -78°C và tiếp tục khuấy trộn ở cùng nhiệt độ. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa NH_4Cl bão hòa và EtOAc . Pha hữu cơ được tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 5% đến 100% dung môi A/B = hexan/ EtOAc , REDISEP® SiO_2 120g). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian S-1C (2,79 g, 67,6%) ở dạng dầu nhớt không màu: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,34 (2 H, d, $J = 7,30$ Hz), 7,24-7,32 (3 H, m), 4,62-4,75 (1 H, m, $J = 10,17, 6,89, 3,43, 3,43$ Hz), 4,15-4,25 (3 H, m), 3,35 (1 H, dd, $J = 13,60, 3,27$ Hz), 2,84 (1 H, dd, $J = 16,62, 9,57$ Hz), 2,75 (1 H, dd, $J = 13,35, 10,07$ Hz), 2,47 (1 H, dd, $J = 16,62, 4,78$ Hz), 2,11-2,23 (2 H, m), 1,90-2,02 (1 H, m), 1,72-1,84 (1 H, m), 1,44 (9 H, s).

Chất trung gian S-1D: Axit (2R)-2-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-5,5,5-triflopentanoic

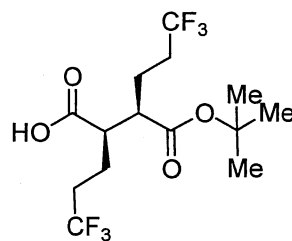


Bổ sung dung dịch chứa LiOH (0,242 g, 10,11 mmol) và H_2O_2 (2,065 mL, 20,21 mmol) vào dung dịch lạnh (0°C), đã khuấy chứa chất trung gian S-1C (2,17 g, 5,05 mmol) trong THF (50 mL) và nước (15 mL) trong H_2O (2 mL). Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được loại ra khỏi bể băng, được khuấy trong 1 giờ, và tiếp đó làm mát đến 0°C . Dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (25 mL) và dung dịch nước bão hòa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, và tiếp đó tiến hành cô từng phần. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (2 lần), được làm lạnh bằng băng và axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc để thu được độ pH = 3. Hỗn hợp được làm bão hòa bằng NaCl rắn, được chiết bằng EtOAc (3 lần), và tiếp đó được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô đến dầu không màu để tạo ra chất trung gian S-1D, 1,2514g, 92%: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,83-2,95 (1 H, m), 2,62-2,74 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, $J = 16,62, 5,79$ Hz), 2,15-2,27 (2 H, m), 1,88-2,00 (1 H, m), 1,75-1,88 (1 H, m), 1,45 (9 H, s).

Chất trung gian S-1: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic, và chất trung gian S-1E: axit (2R,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic



(S-1)



(S-1E)

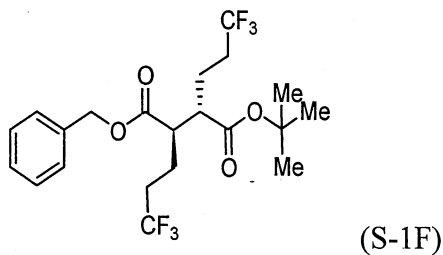
Bổ sung từ từ LDA (22,2 mL, 44,4 mmol, 2,0M) vào dung dịch lạnh (-78°C) đã khuấy chứa chất trung gian S-1D (5 g, 18,50 mmol) trong THF (60 mL) được trong 7 phút. Sau khi khuấy trong 2 giờ, chất trung gian S-1A (6,38 g, 25,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong 3 phút. Sau 60 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến -25°C (băng/MeOH/băng khô) và được khuấy thêm trong 60 phút ở thời điểm mà dung dịch nước bão hòa NH_4Cl được bổ sung. Pha nước đã tách riêng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH = 3, và tiếp đó được chiết bằng Et_2O . Lóp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 lần), được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô để tạo ra hỗn hợp với tỷ lệ 1:4 (I1:I1E) (như được xác định bởi ^1H NMR) chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E (6,00 g, 89%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,81 (1 H, ddd, $J = 10,17, 6,32, 3,85$ Hz), 2,63-2,76 (1 H, m), 2,02-2,33 (4 H, m), 1,86-1,99 (2 H, m), 1,68-1,85 (2 H, m), 1,47 (9 H, s).

Bổ sung từng giọt LDA (19 mL, 38,0 mmol, 2,0M trong THF/hexan/etyl benzen) bằng ống tiêm vào dung dịch đã khuấy, lạnh (-78°C) chứa hỗn hợp bao gồm chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E (5,97 g, 16,30 mmol) trong THF (91 mL) trong 10 phút (nhiệt độ bên trong không bao giờ vượt quá -65°C, đầu dò J-KEM® trong dung dịch phản ứng). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, và tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (bể nước 24°C), được khuấy trong 15 phút, và tiếp đó làm mát đến -78°C trong 15 phút. Bổ sung Et_2AlCl (41 mL, 41,0 mmol, 1M trong hexan) bằng ống tiêm (nhiệt độ bên trong không bao giờ vượt quá -55°C) vào hỗn hợp phản ứng được, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, và tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (bể 24°C) trong 15 phút và tiếp đó để nhiệt độ trở về -78°C trong 15 phút. Trong khi đó, bình đáy tròn dung tích 1000 mL được nạp MeOH (145 mL) và làm mát trước đến -78°C. Bằng cách khuấy trộn mạnh, hỗn hợp phản ứng được chuyển qua ống

thông trong 5 phút vào MeOH. Bình thốt cổ được lấy ra khỏi bể, băng được bổ sung, sau đó bổ sung từ từ dung dịch HCl 1N (147 mL, 147 mmol). Quá trình thoát khí được quan sát khi HCl được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng khi quá trình thoát khí giảm xuống. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (750 mL), bão hoà bằng NaCl, và pha hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch chứa kali florua (8,52 g, 147 mmol) và dung dịch HCl 1N (41 mL, 41,0 mmol) trong nước (291 mL), nước muối (100 mL), và tiếp đó được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô trong chân không. ^1H NMR chứng tỏ rằng sản phẩm là hỗn hợp chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E với tỷ lệ 9:1. Hỗn hợp đã làm giàu chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E (6,12 g, >hiệu suất 99%) thu được ở dạng chất rắn màu hổ phách đậm: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64-2,76 (2 H, m), 2,04-2,35 (4 H, m), 1,88-2,00 (2 H, m), 1,71-1,83 (2 H, m), 1,48 (9 H, s).

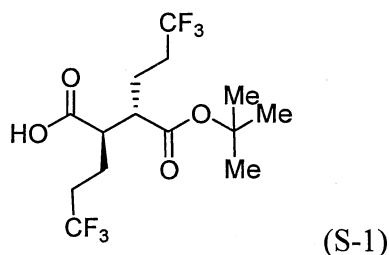
Quy trình khác để tạo ra chất trung gian S-1:

Chất trung gian S-1F: (2R,3S)-1-Benzyl 4-*tert*-butyl 2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)suxinat



Bổ sung kali cacbonat (4,06 g, 29,4 mmol) và benzyl bromua (2,9 mL, 24,38 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hỗn hợp đã làm giàu chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E (5,98 g, 16,33 mmol) với tỷ lệ 9:1 trong DMF (63 mL), hỗn hợp tiếp đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (1000 mL), được rửa bằng 10% LiCl (3 lần, mỗi lần 200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, cô, và tiếp đó được làm khô qua chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 bằng cách sử dụng gradien toluen:hexan. Chất đồng phân không đối quang trung gian S-1F đã tinh chế (4,81g, 65%) thu được ở dạng rắn không màu: ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,32-7,43 (m, 5H), 5,19 (d, $J = 12,10$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 12,10$ Hz, 1H), 2,71 (dt, $J = 3,52, 9,20$ Hz, 1H), 2,61 (dt, $J = 3,63, 9,63$ Hz, 1H), 1,96-2,21 (m, 4H), 1,69-1,96 (m, 3H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

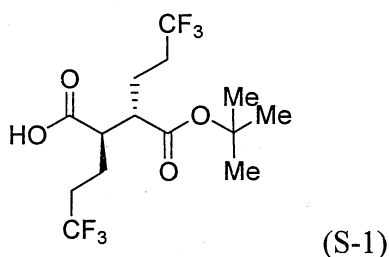
Chất trung gian S-1: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic



Bổ sung 10% paladi trên cacbon (ấm, loại Degussa, 568,0 mg, 0,534 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian S-1F (4,81 g, 10,54 mmol) trong MeOH (100 mL) vào bình thót cổ nén áp H₂. Bình này được làm sạch bằng N₂ (4 lần), tiếp đó làm sạch bằng H₂ (2 lần), và cuối cùng, được nén áp đến 50 psi và lắc qua đêm. Bình phản ứng được khử nén áp và làm sạch bằng nitơ. Hỗn hợp được lọc qua xelit®, được rửa bằng MeOH và tiếp đó được cô và được làm khô qua chân không. Chất trung gian S-1 (3,81 g, hiệu suất 99%) thu được ở dạng rắn không màu: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 2,62-2,79 (m, 2H), 2,02-2,40 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,67-1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Quy trình khác để tạo ra chất trung gian S-1:

Chất trung gian S-1: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic

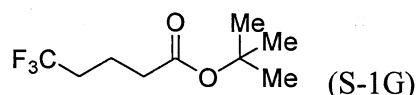


Chất trung gian S-1 ở dạng hỗn hợp với chất trung gian S-1E được điều chế theo quy trình tương tự như đã nêu trên từ chất trung gian S-1D để tạo ra hỗn hợp chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E (8,60 g, 23,48 mmol) với tỷ lệ 1:2,2, được làm giàu bằng cách sử dụng LDA (dung dịch 2,0M trong THF, etyl benzen và heptan, 28,2 mL, 56,4 mmol) và dietyl nhôm clorua (dung dịch 1,0M trong hexan, 59 mL, 59,0 mmol) trong THF (91 mL). Sau tiến hành như đã nêu trên, nhận thấy rằng phần cặn thu

được là hỗn hợp chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E với tỷ lệ 13,2:1 (bằng ^1H NMR), được xử lý như sau: Nguyên liệu thô được hòa tan trong MTBE (43 mL). Hexan (26 mL) được nạp từ từ vào hỗn hợp phản ứng đồng thời duy trì nhiệt độ dưới 30°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, *tert*-butylamin (2,7 mL, 1,1 đương lượng) được nạp từ từ trong thời gian 20 phút, đồng thời duy trì nhiệt độ dưới 30°C . Quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt trong quá trình bổ sung này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ dưới 30°C và tiếp đó được lọc. Chất rắn được rửa bằng MTBE: hexan (80 mL) với tỷ lệ 5:3, và dịch lọc được cô và tách riêng. Chất rắn đã lọc được hòa tan trong điclorometan (300 mL), được rửa bằng dung dịch HCl 1N (100 mL), và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL x 2), và tiếp đó được cô dưới áp suất giảm dưới nhiệt độ 45°C để tạo ra chất trung gian S-1 (5,46 g, 64%).

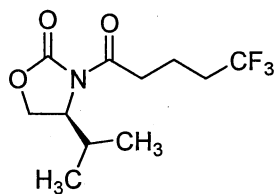
Quy trình thứ hai khác để điều chế chất trung gian S-1:

Chất trung gian S-1G: *tert*-Butyl 5,5,5-triflopentanoat



Bổ sung *tert*-butyl 2,2,2-tricloaxetimidat (11,46 mL, 64,1 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit 5,5,5-triflopentanoic (5 g, 32,0 mmol) trong THF (30 mL) và hexan (30 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0°C . Bo triflorua eterat (0,406 mL, 3,20 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung NaHCO_3 rắn (5 g) vào hỗn hợp phản ứng sạch và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc qua MgSO_4 và được rửa bằng hexan (200 mL). Dung dịch được để yên trong 45 phút, và chất rắn thu được được loại bỏ bằng cách lọc lại trên màng lọc tương tự MgSO_4 , được rửa bằng hexan (100 mL) và cô dưới áp suất giảm mà không có nhiệt. Thể tích được giảm xuống khoảng 30 mL, được lọc qua phễu thủy tinh sạch, được rửa bằng hexan (5 mL), và tiếp đó được cô dưới áp suất giảm mà không có nhiệt. Dầu nguyên chất thu được được lọc qua đĩa lọc màng nylon cỡ $0,45\mu\text{m}$ để tạo ra chất trung gian S-1G (6,6 g, 31,4 mmol, hiệu suất 98%) ở dạng dầu không màu: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,74-1,83 (m, 2 H) 2,00-2,13 (m, 2 H) 2,24 (t, $J = 7,28$ Hz, 2 H).

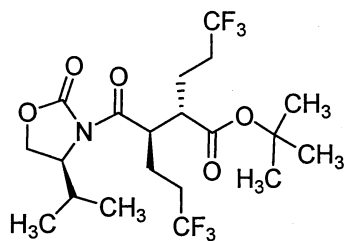
Chất trung gian S-1H: (4S)-4-(Propan-2-yl)-3-(5,5,5-triflopentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on



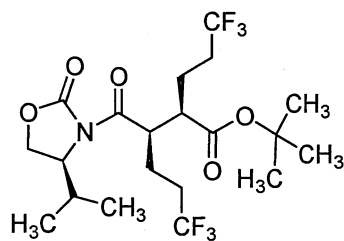
(S-1H)

Bổ sung từng giọt oxalyl clorua (3,4 mL, 38,8 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit 5,5,5-triflopentanoic (5,04 g, 32,3 mmol) trong DCM (50 mL) và DMF (3 giọt) trong 5 phút. Dung dịch được khuấy cho đến khi toàn bộ quá trình sủi bọt giảm xuống. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu vàng nhạt. Bổ sung từng giọt n-BuLi (2,5M trong hexan) (13,0 mL, 32,5 mmol) vào bình thót cổ riêng rẽ đã nạp dung dịch chứa (4S)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (4,18 g, 32,4 mmol) trong THF (100 mL) ở -78°C bằng ống tiêm trong 5 phút. Sau khi khuấy trong 10 phút, clorua axit nêu trên được hòa tan trong THF (20 mL), được bổ sung qua ống thông trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C, và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng bằng bể ấm và được khuấy qua đêm. Bổ sung NH₄Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 5% đến 60% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 120g). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian S-1H (7,39 g, 86%) ở dạng dầu không màu: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,44 (1 H, dt, *J* = 8,31, 3,53 Hz), 4,30 (1 H, t, *J* = 8,69 Hz), 4,23 (1 H, dd, *J* = 9,06, 3,02 Hz), 2,98-3,08 (2 H, m), 2,32-2,44 (1 H, m, *J* = 13,91, 7,02, 7,02, 4,03 Hz), 2,13-2,25 (2 H, m), 1,88-2,00 (2 H, m), 0,93 (3 H, d, *J* = 7,05 Hz), 0,88 (3 H, d, *J* = 6,80 Hz).

Chất trung gian S-1I: (2S,3R)-*tert*-butyl 6,6,6-triflo-3-((S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-cacbonyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoat, và chất trung gian S-1J: (2R,3R)-*tert*-butyl 6,6,6-triflo-3-((S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-cacbonyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoat



(S-1I)

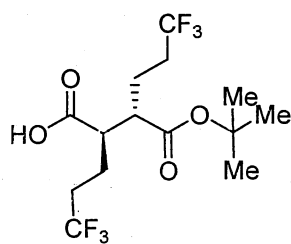


(S-1J)

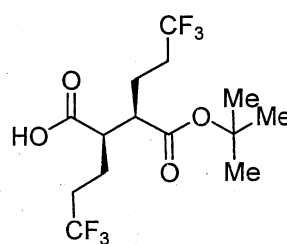
Bổ sung n-BuLi (2,5M trong hexan) (14,7 mL, 36,8 mmol) vào dung dịch đã khuấy, lạnh (-78°C) chứa diisopropylamin (5,3 mL, 37,2 mmol) trong THF (59 mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp tiếp đó được làm ấm đến 0°C để thu được dung dịch LDA 0,5M. Bình riêng rẽ được nạp chất trung gian S-1H (2,45 g, 9,17 mmol). Nguyên liệu được đồng sôi hai lần bằng benzen (đầu khí vào RotoVap được tương thích với đầu vào nitơ để loại trừ hoàn toàn độ ẩm), và tiếp đó toluen (15,3 mL) được bổ sung. Dung dịch này được bổ sung vào bình thốt cổ chứa lithi clorua khô (1,96 g, 46,2 mmol). Bổ sung dung dịch LDA (21,0 mL, 10,5 mmol) vào hỗn hợp thu được, làm mát đến -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút, tiếp đó được làm ấm đến 0°C trong 10 phút, và tiếp đó làm mát đến -78°C. Bổ sung toluen (15,3 mL) vào bình phản ứng riêng rẽ chứa chất trung gian S-1G (3,41 g, 16,07 mmol), cũng đã được đồng sôi hai lần bằng benzen, hỗn hợp này làm mát đến -78°C và LDA (37,0 mL, 18,5 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở -78°C trong 25 phút. Ở thời điểm này, enolat có nguồn gốc từ este được chuyển qua ống thông vào dung dịch chứa oxazolidinon enolat và được khuấy ở -78°C thêm 5 phút, tại đó vách ngăn được loại bỏ và bột rắn bis(2-ethylhexanoyloxy)đồng (9,02 g, 25,8 mmol) được bổ sung nhanh vào bình phản ứng và vách ngăn được thay thế. Bình được lấy ra khỏi bể lạnh ngay và được ngâm vào bể nước ấm (40°C) có tạo xoáy nhanh và đồng thời có sự thay đổi màu sắc từ màu ngọc lam sang màu nâu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút, tiếp đó được đổ vào 5% dung dịch nước NH₄OH (360 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 60% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 120g). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp chỉ ra rằng hỗn hợp chứa chất trung gian S-1I và chất trung gian S-1J (2,87 g, 66%) ở dạng dầu vàng nhạt nhớt. ¹H NMR chỉ ra rằng sản phẩm là hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang S-1I:S-1J với tỷ lệ 1,6:1 như được xác định bằng cách hợp nhất các vạch bội ở 2,74 và 2,84 ppm: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,43-4,54 (2 H, m), 4,23-4,35 (5

H, m), 4,01 (1 H, ddd, $J = 9,54, 6,27, 3,51$ Hz), 2,84 (1 H, ddd, $J = 9,41, 7,28, 3,64$ Hz), 2,74 (1 H, ddd, $J = 10,29, 6,27, 4,02$ Hz), 2,37-2,48 (2 H, m, $J = 10,38, 6,98, 6,98, 3,51, 3,51$ Hz), 2,20-2,37 (3 H, m), 1,92-2,20 (8 H, m), 1,64-1,91 (5 H, m), 1,47 (18 H, s), 0,88-0,98 (12 H, m).

Chất trung gian S-1: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic, và chất trung gian S-1E: axit (2R,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic



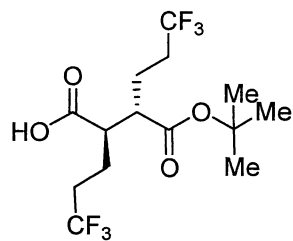
(S-1)



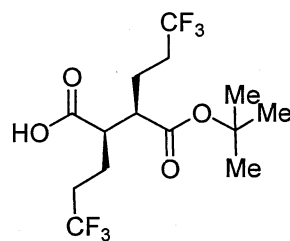
(S-1E)

Bổ sung lần lượt hydro peroxit (30% trong nước) (10,3 g, 91 mmol) và LiOH (685,3 mg, 28,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy, lạnh (0°C) chứa chất trung gian S-1I và chất trung gian S-1J (4,54 g, 9,51 mmol) trong THF (140 mL) và nước (42 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Ở thời điểm này, bình phản ứng được loại ra khỏi bể lạnh và tiếp đó được khuấy trong 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hoà (45 mL) và Na₂SO₃ bão hoà (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp đó hỗn hợp này được cô từng phần dưới áp suất giảm. Dung dịch thô thu được được chiết bằng DCM (3 lần). Pha nước được axit hóa đến độ pH = ~1-2 bằng dung dịch HCl 1N, được chiết bằng DCM (3 lần) và tiếp đó EtOAc (1 lần). Các chất hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp chứa các sản phẩm trung gian S-1 và S-1E (3,00 g, 86%) ở dạng dầu không màu: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,76-2,84 (1 H, m, chất đồng phân không đối quang 2), 2,64-2,76 (3 H, m), 2,04-2,35 (8 H, m), 1,88-2,00 (4 H, m), 1,71-1,83 (4 H, m), 1,48 (9 H, s, chất đồng phân không đối quang 1), 1,46 (9 H, s, chất đồng phân không đối quang 2); ¹H NMR showed a 1,7:1 hỗn hợp chứa S-1E:S-1F bằng cách hợp nhất các pic for the *t*-butyl nhóms.

Chất trung gian S-1: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic, và chất trung gian S-1F: Axit (2R,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic



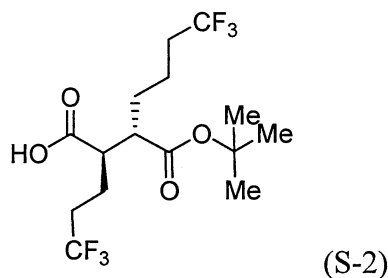
(S-1)



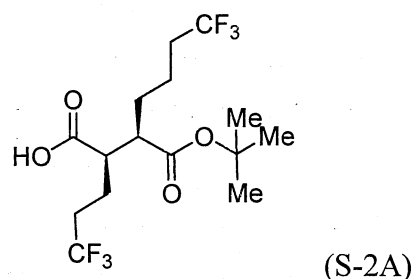
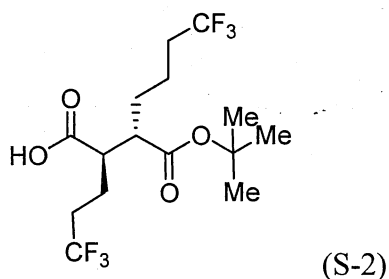
(S-1E)

Bổ sung n-BuLi (2,5M trong hexan) (4,8 mL, 12,00 mmol) vào dung dịch lạnh (-78°C) đã khuấy chứa diisopropylamin (1,7 mL, 11,93 mmol) trong THF (19 mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút và tiếp đó được làm ấm đến 0°C. Trong bình riêng rẽ, bổ sung từ từ dung dịch LDA đã điều chế ở trên vào dung dịch lạnh (-78°C) đã khuấy chứa hỗn hợp chứa các sản phẩm trung gian S-1 và S-1E (1,99 g, 5,43 mmol) trong THF (18 mL) qua ống thông trong 25 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (được đặt trong bể nước 24°C) trong 15 phút, và tiếp đó làm mát tiếp đến -78°C trong 15 phút. Bổ sung Et₂AlCl (1M trong hexan) (11,4 mL, 11,40 mmol) vào hỗn hợp phản ứng bằng ống tiêm. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và tiếp đó được làm lạnh trở lại đến -78°C trong 15 phút. Metanol (25 mL) được bổ sung nhanh, được tạo xoáy mạnh đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó được cô còn ~1/4 thể tích ban đầu. Hỗn hợp này được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch HCl 1N (50 mL) và băng (75 g). Pha nước được tách và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ đã gom lại được rửa bằng hỗn hợp chứa KF (2,85g trong 75 mL nước) và dung dịch HCl 1N (13 mL) [dung dịch thu được pH 3-4], tiếp đó bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang đã làm giàu với tỷ lệ 9:1 (S-1:S-1E) (như được xác định bởi ¹H NMR) chứa chất trung gian S-1 và chất trung gian S-1E (2,13 g, >99%) ở dạng dầu vàng nhạt nhót: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,64-2,76 (2 H, m), 2,04-2,35 (4 H, m), 1,88-2,00 (2 H, m), 1,71-1,83 (2 H, m), 1,48 (9 H, s).

Chất trung gian S-2: Axit (2R,3S)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-6,6,6-trifluo-2-(3-fluoropropyl)hexanoic

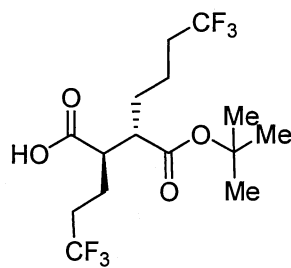


Chất trung gian S-2: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-7,7,7-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)heptanoic, và chất trung gian S-2A: Axit (2R,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-7,7,7-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)heptanoic

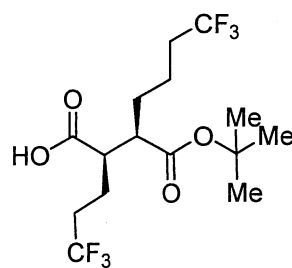


Bổ sung từ từ LDA (7,32 mL, 14,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy, lạnh (-78°C) chứa chất trung gian S-1D (1,72 g, 6,36 mmol) trong THF (30 mL) trong 7 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ, 4,4,4-triflobutyltriflometansulfonat (2,11 g, 8,11 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong 2 phút. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến -25°C (băng/MeOH/băng khô) trong 1 giờ, và tiếp đó làm mát đến -78°C. Sau 80 phút, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng tiếp bằng nước muối và dung dịch được điều chỉnh đến giá trị pH = 3 bằng dung dịch HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng etc. Các chất hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp chứa các sản phẩm trung gian S-2 và S-2A (2,29 g, 95%) ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 2,83-2,75 (m, 1H), 2,64 (ddd, *J* = 9,9, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 2,32-2,03 (m, 5H), 1,98-1,70 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 9H). ¹H NMR chỉ ra rằng hỗn hợp (S-2:S-2A) chứa các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ 1:4,5 bằng cách hợp nhất các pic đối với nhóm *t*-Bu.

Chất trung gian S-2: Axit (2R,3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-7,7,7-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)heptanoic, và chất trung gian S-2A: Axit (2R,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-7,7,7-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)heptanoic



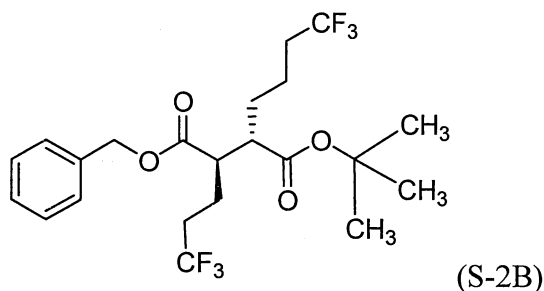
(S-2)



(S-2A)

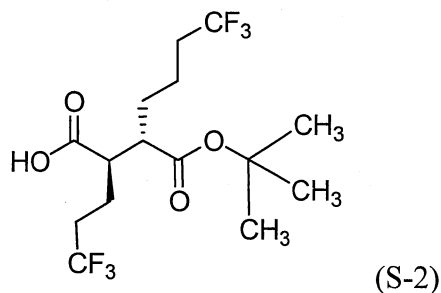
Hỗn hợp chứa chất trung gian S-2 và chất trung gian S-2A (2,29 g, 6,02 mmol) được hòa tan trong THF (38 mL) để thu được dung dịch không màu được làm mát đến -78°C . Tiếp đó, LDA (7,23 mL, 14,5 mmol) (2,0M trong Heptan/THF/etylbenzen) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng trong 3 phút. Sau khi khuấy trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được đặt trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được cho lại vào bể -78°C và tiếp đó diethylalumin clorua (14,5 mL, 14,5 mmol) (1M trong hexan) được bổ sung từ từ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C . Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được đặt trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và tiếp đó được làm lạnh trở lại đến -78°C . Sau 15 phút, phản ứng được dừng lại bằng MeOH (30,0 mL, 741 mmol), được lấy ra khỏi bể -78°C và cô. Bổ sung băng và HCl (60,8 mL, 60,8 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 lần 200 mL). Lốp hữu cơ được rửa bằng kali florua (3,50g, 60,3 mmol) trong 55 mL H_2O và 17,0 mL dung dịch HCl 1N. Các chất hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp đã làm giàu chứa chất trung gian S-2 và chất trung gian S-2A (2,25g, hiệu suất 98%) ở dạng dầu màu vàng sáng. ^1H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 2,83-2,75 (m, 1H), 2,64 (ddd, $J = 9,9, 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 2,32-2,03 (m, 5H), 1,98-1,70 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 9H). ^1H NMR chỉ ra rằng chất đồng phân không đối quang mong muốn: chất trung gian S-2 có tỷ lệ 9:1.

Chất trung gian S-2B: (2R,3S)-1-benzyl 4-*tert*-butyl 2,3-bis(4,4,4-triflobutyl)suxinat



Bổ sung benzyl bromua (1,20 mL, 10,1 mmol) vào hỗn hợp đã khuấy với tỷ lệ 9:1 chứa chất trung gian S-2 và chất trung gian S-2A (2,24 g, 5,89 mmol) và kali cacbonat (1,60 g, 11,58 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL) và được rửa bằng 10% dung dịch LiCl (3 x 100 mL), nước muối (50 mL), và tiếp đó được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc và cô đến khô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 0% đến 100% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 220 g, phát hiện ở 254 nm, và kiểm tra ở 220 nm). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian S-2B (1,59 g, 57,5%). HPLC: RT = 3,863 phút (cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,40-7,34 (m, 5H), 5,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,55 (td, *J* = 10,0, 3,9 Hz, 1H), 2,16-1,82 (m, 5H), 1,79-1,57 (m, 3H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,24 (m, 1H).

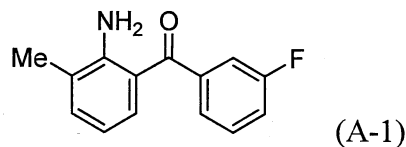
Chất trung gian S-2: Axit (2R,3S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-6,6,6-triflo-2-(4,4,4-triflobutyl)hexanoic



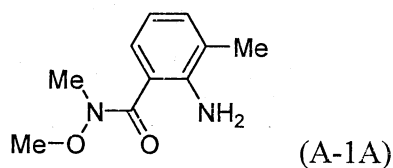
Bổ sung 10% Pd/C (510 mg) vào dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian S-2B (1,59 g, 3,37 mmol) trong MeOH (10 mL) và EtOAc (10 mL) trong điều kiện nito. Không khí được thay bằng hydro và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Chất xúc tác paladi được lọc bỏ qua màng polycarbonat 4 μM và được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất

trung gian S-2 (1,28 g, 99%). ^1H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 2,76-2,67 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 3H), 1,93 (dtd, $J = 14,5, 9,9, 5,2$ Hz, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Chất trung gian A-1: (2-amino-3-metylphenyl)(3-flophenyl)metanon

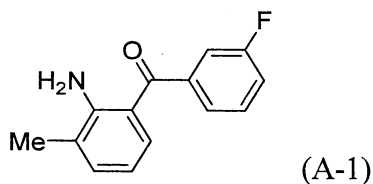


Chất trung gian A-1A: 2-amino-N-metoxý-N,3-đimetylbenzamid



Bổ sung axit 2-amino-3-metylbenzoic (11,2 g, 74,1 mmol) và N,O-đimetylhydroxylamin hydroclorua (14,45 g, 148 mmol) trong DCM (500 mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 1L để thu được huyền phù màu nâu nhạt. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng Et_3N (35 mL), HOBT (11,35 g, 74,1 mmol) và EDC (14,20 g, 74,1 mmol) và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp tiếp đó được rửa bằng 10% LiCl, và tiếp đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng 10% LiCl và dung dịch nước NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được loại màu bằng than, được lọc, và dịch lọc được làm khô qua MgSO_4 . Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được 13,22 g (hiệu suất 92%) chất trung gian A-1A. MS(ES): $m/z = 195,1$ $[\text{M}+\text{H}^+]$; HPLC: RT = 1,118 phút. ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); ^1H NMR (500MHz, cloroform-d) δ 7,22 (dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,63 (br. s., 2H), 3,61 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

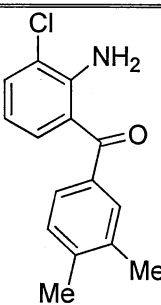
Chất trung gian A-1: (2-amino-3-metylphenyl)(3-flophenyl)metanon

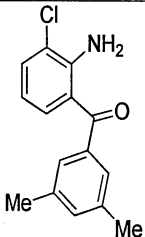
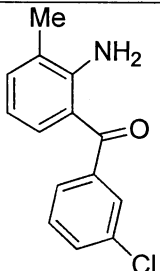
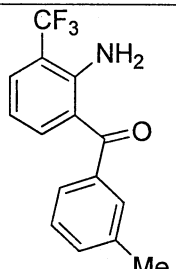
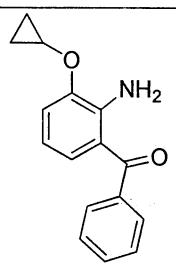
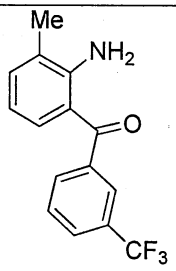


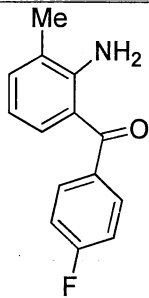
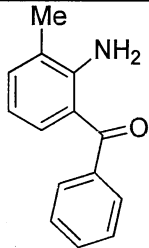
Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 500mL, dung dịch chứa 1-flu-3-iodobenzen (13,61 mL, 116 mmol) trong THF (120 mL) được làm lạnh ở bể -78°C. Dung dịch chứa n-BuLi, (2,5M trong hexan, 46,3 mL, 116 mmol) được bổ sung từng giọt trong 10 phút. Dung dịch này được khuấy ở -78°C trong 30 phút và tiếp đó được cho phản ứng với dung dịch chứa chất trung gian A-1A (6,43 g, 33,1 mmol) trong THF (30 mL). Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vạp hỗn hợp chứa băng và dung dịch HCl 1N (149 mL, 149 mmol) và bình thót cổ phản ứng được rửa bằng THF (5 mL) và được gộp với Hỗn hợp nước. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng 10% dung dịch nước LiCl và độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng dung dịch NaOH 1N. Tiếp đó, hỗn hợp được chiết bằng Et₂O, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua MgSO₄, được lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (220g ISCO), rửa giải bằng gradien từ 10% EtOAc/hexan đến 30% EtOAc/hexan để tạo ra chất trung gian A-1 (7,11 g, 94% hiệu suất) ở dạng dầu. MS(ES): $m/z = 230,1$ [$M+H^+$]; HPLC: RT = 2,820 phút, Độ tinh khiết = 99%. (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm).

Các hợp chất được liệt kê ở Bảng 1 dưới đây (Các sản phẩm trung gian A-2 đến A-9) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã nêu đối với chất trung gian A-1, bằng cách sử dụng anilin và chất phản ứng hữu cơ kim loại thích hợp.

Bảng 1

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [$M+H$] ⁺
A-2		(2-amino-3-clophenyl)(3,4-dimetylphenyl)metanon	1,15 ¹	260

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺
A-3		(2-amino-3-clophenyl)(3,5-đimetylphenyl)metanon	1,16 ¹	260
A-4		(2-amino-3-metylphenyl)(3-clophenyl)metanon	2,61 ²	246,2
A-5		(2-amino-3-(triflometyl)phenyl)(m-tolyl)metanon	2,71 ²	280,3
A-6		(2-amino-3-xyclopropoxyphenyl)(phenyl)metanon	3,32 ³	254
A-7		(2-amino-3-metylphenyl)(3-(triflometyl)phenyl) metanon	1,09 ⁴	279,9

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺
A-8		(2-amino-3-metylphenyl)(4-flophenyl)metanon	2,08 ⁵	230,09
A-9		(2-amino-3-metylphenyl)(phenyl)metanon	0,98 ¹	212

¹ H₂O/CH₃CN với TFA, BEH C18 1,75μm, 2,1x50mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm.

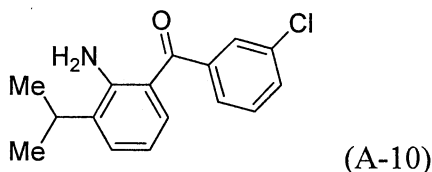
² H₂O/MeOH với 0,1%TFA, Luna C18 3μm, 4,6x30mm, gradien = 3,5 phút, bước sóng = 220.

³ MeOH/H₂O/0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5μ, 2,1x30mm, 1mL/phút, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm.

⁴ H₂O/CH₃CN với 0,05%TFA, BEH C18 1,7μm, 2,1x50mm, gradien (2%-98%) = 1 phút, bước sóng = 220.

⁵ H₂O/MeOH với 0,1%TFA, PHENOMENEX® 2,5μm, 2,0x30mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220.

Chất trung gian A-10: (2-amino-3-isopropylphenyl)(3-clophenyl)metanon

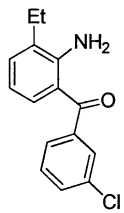
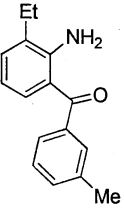
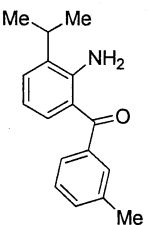
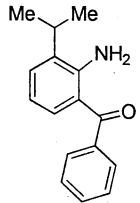


2-Isopropylanilin (3 mL, 21,19 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tricloboran (1M trong điclotetan) (23,31 mL, 23,31 mmol) và dicloetan (50 mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, 3-clorobenzonitril (5,83 g,

42,4 mmol), sau đó nhôm trichlorua (3,11 g, 23,31 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 25 phút. Bể băng được loại bỏ và hỗn hợp được gia nhiệt tới 75°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, HCl 6N (60 mL, 10 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt tới 75°C. Sau 4 giờ, HCl 12N (10 mL) được bổ sung và tiếp tục gia nhiệt qua đêm ở 75°C. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được chuyển vào bình thót cổ Erlenmeyer, được pha loãng bằng etyl axetat, làm mát đến 0°C, và độ pH được tăng lên cẩn thận đến 10 bằng 50% dung dịch nước NaOH. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (4 lần). Dịch chiết etyl axetat được gộp lại, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và cô để thu được dầu màu hổ phách trong. Dầu này được tạo huyền phù trong lượng tối thiểu heptan và tinh chế trên hệ sắc ký hướng dẫn ISCO (220 g vỏ silic đioxit, rửa giải bằng 0-20% etyl axetat/heptan, 150 mL/phút) để tạo ra chất trung gian A-10 (2,85 g, 10,41 mmol, hiệu suất 49,1%). HPLC RT = 3,876 phút từ 10/90 đến 90/10 (MeOH/H₂O/0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5µm, 2,1x30mm, 1mL/phút, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm); MS(ES): m/z = 274 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,63 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44-7,29 (m, 3H), 6,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,43 (br. s., 2H), 3,11-2,87 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

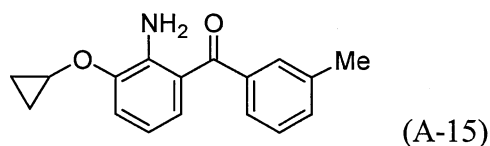
Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây (Các sản phẩm trung gian A-11 đến A-14) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian A-10, bằng cách sử dụng anilin và aryl nitril thích hợp, thu được bằng các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật.

Bảng 2

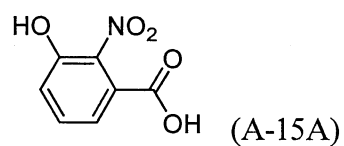
Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút) ¹	LC/MS [M+H] ⁺
A-11		(2-amino-3-ethylphenyl)(3-chlorophenyl)methanone	3,65	260
A-12		(2-amino-3-ethylphenyl)(m-tolyl)methanone	3,59	240
A-13		(2-amino-3-isopropylphenyl)(m-tolyl)methanone	3,68	254
A-14		(2-amino-3-isopropylphenyl)(phenyl)methanone	3,45	240

¹ MeOH/H₂O/0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5μ, 2,1x30mm, 1mL/phút, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm.

Chất trung gian A-15: (2-amino-3-cyclopropoxyphenyl)(m-tolyl)methanone

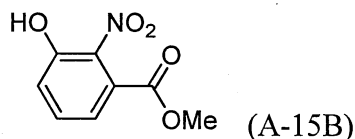


Chất trung gian A-15A: Axit 3-hydroxy-2-nitrobenzoic



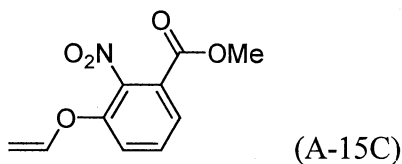
Bổ sung axit 3-clo-2-nitrobenzoic (10 g, 49,6 mmol) và dung dịch kali hydroxit (40 g, 727 mmol) trong nước (70 mL) vào bình thót cổ dung tích 250mL. Huyền phù đặc được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 12 giờ. Dung dịch được làm lạnh bằng băng và độ pH được tăng cẩn thận lên đến 3 bằng dung dịch HCl đậm đặc. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Hỗn hợp sản phẩm thô được hòa tan trong điclorometan và kết tủa màu vàng thu được được lọc để tạo ra chất trung gian A-15A (6 g, 32,8 mmol, hiệu suất 66,0%). HPLC: RT = 0,85 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 206 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,56-7,35 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H).

Chất trung gian A-15B: Metyl 3-hydroxy-2-nitrobenzoat



Bổ sung từ từ thionyl clorua (9,96 mL, 137 mmol) vào bình thót cổ dung tích 100mL chứa MeOH (60 mL) ở 0°C. Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và tiếp đó chất trung gian A-15A (10 g, 54,6 mmol) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô để thu được phần cặn màu vàng sáng. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (0% đến 100% EtOAc/heptan trong 15 phút, cột 80 g) để thu được sản phẩm mong muốn (10,2 g, hiệu suất 95%). HPLC: RT = 1,75 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 220 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,60 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,10 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

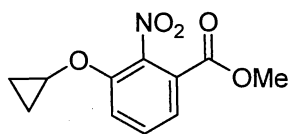
Chất trung gian A-15C: Metyl 2-nitro-3-(vinylloxy)benzoat



Hỗn hợp chứa đồng (II) axetat (11,98 g, 65,9 mmol) và điclorometan (80 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, trước khi bổ sung hợp chất 2,4,6-

trivinyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan:pyridin (1:1) (10,63 g, 44,2 mmol, 0,67 đương lượng), chất trung gian A-15B (13 g, 65,9 mmol), pyridin (26,7 mL, 330 mmol), và zeolit (1 g). Hỗn hợp màu xanh da trời sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày, đồng thời hỗn hợp phản ứng này được để trong không khí. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lót CELITE® và được rửa bằng điclorometan. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước amoni axetơ 3M (2 lần), nước, nước muối, và tiếp đó được làm khô và được cô trong chân không. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (0% đến 20% EtOAC/DCM trong 15 phút, cột 120 g) để thu được chất trung gian A-15C (7,42 g, 33,2 mmol, hiệu suất 50,4%). HPLC: RT = 2,487 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5µm, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 246 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,77 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 13,6, 5,9 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,56 (s, 1H), 0,03 (s, 1H).

Chất trung gian A-15D: Metyl 3-xyclopropoxy-2-nitrobenzoat

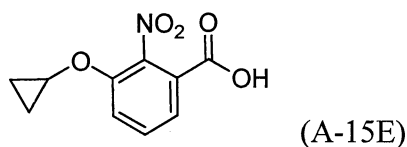


(A-15D)

Dung dịch chứa axit 2,2,2-tricloaxetic (16,30 g, 100 mmol) trong điclorometan (100 mL) được bổ sung từ từ qua phễu bổ sung vào dung dịch chứa diethylzinc (1M hexan, 100 mL, 100 mmol) ở -10°C trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, và tiếp đó diiodometan (8 mL, 100 mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Dung dịch chứa chất trung gian A-15C (7,42 g, 33,2 mmol) trong điclorometan (20 mL) được bổ sung từ từ qua phễu bổ sung. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm mát đến 0°C và được dừng lại bằng HCl 1M. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu chiết, và lớp nước được chiết bằng điclorometan (3 lần). Các dịch chiết đã gộp lại được rửa bằng natri bicacbonat bão hoà, nước và nước muối, được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và cô. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0% EtOAC/heptan trong 15 phút, cột 220 g) để tạo ra chất trung gian A-15D (4,7 g, 19,81 mmol, hiệu suất 60,0%). HPLC: RT = 2,66 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5µm, 2,1 x 30 mm, gradien = 4

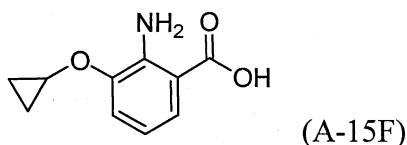
phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 260 $[M+Na]^+$; 1H NMR (400MHz, cloroform- d) δ 7,68-7,57 (m, 2H), 7,57-7,41 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 4H), 0,94-0,78 (m, 4H).

Chất trung gian A-15E: Axit 3-xyclopropoxy-2-nitrobenzoic



Dung dịch chứa chất trung gian A-15D (4,7 g, 19,81 mmol) trong THF (30 mL) và MeOH (30 mL) được xử lý bằng dung dịch chứa lithi hydroxit (2,88 g, 120 mmol) trong nước (15 mL, 833 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi hữu cơ được loại ra dưới áp suất giảm. Huyền phù đặc trong nước thu được được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng HCl 1M và được chiết bằng etyl axetat (3 lần). Các dịch chiết được gộp lại và được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và cô để tạo ra chất trung gian A-15E (4,35 g, 19,8 mmol, 98% hiệu suất). HPLC: RT = 2,186 phút ($H_2O/MeOH$ với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 246 $[M+Na]^+$; 1H NMR (400MHz, cloroform- d) δ 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68-7,46 (m, 2H), 4,02 (tt, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 1,00-0,52 (m, 4H).

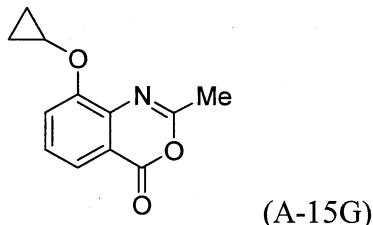
Chất trung gian A-15F: Axit 2-amino-3-xyclopropoxybenzoic



Hỗn hợp chứa chất trung gian A-15E (420 mg, 1,882 mmol), kẽm (1230 mg, 18,82 mmol), và amoni clorua (1007 mg, 18,82 mmol) trong etanol (10 mL) và nước (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp được axit hóa nhẹ và tiếp đó được chiết bằng DCM (2 lần). Các chất hữu cơ đã gom lại được làm khô qua Na_2SO_4 , và cô để thu được chất trung gian A-15F ở dạng dầu màu nâu. HPLC: RT = 1,96 phút ($H_2O/MeOH$ với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 194,12 $[M+H]^+$; 1H NMR

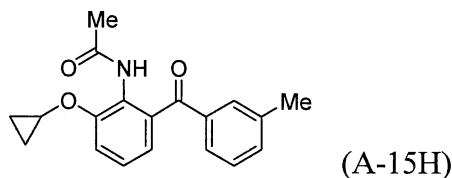
(400MHz, metanol- d_4) δ 7,67-7,43 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 0,82-0,63 (m, 4H).

Chất trung gian A-15G: 8-xyclopropoxy-2-metyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-on



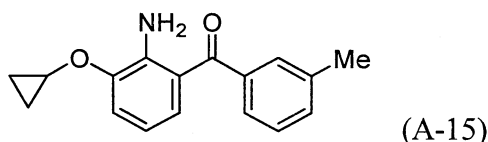
Dung dịch chứa chất trung gian A-15F (1 g, 5,18 mmol) và axetic anhydrit (4,88 ml, 51,8 mmol) được gia nhiệt đến 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được cô trong chân không, và Phần cặn được pha loãng bằng toluen và cô để tạo ra chất trung gian A-15G. HPLC: RT = 1,22 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 218,12 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, cloroform- d) δ 7,82 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,55-7,37 (m, 1H), 4,02-3,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,08-0,74 (m, 4H).

Chất trung gian A-15H: N-(2-xyclopropoxy-6-(3-metylbenzoyl)phenyl)axetamit



Dung dịch chứa chất trung gian A-15G (1 g, 4,60 mmol) trong ete (5 mL) và toluen (10 mL) được làm mát đến -10°C (metanol/băng). Dung dịch chứa m-tolylmagie bromua (5,06 mL, 5,06 mmol) được bổ sung từng giọt trong thời gian 10 phút. Sau khi bổ sung hoàn toàn, bình thót cổ được lấy ra khỏi bể băng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch tiếp đó được làm mát đến -10°C và 40 mL dung dịch HCl 1N được bổ sung. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaOH 0,5M, tiếp đó bằng nước, và tiếp đó được cô trong chân không. Phần cặn được sử dụng nguyên dạng ở phản ứng tiếp theo. HPLC: RT = 2,808 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 310,05 [M+H]⁺.

Chất trung gian A-15: (2-Amino-3-xyclopropoxyphenyl)(m-tolyl)metanon

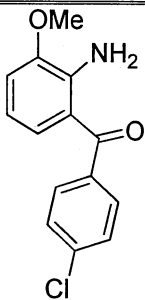


Dung dịch chứa chất trung gian A-15H (495 mg, 1,6 mmol) trong etanol (10 mL) và HCl 6N (5 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và tiếp đó được pha loãng bằng 10 mL nước, và được chiết bằng etyl axetat (3 lần 50 mL). Các pha hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng natri hydroxit 1N, được làm khô qua Na₂S₂O₄ và được cô trong chân không. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (0% đến 100% EtOAC/heptan trong 10 phút, cột 12 g) để tách chất trung gian A-15 (250 mg, 0,935 mmol, hiệu suất 58,4%) ở dạng dầu màu vàng. HPLC: RT = 3,58 phút (H₂O/MeOH với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 2,1 x 30 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): *m/z* = 268,02 [M+H]⁺.

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây (Các sản phẩm trung gian A-16 đến A-17) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian A-15, bằng cách sử dụng anilin và chất phản ứng hữu cơ kim loại thích hợp, thu được bằng cách các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật.

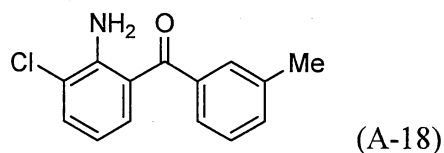
Bảng 3

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút) ¹	LC/MS [M+H] ⁺
A-16		(2-amino-3-metoxypheyl)(3-clophenyl)metanon	2,15	262

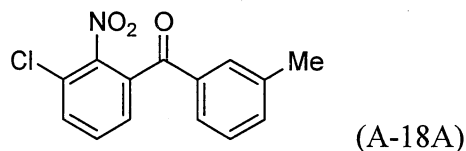
Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút) ¹	LC/MS [M+H] ⁺
A-17		(2-amino-3-metoxypheyl)(4-clophenyl)metanon	2,14	262

¹H₂O/CH₃CN với NH₄OAc, PUROSPHER® STAR RP-18 3,5μm, 4x55 mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm.

Chất trung gian A-18: (2-amino-3-clophenyl)(m-tolyl)metanon



Chất trung gian A-18A: (3-clo-2-nitrophenyl)(m-tolyl)metanon

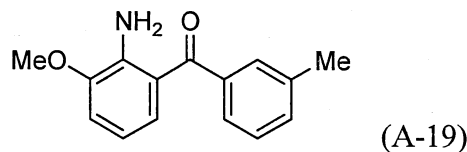


Dung dịch chứa axit 3-clo-2-nitrobenzoic (2,5 g, 12,40 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được xử lý bằng oxalyl clorua (1,194 mL, 13,64 mmol), sau đó bằng DMF (0,096 mL, 1,240 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến 0°C, dung dịch 1M chứa m-tolylmagie bromua (24,81 mL, 24,81 mmol) được bổ sung. Sau 1 giờ, phần m-tolylmagie bromua khác (24,81 mL, 24,81 mmol) được bổ sung. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (200 mL) và dung dịch HCl 1N (150 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 lần, mỗi lần 100 mL). Các pha hữu cơ đã gộp lại được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 100% dung môi A/B = etyl axetat/heptan, REDISEP® SiO₂ 120g) để tạo ra chất trung gian A-18A (0,700 g, 21%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

Chất trung gian A-18:

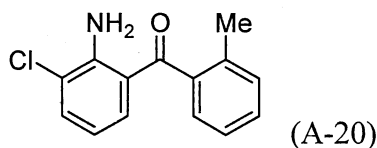
Hỗn hợp chứa chất trung gian A-18A (0,710 g, 2,58 mmol) trong THF (7,5 mL), etanol (14,75 mL) và nước (3,7 mL) được xử lý bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (4 mL) và bột sắt (0,647 g, 11,59 mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C, đồng thời khuấy trộn. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit® và dịch lọc được phân bố giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (75 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (1x50 mL). Các pha hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 100% dung môi A/B = etyl axetat/heptan, REDISEP® SiO₂ 24g) để tạo ra chất trung gian A-18 (0,417 g, 66%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

Chất trung gian A-19: (2-amino-3-metoxyphenyl)(m-tolyl)metanon

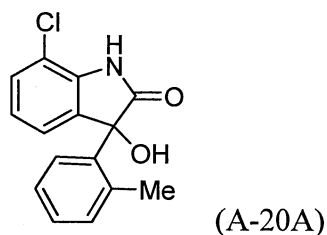


Chất trung gian A-19 được điều chế từ axit 3-metoxy-2-nitrobenzoic theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian A-18. HPLC RT = 2,21 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm). [M+H⁺] = 246.

Chất trung gian A-20: (2-amino-3-clophenyl)(o-tolyl)metanon



Chất trung gian A-20A: 7-clo-3-hydroxy-3-(o-tolyl)indolin-2-on



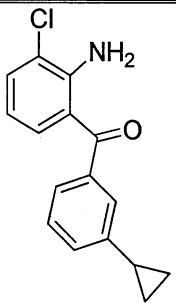
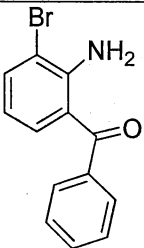
Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 100mL, dung dịch chứa 7-cloindolin-2,3-dion (1g, 5,51 mmol) trong THF (10 mL) được làm lạnh trong bể băng/nước. Dung dịch chứa o-tolylmagie bromua (2M, 5,51 mL, 11,01 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được loại ra khỏi bể lạnh và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô để thu được chất trung gian A-20A. MS(ES): $m/z = 272$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; HPLC: RT = 2,478 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm).

Chất trung gian A-20:

Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250 mL, dung dịch chứa kali feroxyanit (5,28g, 14,33 mmol), NaHCO_3 (1,25g, 14,88mmol) và NaOH (0,22g, 5,51mmol) trong nước (45 mL) được gia nhiệt đến 100°C . Sau 30 phút, dung dịch chứa chất trung gian A-20A (1,5g, 5,51 mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung từng giọt trong thời gian 5 phút và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 17 giờ, và tiếp đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được xử lý bằng than hoạt tính, được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô để thu được chất trung gian A-20 (1,208 g, 89%). MS(ES): $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: RT = 3,208 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm). ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 4 dưới đây (Chất trung gian A-21 đến A-22) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian A-20 sử dụng isatin và chất phản ứng hữu cơ kim loại thích hợp.

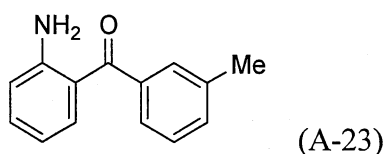
Bảng 4

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺
A-21		(2-amino-3-chlorophenyl)(3-cyclopropylphenyl)metanon	3,69 ¹	272
A-22		(2-amino-3-bromophenyl)(phenyl)metanon	1,89 ²	330

¹ MeOH/H₂O/0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, 1mL/phút, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm).

² H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm.

Chất trung gian A-23: (2-aminophenyl)(m-tolyl)metanon

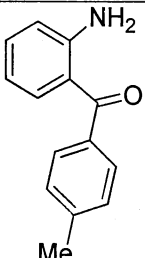
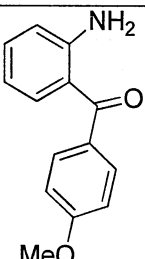
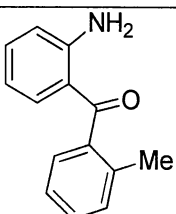


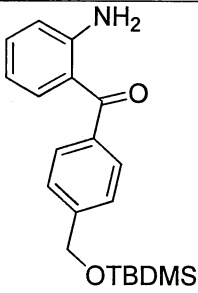
Bổ sung 2 giọt đibromoetan vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 250mL đã nạp magie (0,947 g, 39,0 mmol) và dietyl ete (50,0 ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 5 phút và tiếp đó được dừng gia nhiệt. Tiếp theo, 1-bromo-3-metylbenzen (5 g, 29,2 mmol) trong dietyl ete (50 ml) được bổ sung từ từ từng phần cho tới khi đạt tới quá trình hồi lưu. Bromua còn lại được bổ sung từng giọt để duy trì quá trình hồi lưu. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 3 giờ. Tiếp theo, 2-aminobenzonitril (1,151 g, 9,74 mmol) trong dietyl ete (50,0 ml) được bổ sung từ từ trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được đun hồi lưu qua đêm. Thể tích của

hỗn hợp phản ứng được giảm xuống còn 1/3 và 100 g băng đập nhỏ và 50 ml HCl 6N được bổ sung trong khi khuấy trộn. Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng NaOH 5N và phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (50 mL). Hai pha được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 lần, mỗi lần 200 mL). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 70% dung môi A/B = etyl axetat/heptan, REDISEP® SiO₂ 80g) để tạo ra chất trung gian A-23 (1,84 g, 89%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,44-7,23 (m, 6H), 7,08 (br. s., 2H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 5 dưới đây (Các sản phẩm trung gian A-24 đến A-27) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian A-23, bằng cách sử dụng aryl halogenua và aryl nitril thích hợp.

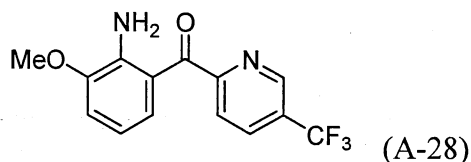
Bảng 5

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT ¹ phút.	LC/MS [M+H] ⁺
A-24		(2-aminophenyl)(p-tolyl) metanon	1,90	212
A-25		(2-aminophenyl)(4-methoxyphenyl) metanon	1,73	228
A-26		(2-aminophenyl)(o-tolyl) metanon	1,90	212

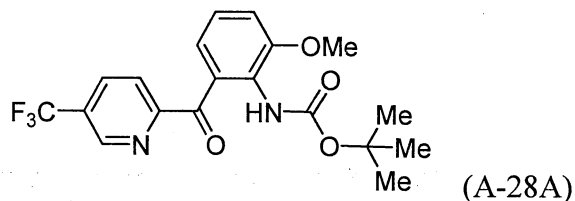
Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT ¹ phút.	LC/MS [M+H] ⁺
A-27		(2-aminophenyl)(4-(((<i>tert</i> -butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)metanon	2,55	342

¹H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm.

Chất trung gian A-28: (2-Amino-3-metoxypheyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metanon



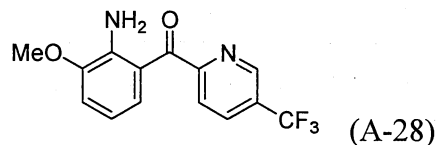
Chất trung gian A-28A: *tert*-Butyl (2-metoxi-6-(5-(triflometyl)picolinoyl)phenyl)-carbammat



Bổ sung *t*-BuLi (2,6 mL, 4,42 mmol) vào dung dịch đã khuấy, lạnh (-23°C) chứa *tert*-butyl 2-metoxypheylcarbammat (443,3 mg, 1,986 mmol) trong ete (5 mL) trong điều kiện N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, và tiếp đó làm mát đến -78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa metyl 5-(triflometyl)picolinate (501,3 mg, 2,44 mmol) trong ete (10 mL) qua ống thông vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy thêm trong một giờ, và tiếp đó phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước bằng cách khuấy trộn mạnh. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng NaCl bão hòa tiếp đó được làm khô (Na₂S₂O₄), được lọc và cô để thu được chất rắn màu vàng. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO

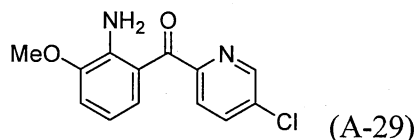
CombiFlash Rf, 0% đến 100% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO₂ 40g) to obtained chất trung gian A-28A (546,8 mg, hiệu suất 69,5%) ở dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 8,83-8,88 (1 H, m), 8,24 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,07 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz), 7,25 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,18-7,24 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 6,95 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 1,25 (9 H, s).

Chất trung gian A-28:

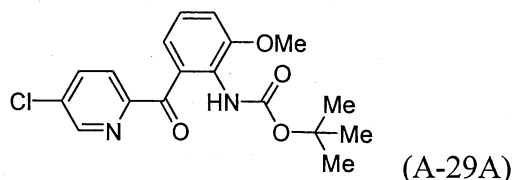


Bổ sung TFA (0,106 mL, 1,375 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian A-28A (545 mg, 1,375 mmol) trong DCM (15 mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng toluen (30 mL) và tiếp đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 20% dung môi A/B = DCM/MeOH, REDISEP® SiO₂ 40g, được mang như dung dịch DCM) để tạo ra sản phẩm trung gian A-28 (376,8 mg, 93% hiệu suất): ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 8,94-8,99 (1 H, m), 8,11 (1 H, dt, *J* = 8,1, 1,1 Hz), 7,86 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,17 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz), 6,89 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz), 6,55 (1 H, m, *J* = 16,1 Hz), 3,92 (3 H, s).

Chất trung gian A-29: (2-Amino-3-metoxypheyl)(5-clopyridin-2-yl)metanon



Chất trung gian A-28A: *tert*-butyl (2-(5-chloropicolinoyl)-6-metoxypheyl)carbamate



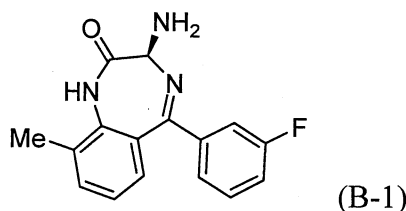
Bổ sung *t*-BuLi (3,2 mL, 5,44 mmol) vào dung dịch đã khuấy, lạnh (-23°C) chứa *tert*-butyl 2-metoxypheylcarbamate (548 mg, 2,454 mmol) trong ete (6 mL) trong điều kiện N₂. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến -78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa etyl 5-clopicolinat (564,5 mg, 3,04 mmol) trong ete

(12 mL) qua ống thông vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 phút, và tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung H₂O bằng cách khuấy trộn mạnh. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và pha hữu cơ được tách, được rửa bằng NaCl bão hòa tiếp đó được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô để thu được sản phẩm trung gian A-29A (511,5 mg, hiệu suất 57,4%) ở dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 8,55 (1 H, dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz), 8,08 (1 H, dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz), 7,80 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,16-7,25 (2 H, m), 7,06 (1 H, dd, *J* = 7,5, 2,2 Hz), 6,90 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 1,28 (9 H, s).

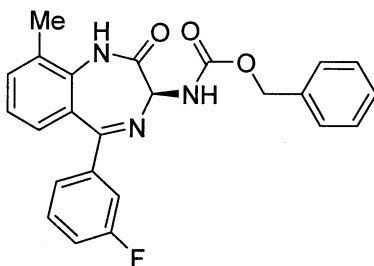
Chất trung gian A-29:

Bổ sung TFA (14 mL, 182 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian A-29A (511,5 mg, 1,410 mmol) trong DCM (14 mL). Sau 60 phút, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được tái hòa tan trong DCM, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được làm khô (MgSO₄), được lọc và cô để tạo ra chất trung gian A-29 (402,1 mg, hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu hổ phách: HPLC RT = 2,763 phút. (Waters Sunfire C18 2,5 μm 2,1 x 30mm, MeOH/H₂O/TFA, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm), ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 8,66 (1 H, dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz), 7,85 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,75 (1 H, dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz), 7,25 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz), 6,89 (1 H, dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz), 6,55 (1 H, dd, *J* = 8,3, 7,8 Hz), 4,74 (2 H, br. s.), 3,91 (3 H, s). MS(ES): *m/z* = 263 [M+H⁺].

Chất trung gian B-1: (S)-3-Amino-5-(3-flophenyl)-9-metyl-1H-benzo[e][1,4]điazepin-2(3H)-on



Chất trung gian B-1A: (S)-Benzyl (5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)carbammat



(B-1A)

Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 1L, dung dịch chứa axit 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-((phenoxycarbonyl)amino)acetic (*J. Org. Chem.*, 55:2206-2214 (1990)) (19,37 g, 62,0 mmol) trong THF (135 mL) được làm lạnh trong bể băng/nước và được cho phản ứng với oxalyl clorua (5,43 mL, 62,0 mmol) và 4 giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Tiếp theo, dung dịch chứa chất trung gian A-1 (7,11 g, 31,0 mmol) trong THF (35 mL) được bổ sung và dung dịch thu được được loại ra khỏi bể băng/nước và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp tiếp đó được cho phản ứng với dung dịch amoniac, (7M trong MeOH) (19,94 mL, 140 mmol). Sau 15 phút, phần amoniac khác, (7M trong MeOH) (19,94 mL, 140 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được đậy kín trong điều kiện N₂ và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô còn ~1/2 thể tích và tiếp đó được pha loãng bằng AcOH (63 mL) và khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô, và Phần cặn được pha loãng bằng 500 mL nước để thu được kết tủa. Hexan và Et₂O được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra chất rắn màu da cam. Et₂O được loại bỏ dưới dòng nitơ và lớp nước được lắng gạn. Phần cặn được nghiền bằng 40 mL iPrOH và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng để thu được kết tủa màu trắng. Chất rắn được lọc và được rửa bằng iPrOH, tiếp đó được làm khô trên máy lọc dưới dòng nitơ để thu được chất trung gian raxemic B-1A (5,4 g, hiệu suất 41,7%).

Chất trung gian raxemic B-1A (5,9 g, 14,3 mmol) được phân giải bằng cách sử dụng các điều kiện SFC không đối xứng nêu dưới đây. Các chất đồng phân lập thể mong muốn được thu gom là pic thứ hai theo trình tự rửa giải: Thiết bị: Berger SFC MGIII, Cột: CHIRALPAK® IC 25 x 3 cm, 5 cm; nhiệt độ cột: 45°C; Pha động: CO₂/MeOH (45/55); Tốc độ dòng: 160 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.

Sau khi làm bay hơi dung môi, chất trung gian B-1A (2,73 g, hiệu suất 46%) thu được ở dạng chất rắn màu trắng. HPLC: RT = 3,075 phút. (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm). HPLC RT không đối xứng: 8,661 phút (AD, 60% (EtOH/MeOH)/heptan) > 99%

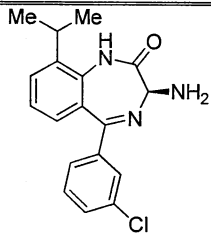
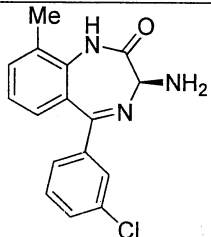
lượng dư đối quang. MS(ES): $m/z = 418,3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 8H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 3H), 2,42 (s, 3H).

Chất trung gian B-1: (S)-3-amino-5-(3-flophenyl)-9-metyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on.

Trong bình thốt cổ đáy tròn dung tích 100mL, dung dịch chứa chất trung gian B-1A (2,73 g, 6,54 mmol) trong axit axetic (12 mL) được xử lý bằng HBr, 33% trong HOAc (10,76 mL, 65,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng Et₂O để thu được kết tủa màu vàng. Chất rắn màu vàng được lọc và được rửa bằng Et₂O trong điều kiện nitơ. Chất rắn được chuyển vào bình đáy tròn dung tích 100mL và nước được bổ sung (tạo ra kết tủa màu trắng). Huyền phù đặc được bazơ hóa từ từ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Kết tủa thô thu được được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô qua MgSO₄, và tiếp đó được lọc và cô đến khô để thu được chất trung gian B-1 (1,68 g, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn dạng bột màu trắng. MS(ES): $m/z = 284,2$ $[M+H]^+$; HPLC: RT = 1,72 phút (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (br. s., 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 7,22-7,11 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,55 (br. s., 2H), 2,41 (s, 3H).

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 6 dưới đây (Các sản phẩm trung gian B-2 to B-3) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian B-1, bằng cách sử dụng lần lượt các nguyên liệu trung gian A-10 và chất trung gian A-4 ban đầu.

Bảng 6

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺
B-2 ^a		(S)-3-amino-5-(3-chlorophenyl)-9-isopropyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,61 ¹	328
B-3 ^b		(S)-3-amino-5-(3-chlorophenyl)-9-methyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	0,73 ²	330,1

¹ MeOH/H₂O/0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, 1mL/phút, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm.

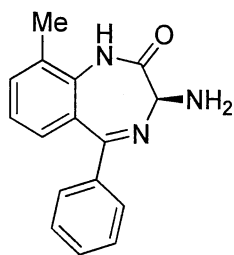
² H₂O/CH₃CN với 0,05%TFA, BEH C18 1,7μm, 2,1x50mm, gradien (2%-98%) = 1 phút, bước sóng = 220 nm.

Điều kiện tách không đối xứng:

^a Thiết bị: Berger SFC MGIII; Cột: Lux Cell-4, 250 X 30 mm ID, 5 μm, nhiệt độ cột: 45°C; Pha động: CO₂/MeOH (70/30); Tốc độ dòng: 200 mL/phút; Detection 220 nm.

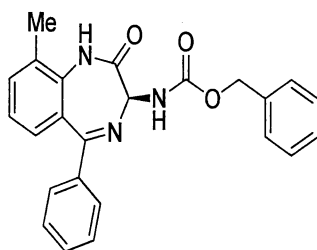
^b Thiết bị: Berger SFC MGIII, Cột: CHIRALPAK® IC 25 x 3 cm, 5 μm; nhiệt độ cột: 45°C; Pha động: CO₂/MeOH (55/45); Tốc độ dòng: 180 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.

Chất trung gian B-4: (S)-3-amino-9-metyl-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on



(B-4)

Chất trung gian B-4A: (S)-Benzyl (9-metyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat



(B-4A)

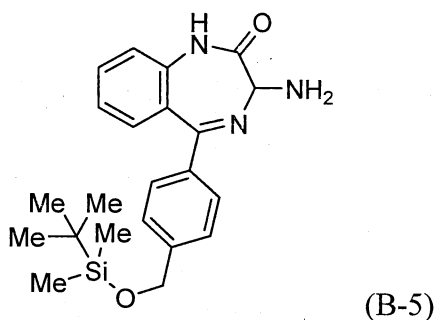
Hỗn hợp chứa 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)axit axetic (5,50 g, 16,87 mmol) được tạo huyền phù trong THF (40,9 mL) và làm mát đến 0°C. Oxalyl clorua (1,477 mL, 16,87 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung 50 µL DMF. Quan sát thấy có hiện tượng thoát khí. Sau 2 giờ, dung dịch chứa chất trung gian A-9 (1,62 g, 7,67 mmol) và N-metylmorpholin (2,53 mL, 23,00 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ. Sau 3,5 giờ, amoniac (7 M trong MeOH) (21,29 mL, 149 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung 5 mL amoniac 7M vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp tiếp đó được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng H₂O, NaOH 1M, và nước muối. Lốp hữu cơ được cô và tiếp đó được tạo huyền phù trong axit axetic (15,34 mL) và amoni axetat (2,96 g, 38,3 mmol) được bổ sung. Sau 4,5 giờ, H₂O được bổ sung vào sản phẩm kết tủa. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và làm khô qua không khí để tạo ra chất trung gian B-4A (2,48 g, 81%). HPLC: RT = 1,01 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, BEH C18 1,75µm, 2,1x50mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): *m/z* = 400,3 [M+H]⁺.

Chất trung gian racemic B-4A (10,8 g, 27,0 mmol) được phân giải bằng cách sử dụng các điều kiện SFC không đối xứng nêu dưới đây. Các chất đồng phân lập thể mong muốn được thu gom là pic thứ nhất theo trình tự rửa giải: Thiết bị: Berger SFC MGIII, Cột: OJ-H 25 X 3cm, 5cm; nhiệt độ cột: 45°C; Pha động: CO₂/MeOH (70/30); Tốc độ dòng: 200 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm. Sau khi làm bay hơi dung môi, chất trung gian B-4A (2,67 g, 6,68 mmol) thu được ở dạng chất rắn màu trắng. HPLC: RT = 2,761 phút (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm). MS(ES): *m/z* = 400,3 [M+H]⁺.

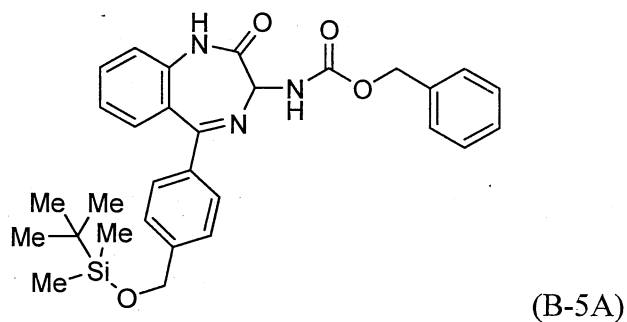
Chất trung gian B-4:

Dung dịch chứa chất trung gian B-4A (2,6 g, 6,51 mmol) trong 33% HBr trong HOAc (10,71 ml, 65,1 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Diethyl ete được bổ sung, và chất rắn màu vàng thu được được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng ete. Chất rắn hút ẩm được hòa tan trong MeOH, cô và được làm khô qua chân không để tạo ra chất trung gian B-4 (2,59 g, 93%). HPLC: RT = 1,433 phút (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm). MS(ES): m/z = 266,0 [M+H]⁺.

Chất trung gian B-5: 3-amino-5-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on



Chất trung gian B-5A: Benzyl (5-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamate



Trong bình thốt cổ đáy tròn dung tích 100mL, huyền phù chứa axit 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-(benzyloxycarbonylamino)axetic (0,952 g, 2,92 mmol) và chất trung gian A-27 (.83 g, 2,430 mmol) trong DCM (20 mL) được xử lý bằng dung dịch chứa DCC (0,602 g, 2,92 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ qua đêm. Bổ sung dung dịch Na₂CO₃ bão hoà (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Huyền phù được lọc, các lớp được tách ra và pha hữu cơ được cô đến khô. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng MeOH (10 mL) và amoniac

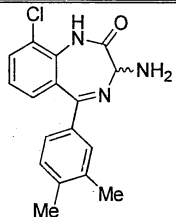
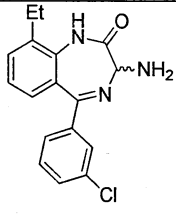
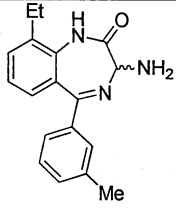
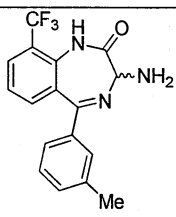
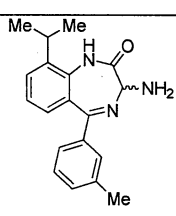
2N trong metanol (14,58 mL, 29,2 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, AcOH (13,91 mL, 243 mmol) được bổ sung trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ trong 72 giờ. Độ pH của phản ứng được điều chỉnh đến 12 bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (100 mL) và nước muối (50 mL). Lớp nước được chiết lại bằng DCM (2 lần, mỗi lần 50 mL). Các pha hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 75% dung môi A/B = etyl axetat/heptan, REDISEP® SiO_2 80g). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra mẫu được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0% đến 60% dung môi A/B = etyl axetat/heptan, REDISEP® SiO_2 40g). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian B-5A (0,368 g, 29%). LC/MS RT = 2,472 phút 10/90 to 90/10 (MeOH/ H_2O /0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5 μm , 2,1x30mm, 1mL/phút, 2 phút gradien, bước sóng = 220 nm); MS(ES): m/z = 530 $[\text{M}+1]$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 10H), 7,29-7,21 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 0,95-0,88 (m, 9H), 0,13-0,03 (m, 6H).

Chất trung gian B-5:

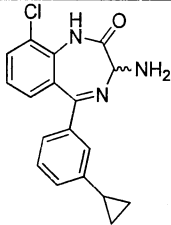
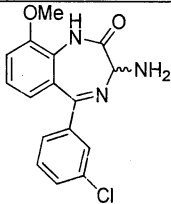
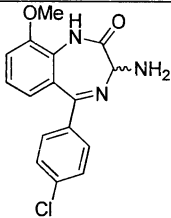
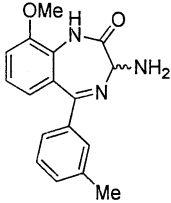
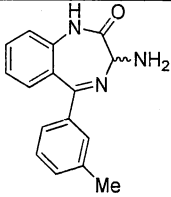
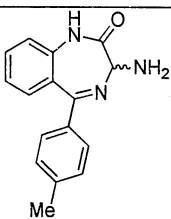
Dung dịch chứa chất trung gian B-5A (330 mg, 0,623 mmol) trong etyl axetat (20 mL) được xử lý bằng 20% Pd/C (50% nước) (200 mg, 0,623 mmol) để thu được huyền phù. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch 3 lần bằng chân không và tiếp đó bằng nitơ, được làm sạch ba lần tiếp bằng chân không và hydro. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí hydro trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên CELITE® và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất trung gian B-5 (0,190 g, 77%). HPLC: RT = 2,0,3 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ với TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 2,1x30mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm). LC/MS: $\text{M}+\text{H}$ = 396; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,66 (br. s., 1H), 7,59 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 0,94-0,91 (m, 9H), 0,10 (s, 6H).

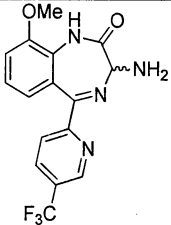
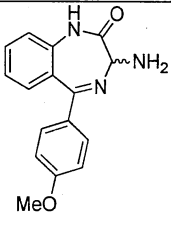
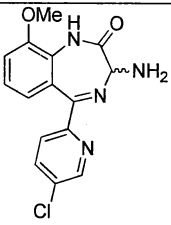
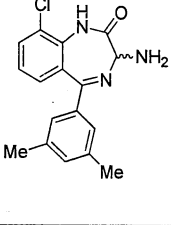
Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 7 dưới đây (Các sản phẩm trung gian B-6 đến B-26) được điều chế theo quy trình tổng hợp chung đã mô tả đối với chất trung gian B-1 và các sản phẩm trung gian B-4 đến B-5, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã nêu.

Bảng 7

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺	Nguyên liệu ban đầu
B-6		3-amino-9-clo-5-(3,4-dimethylphenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	0,73 ¹	314	A-2
B-7		3-amino-5-(3-clophenyl)-9-ethyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,24 ²	314,11	A-11
B-8		3-amino-9-ethyl-5-(m-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,33 ²	294,13	A-12
B-9		3-amino-5-(m-tolyl)-9-(triflometyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,84 ³	334,3	A-5
B-10		3-amino-9-isopropyl-5-(m-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,51 ²	308	A-13

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺	Nguyên liệu ban đầu
B-11		3-amino-9-isopropyl-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,29 ²	294	A-14
B-12		3-amino-9-cyclopropoxy-5-(m-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,36 ²	333,08	A-15
B-13		3-amino-9-cyclopropoxy-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,18 ²	308,14	A-6
B-14		3-amino-9-chloro-5-(m-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,47 ⁴	300	A-18
B-15		3-amino-9-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	0,73 ⁶	334,0	A-7
B-16		3-amino-9-chloro-5-(o-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,78 ⁷	300	A-20
B-17		3-amino-5-(4-fluorophenyl)-9-methyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	0,65 ⁶	284,0	A-8

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺	Nguyên liệu ban đầu
B-18		3-amino-9-chloro-5-(3-cyclopropylphenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,29 ²	326,12	A-21
B-19		3-amino-5-(3-chlorophenyl)-9-methoxy-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,18 ⁴	316	A-16
B-20		3-amino-5-(4-chlorophenyl)-9-methoxy-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	2,23 ⁴	316	A-17
B-21		3-amino-9-methoxy-5-(m-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,45 ⁴	296	A-19
B-22		3-amino-5-(m-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,39 ⁴	266	A-23
B-23		3-amino-5-(p-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,38 ⁴	266	A-24

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút)	LC/MS [M+H] ⁺	Nguyên liệu ban đầu
B-24		3-amino-9-methoxy-5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,79 ⁵	351	A-28
B-25		3-amino-5-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,28 ⁴	282	A-25
B-26		3-amino-5-(5-chloropyridin-2-yl)-9-methoxy-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,58 ⁵	317	A-29
B-27		3-amino-9-clo-5-(3,5-dimethylphenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	0,72 ¹	314	A-3

¹ H₂O/CH₃CN với TFA, BEH C18 1,75μm, 2,1x50mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm.

² MeOH/H₂O/0,1%TFA, Waters Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, 1mL/phút, 4 phút gradien, bước sóng = 254 nm.

³ H₂O/MeOH với 0,1%TFA, Luna C18 3μm, 4,6x30mm, gradien = 3,5 phút, bước sóng = 220 nm.

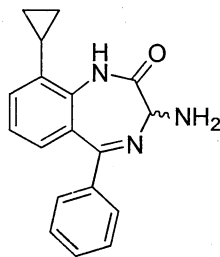
⁴ H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm.

⁵ Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 3,5 μm; H₂O/MeOH/TFA, gradien = 4 phút, bước sóng = 254 nm.

⁶ H₂O/CH₃CN với 0,05%TFA, BEH C18 1,7 μ m, 2,1x50mm, gradien (2%-98%) = 1 phút, bước sóng = 220.

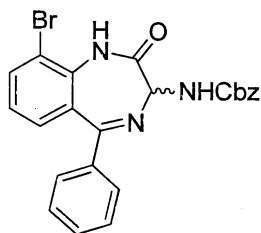
⁷ H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® ODS S5, 4,6x50mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm.

Chất trung gian B-28: 3-Amino-9-xyclopropyl-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on



(B-28)

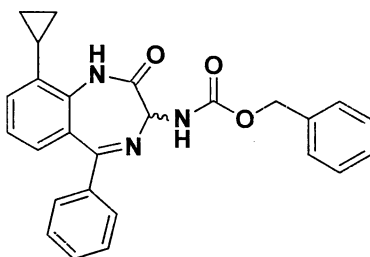
Chất trung gian B-28A: Benzyl (9-bromo-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbammat



(B-28A)

Chất trung gian B-28A được điều chế từ chất trung gian A-22 bằng các quy trình chung được đưa ra đối với chất trung gian B-1. HPLC: RT = 2,048 phút (H₂O/MeOH với TFA, Ascentis Express C18 2,7 μ m, 2,1x50mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm); MS(ES): *m/z* = 464 [M+H⁺].

Chất trung gian B-28B: Benzyl (9-xyclopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbammat



(B-28B)

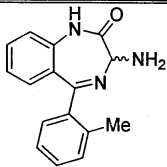
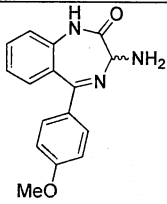
Bổ sung nước (3 mL) Vào hỗn hợp đã khuấy chứa chất trung gian B-28A (2,00 g, 4,31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (946 mg, 1,29 mmol), kali phosphat đibazơ (2,25 g, 12,9 mmol) và este của axit xyclopropylboronic axit metyliminodioxetic (1,70 g, 8,61 mmol) trong dioxan (12 mL) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 20 giờ và tiếp đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và được lọc qua miếng lót silicagel 1 inso (2,54 cm) đã được đệm bằng miếng lót CELITE® 1/2 inso (1,27 cm). Hỗn hợp này được rửa giải tiếp bằng EtOAc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 0% đến 17% dung môi A/B = DCM/axeton, REDISEP® SiO₂ 120 g, phát hiện ở 254 nM, và kiểm tra ở 220 nM). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian B-28B (1,20 g, 65%). HPLC: RT = 3,246 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm). MS(ES): m/z = 426,1 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,32 (m, 10H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,09-0,95 (m, 2H), 0,87-0,78 (m, 1H), 0,61-0,52 (m, 1H).

Chất trung gian B-28:

Chất trung gian B-28 được điều chế từ chất trung gian B-28A bằng cách cho phản ứng với 33% HBr/axit axetic theo quy trình chung được nêu chi tiết đối với chất trung gian B-1. HPLC: RT = 2,085 phút (cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm). LC/MS: M+H = 292,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,01 (br. s., 3H), 7,65-7,48 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,67-0,56 (m, 1H).

Các sản phẩm trung gian dưới đây (B-29 to B-30) được điều chế bằng các phương pháp thông thường đã mô tả đối với chất trung gian B-5 từ nguyên liệu ban đầu đã nêu.

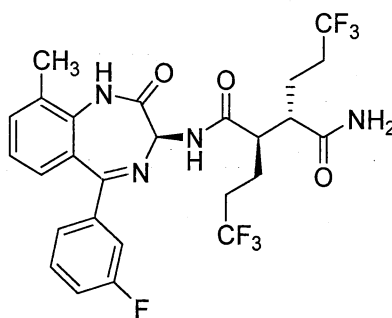
Bảng 8

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên	HPLC RT (phút) ¹	LC/MS [M+H] ⁺	Nguyên liệu ban đầu
B-29		3-amino-5-(o-tolyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,33	266	A-26
B-30		3-amino-5-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on	1,28	282	A-25

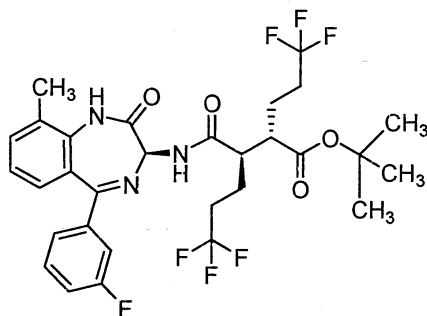
¹ H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 2,1x30mm, gradien = 2 phút, bước sóng = 220 nm.

Ví dụ 1

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



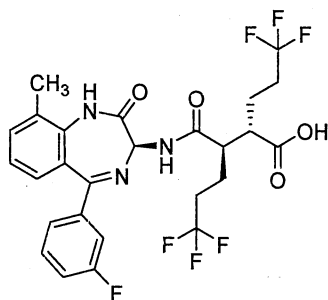
Chất trung gian 1A: (2S,3R)-*tert*-butyl 6,6,6-triflo-3-(((S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoat



(1A)

Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 100mL, dung dịch chứa chất trung gian B-1 (1683 mg, 5,94 mmol), Et₃N (1,656 mL, 11,88 mmol), và chất trung gian S-1 trong DMF (20 mL) được xử lý bằng o-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetraflororat (3815 mg, 11,88 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và nước bão hòa NaHCO₃. Chất kết tủa màu trắng nhạt được tạo ra và được lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn thu được được làm khô trên máy lọc dưới dòng nitơ để thu được chất trung gian 1A (3,7 g, hiệu suất 99%). MS(ES): m/z = 632,4[M+H⁺]; HPLC: RT = 3,635 phút. Độ tinh khiết = 98%. (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút, bước sóng = 220 nm). ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,53 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,88 (td, J = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 2,60 (td, J = 10,2, 4,1 Hz, 1H), 2,54-2,40 (m, 1H), 2,47 (s, 3 H), 2,33-2,12 (m, 3H), 1,98-1,69 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Chất trung gian 1B: Axit (2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic



(1B)

Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250mL, dung dịch chứa chất trung gian 1A (3,7 g, 5,86 mmol) trong DCM (25 mL) được xử lý bằng TFA (25 mL) và dung dịch màu da cam nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô để thu được chất trung gian 1B. HPLC: RT = 3,12 phút (H₂O/MeOH với TFA, CHROMOLITH® ODS S5 4,6 x 50 mm, gradien = 4 phút,

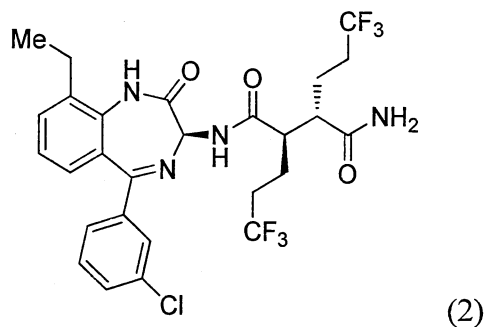
bước sóng = 220 nm). MS(ES): $m/z = 576,3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,54 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,49-7,29 (m, 3H), 7,28-7,15 (m, 3H), 5,38 (br. s., 1H), 2,89 (td, $J = 10,3, 3,7$ Hz, 1H), 2,67 (td, $J = 9,9, 4,2$ Hz, 1H), 2,56-2,38 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,13 (m, 3H), 2,00-1,71 (m, 4H).

Ví dụ 1:

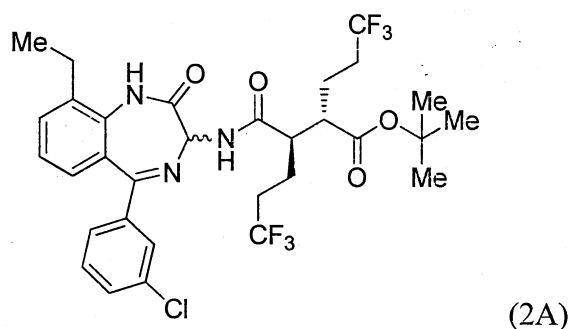
Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250mL, dung dịch chứa chất trung gian 1B (4,04 g, 5,86 mmol) trong THF (50 mL) được xử lý bằng amoniac (2M in iPrOH) (26,4 mL, 52,7 mmol), sau đó là HOBT (1,795 g, 11,72 mmol) và EDC (2,246 g, 11,72 mmol). Huyền phù màu trắng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước và tiếp đó được làm khô trên máy lọc dưới dòng nitơ. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 20 mL iPrOH và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và tiếp đó được lọc và được rửa bằng iPrOH và được làm khô qua chân không để thu được 2,83 g chất rắn. Chất rắn được hòa tan trong EtOH(100 mL) đun hồi lưu và được cho phản ứng từ từ với 200 mg than hoạt tính đã được bổ sung bằng cách phần nhỏ. Hỗn hợp nóng được lọc qua xelit® và được rửa bằng EtOH nóng. Dịch lọc được giảm xuống còn một nửa thể tích, để lạnh và kết tủa màu trắng tạo ra được lọc và được rửa bằng EtOH để thu được 2,57 g chất rắn màu trắng. Quá trình tái kết tinh lần thứ hai ra khỏi EtOH (70 mL) thu được hợp chất ở Ví dụ 1 (2,39 g, 70% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. HPLC: RT = 10,859 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): $m/z = 575,3$ [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,29-7,15 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,59 (td, $J = 10,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,53-2,41 (m, 4H), 2,31-2,10 (m, 3H), 1,96-1,70 (m, 4H).

Ví dụ 2

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

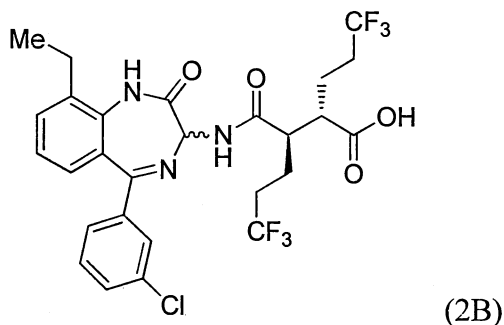


Chất trung gian 2A: (2S,3R)-*tert*-butyl 3-((5-(3-clophenyl)-9-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)carbamoyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoat



Bổ sung từng giọt TEA (0,190 mL, 1,367 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian B-7 đihydrobromua (130 mg, 0,273 mmol), chất trung gian S-1 (100 mg, 0,273 mmol) và TBTU (105 mg, 0,328 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ từ từ vào dung dịch đã khuấy chứa nước chứa dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Sản phẩm hỗn hợp được chiết bằng DCM, được rửa bằng 10% dung dịch LiCl, được làm khô và được cô trong chân không. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (ISCO, 0% đến 50% EtOAc/heptan trong 10 phút, sử dụng cột 12 g) để thu được chất trung gian 2A (116 mg, 0,175 mmol, hiệu suất 64,1%). HPLC RT = 1,20 phút $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ với TFA, BEH C18 1,75 μm , 2,1x50mm, gradient = 2 phút, bước sóng = 220 nm. MS(ES): m/z = 662,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Chất trung gian 2B: Axit (2S,3R)-3-((5-(3-Clophenyl)-9-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)carbamoyl)-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoic



Dung dịch chứa chất trung gian 2A (115 mg, 0,174 mmol) trong DCM (3 mL) được xử lý bằng TFA (0,668 mL, 1,737 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và tiếp đó được cô đến khô. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng toluen và cô tiếp đến khô để tạo ra chất trung gian 2B (87 mg, 0,144 mmol, hiệu suất 83%). HPLC RT = 3,695 (H₂O/CH₃CN với TFA, Waters Sunfire C18 2,1 x 30 mm 3,5 μ m, 4 phút gradien, phát hiện ở 220 nm). MS(ES): m/z = 606,1 [M+H⁺].

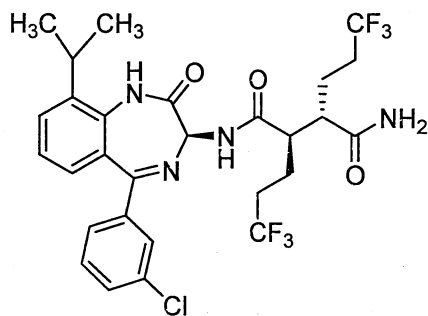
Ví dụ 2:

Dung dịch chứa chất trung gian 2B (101 mg, 0,167 mmol), HOBT (77 mg, 0,500 mmol), và EDC (96 mg, 0,500 mmol) trong THF (2381 μ l) được xử lý bằng dung dịch amoniac 2N trong IPA (583 μ l, 1,167 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô và tiếp đó được cô trong chân không. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO, 0% đến 100% EtOAc/heptan trong 15 phút, sử dụng cột 12 g). Sau khi tách riêng các chất đồng phân không đối quang (Berger SFC MGII, IC không đối xứng, 25 X 3 cm ID, 5 μ m, 92/8 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm), thu được hợp chất ở Ví dụ 2 (38 mg, 38%). HPLC: RT = 9,656 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 605,1 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,70-7,63 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,69-2,40 (m, 2H), 2,36-2,02 (m, 3H), 2,01-1,69 (m, 3H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Hợp chất ở các ví dụ được đây được điều chế theo các phương pháp thông thường như đã mô tả đối với Ví dụ 1 và Ví dụ 2.

Ví dụ 3

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-Clophenyl)-9-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

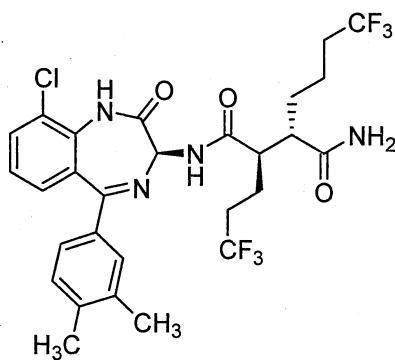


(3)

Hợp chất ở Ví dụ 3 được điều chế từ chất trung gian B-2 và chất trung gian S-1 không đối xứng theo các quy trình chung đã nêu trên. Hợp chất ở Ví dụ 3 thu được. HPLC: RT = 10,134 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 619 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 1H), 2,68-2,42 (m, 2H), 2,38-2,09 (m, 3H), 2,00-1,69 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 4

(2R,3S)-N-(9-clo-5-(3,4-dimetylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit



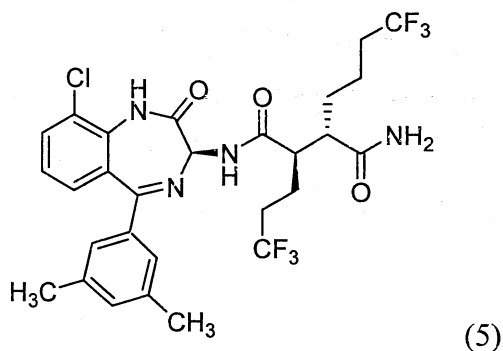
(4)

Hợp chất ở Ví dụ 4 được điều chế từ chất trung gian B-6 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Sau khi tách các chất đồng phân không đối quang bằng SFC không đối xứng (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: IC không đối xứng 25 x 3 cm, 5 μm; Pha động: 88/12 CO₂/MeOH, tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm), Hợp chất ở Ví dụ 4 thu được. HPLC: RT = 9,771 phút (H₂O/CH₃CN với

TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 619 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,76 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 2,75 (td, J = 10,6, 4,3 Hz, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 3H), 1,86-1,66 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 3H).

Ví dụ 5

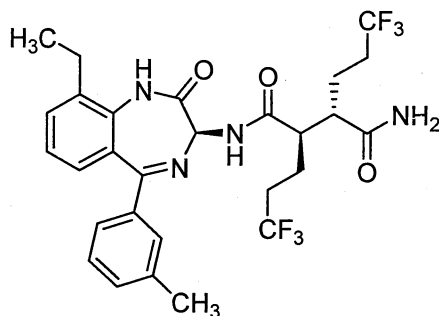
(2R,3S)-N-(9-clo-5-(3,5-đimetylphenyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit



Hợp chất ở Ví dụ 5 được điều chế từ chất trung gian B-27 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Sau khi tách các chất đồng phân không đối quang bằng SFC không đối xứng (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: RR Whelk O1 25 x 3 cm, 5 μ m; Pha động: 85/15 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm), Hợp chất ở Ví dụ 5 thu được. HPLC: RT = 9,824 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 619 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H), 1,62-1,47 (m, 3H), 1,29 (s, 1H).

Ví dụ 6

(2R,3S)-N-((3S)-9-etyl-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

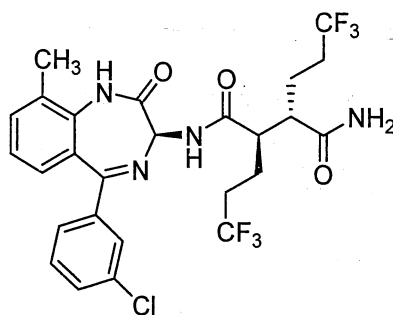


(6)

Hợp chất ở Ví dụ 6 được điều chế từ chất trung gian B-8 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Berger SFC MGII, CHIRALPAK® IC, 25 X 3 cm ID, 5 μ m, 92/8 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 6. HPLC: RT = 9,556 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z 585,2 = [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,38-7,16 (m, 5H), 5,37 (s, 1H), 3,04-2,89 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,68-2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33-2,09 (m, 3H), 1,99-1,65 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 7

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-Clophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



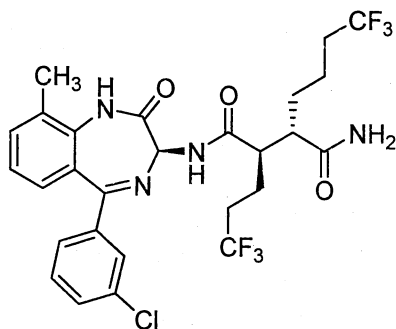
(7)

Hợp chất ở Ví dụ 7 được điều chế từ chất trung gian B-3 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: OD-H không đối xứng 25 x 3 cm, 5 mm; Pha động: 90/10 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.) thu được hợp chất ở Ví dụ 7. HPLC: RT = 9,328 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 591,2 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,65 (t, J = 1,9

Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 4H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,95-1,74 (m, 4H).

Ví dụ 8

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

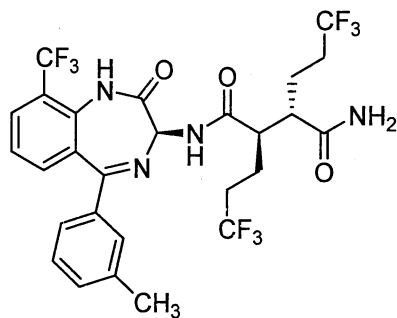


(8)

Hợp chất ở Ví dụ 8 được điều chế từ chất trung gian B-3 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: Regis Welk-O R,R 25 x 3 cm, 5 mm; Pha động: 85/15 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.) thu được hợp chất ở Ví dụ 8. HPLC: RT = 9,531 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 605,2 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,78 (td, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,60-2,46 (m, 5H), 2,30-2,11 (m, 3H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 3H).

Ví dụ 9

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-Metylphenyl)-2-oxo-9-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

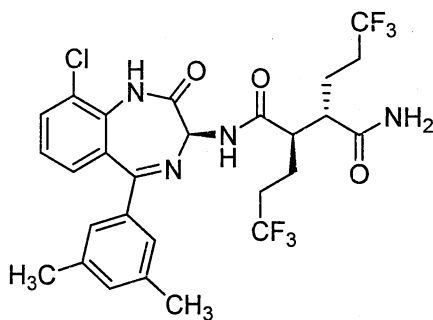


(9)

Hợp chất ở Ví dụ 9 được điều chế từ chất trung gian B-9 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: OD-H không đối xứng 25 x 3 cm, 5 μ m; Pha động: 92/8 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.) thu được hợp chất ở Ví dụ 9. HPLC: RT = 9,488 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 625,3[M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 2,82 (td, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,60 (td, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,14 (m, 3H), 1,99-1,71 (m, 4H).

Ví dụ 10

(2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3,5-đimetylphenyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit



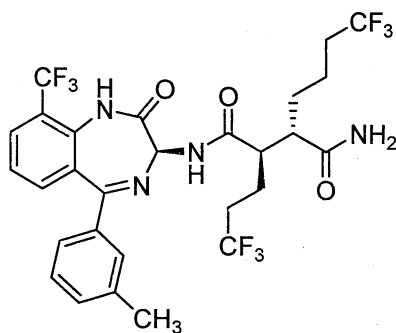
(10)

Hợp chất ở Ví dụ 10 được điều chế từ chất trung gian B-27 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng SFC không đối xứng (Thiết bị: Berger SFC MGIII, Cột: CHIRALCEL® OD-H 25 x 3 cm, 5 μ m; Pha động: 92/18 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 150 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 10. HPLC: RT = 10,878 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254

nm); MS(ES): $m/z = 605$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, metanol- d_4) δ 7,76 (dd, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,15 (s, 3H), 5,39 (s, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,59 (td, $J = 10,3$, 4,2 Hz, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,26-2,12 (m, 3H), 1,95-1,70 (m, 4H).

Ví dụ 11

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-9-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit

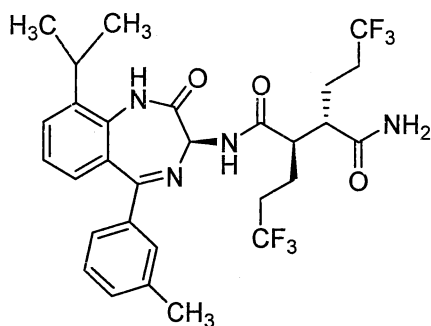


(11)

Hợp chất ở Ví dụ 11 được điều chế từ chất trung gian B-9 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: OD-H không đối xứng 25 x 3 cm, 5 μ m; Pha động: 92/8 $CO_2/MeOH$; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 11. HPLC: RT = 9,699 phút (H_2O/CH_3CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): $m/z = 639,3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, metanol- d_4) δ 8,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35-2,05 (m, 3H), 1,90-1,69 (m, 3H), 1,68-1,48 (m, 3H).

Ví dụ 12

(2R,3S)-N-((3S)-9-isopropyl-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

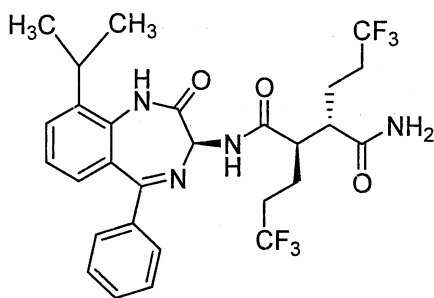


(12)

Hợp chất ở Ví dụ 12 được điều chế từ chất trung gian B-10 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Thiết bị: Berger SFC MGIII, Cột: Lux Cell-4, 250 x 30 mm, 5 μ m; Nhiệt độ cột: 45°C, Pha động: 88/12 CO₂/MeOH; Phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 12. HPLC: RT = 15,924 phút (MeOH/H₂O với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254); MS(ES): m/z = 599 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,63 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 4H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,64-2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 3H), 1,96-1,69 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 13

(2R,3S)-N-((3S)-9-isopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit



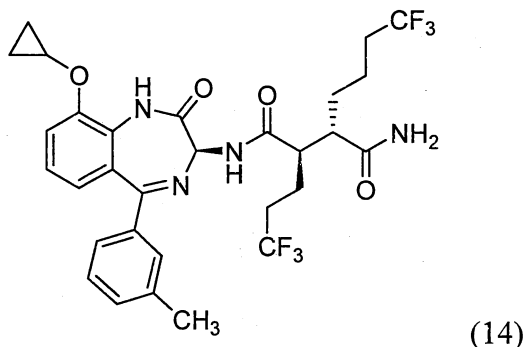
(13)

Hợp chất ở Ví dụ 13 được điều chế từ chất trung gian B-11 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: CHIRALPAK® IC 250 x 30 mm, 5 μ m; Pha động: 90/10 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 13. HPLC: RT = 15,481 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5mm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 586 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,70-7,56 (m, 3H), 7,56-7,47 (m, 1H),

7,47-7,36 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,70-2,41 (m, 2H), 2,37-2,05 (m, 3H), 2,00-1,69 (m, 4H), 1,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,35-1,21 (m, 3H).

Ví dụ 14

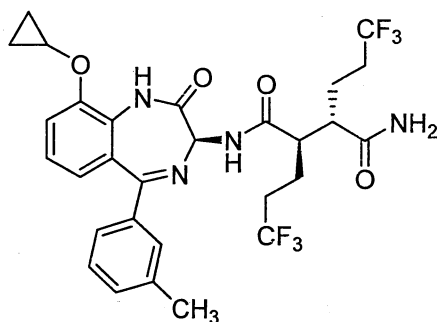
(2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



Hợp chất ở Ví dụ 14 được điều chế từ chất trung gian B-12 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Berger SFC MGII, AS-H không đối xứng 25 X 3 cm ID, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 14. HPLC: RT = 10,064 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): $m/z = 627,20$ [$M+H^+$]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,65-7,56 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,37-7,16 (m, 4H), 7,00-6,84 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,06-3,91 (m, 1H), 2,87-2,68 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32-2,00 (m, 3H), 1,98-1,50 (m, 4H), 1,50-1,22 (m, 2H), 1,05-0,84 (m, 4H).

Ví dụ 15

(2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

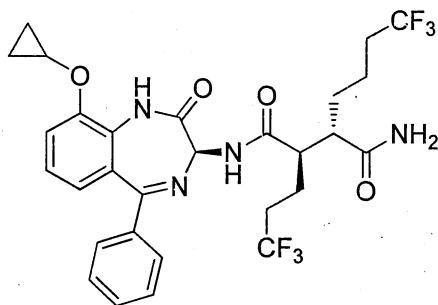


(15)

Hợp chất ở Ví dụ 15 được điều chế từ chất trung gian B-12 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Berger SFC MGII, AS-H không đối xứng 25 X 3 cm ID, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 15. HPLC: RT = 9,844 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 613,25 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,63-7,58 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 4H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,32-2,09 (m, 3H), 2,01-1,65 (m, 3H), 1,52-1,23 (m, 3H), 1,03-0,84 (m, 4H).

Ví dụ 16

(2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit



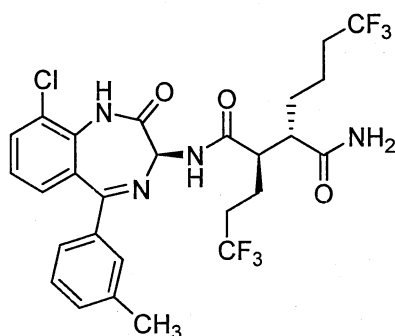
(16)

Hợp chất ở Ví dụ 16 được điều chế từ chất trung gian B-13 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Berger SFC MGII, AS-H không đối xứng 25 X 3 cm ID, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 16. HPLC: RT = 9,74 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 613,2 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,64-7,55 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (s,

1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,62-2,41 (m, 2H), 2,18 (s, 4H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,68-1,33 (m, 3H), 0,93-0,86 (m, 4H).

Ví dụ 17

(2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit

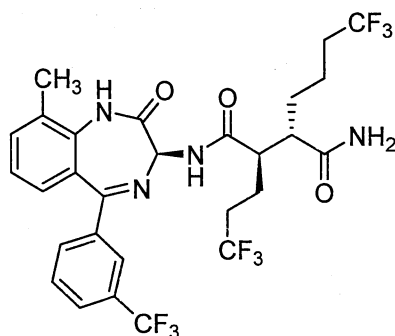


(17)

Hợp chất ở Ví dụ 17 được điều chế từ chất trung gian B-14 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Berger SFC MGII, AD-H 250 X 30 mm ID, 5cm, 75/25 CO₂/IPA, 150 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 17. HPLC: RT = 11,04 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 605,3 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,9, 3,3 Hz, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 3H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 2H).

Ví dụ 18

(2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-(3-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit

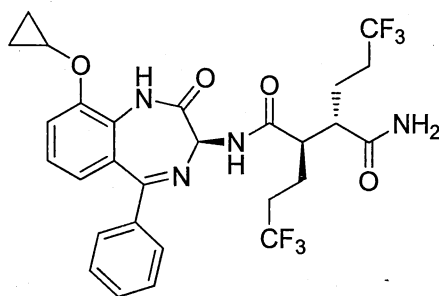


(18)

Hợp chất ở Ví dụ 18 được điều chế từ chất trung gian B-15 và chất trung gian S-2 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: Regis Welk-O R,R 25 x 3 cm, 5 mm; Pha động: 90/10 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.) thu được hợp chất ở Ví dụ 18. HPLC: RT = 9,678 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 639,4 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,79 (td, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,62-2,45 (m, 5H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 3H), 1,69-1,48 (m, 3H).

Ví dụ 19

(2R,3S)-N-((3S)-9-(Xyclopropyloxy)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

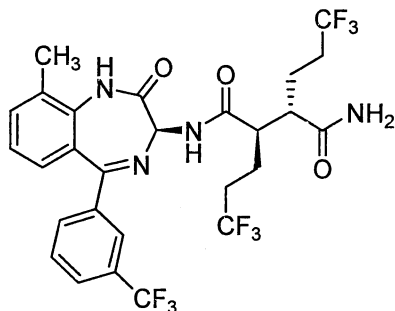


(19)

Hợp chất ở Ví dụ 19 được điều chế từ chất trung gian B-13 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Berger SFC MGII, AS-H không đối xứng 25 X 3 cm ID, 5μm, 80/20 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 19. HPLC: RT = 14,967 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 599,1 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,61 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,00 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,55-2,38 (m, 1H), 2,36-2,11 (m, 3H), 2,07-1,70 (m, 4H), 0,91 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H).

Ví dụ 20

(2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-(3-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

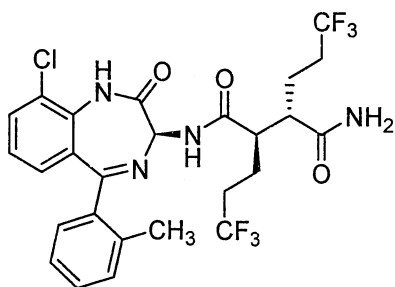


(20)

Hợp chất ở Ví dụ 20 được điều chế từ chất trung gian B-15 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: PHENOMENEX® Lux Xenluloza 2 25 x 3 cm, 5 μ m; Pha động: 92/8 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.) thu được hợp chất ở Ví dụ 20. HPLC: RT = 9,483 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 625,1 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 13,1, 7,8 Hz, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 2,83 (td, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 2,57-2,46 (m, 4H), 2,32-2,12 (m, 3H), 1,98-1,74 (m, 4H).

Ví dụ 21

(2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(2-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



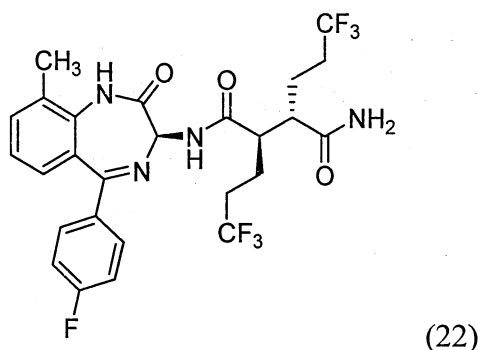
(21)

Hợp chất ở Ví dụ 21 được điều chế từ chất trung gian B-16 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Các chất đồng phân lập thể mong muốn được thu gom là pic thứ hai theo trình tự rửa giải bằng cách sử dụng sắc ký SFC (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: OD-H không đối xứng 25 x 3 cm, 5 mm; Pha động: 85/15 CO₂/MeOH; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm), để tạo ra hợp chất ở Ví

dự 21. HPLC: RT = 11,11 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ với TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 591 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, metanol- d_4) δ 7,73 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 2,79 (td, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (td, J = 10,4, 3,9 Hz, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,67 (m, 4H).

Ví dụ 22

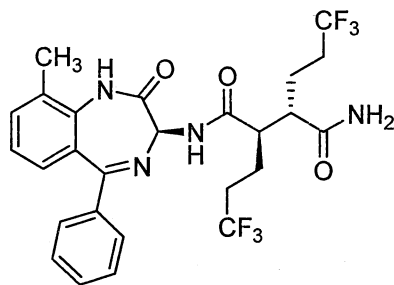
(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-Flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



Hợp chất ở Ví dụ 22 được điều chế từ chất trung gian B-17 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Cột: IC không đối xứng 25 x 3 cm, 5 μm ; Pha động: 92/8 CO_2/MeOH ; Tốc độ dòng: 85 mL/phút; Phát hiện ở 220 nm.) thu được hợp chất ở Ví dụ 22. HPLC: RT = 9,016 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ với TFA, Sunfire C18 3,5 μm , 3,0x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 575,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, metanol- d_4) δ 7,69-7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,80 (td, J = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,58 (td, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 2,53-2,43 (m, 4H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,95-1,73 (m, 4H).

Ví dụ 23

(2R,3S)-N-((3S)-9-Metyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

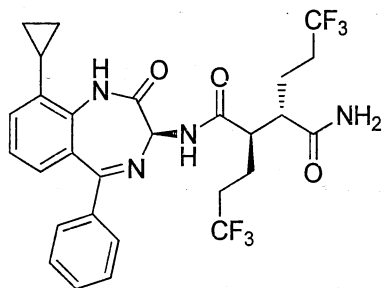


(23)

Hợp chất ở Ví dụ 23 được điều chế từ chất trung gian B-4 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. HPLC: RT = 7,843 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 557,4 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,63-7,57 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 2,82 (td, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 2,56-2,40 (m, 4H), 2,36-2,07 (m, 3H), 1,99-1,70 (m, 4H).

Ví dụ 24

(2R,3S)-N-((3S)-9-xyclopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

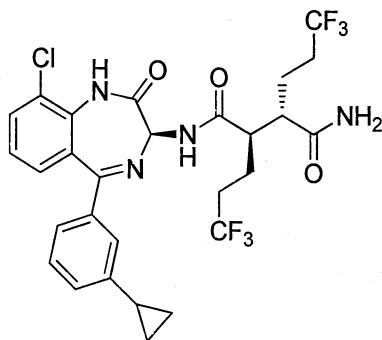


(24)

Hợp chất ở Ví dụ 24 được điều chế từ chất trung gian B-28 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Berger SFC MGII, IC không đối xứng 250 X 30 mm ID, 5μm, 85/15 CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 24. HPLC: RT = 11,56 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 583,2 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 5,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,81 (td, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 2,54 (br. s., 1H), 2,31-2,07 (m, 4H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 1H), 0,71-0,62 (m, 1H).

Ví dụ 25

(2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-xyclopropylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

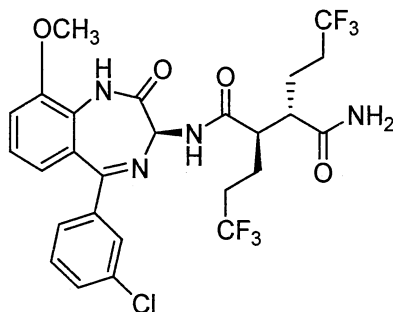


(25)

Hợp chất ở Ví dụ 25 được điều chế từ chất trung gian B-18 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Việc tách các chất đồng phân không đối quang (Thiết bị: Berger SFC MGII, IC không đối xứng 25 X 3 cm ID, 5 μ m, 90/10 CO₂/MeOH, 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) thu được hợp chất ở Ví dụ 25. HPLC: RT = 8,81 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 617,0 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,88-7,70 (m, 1H), 7,45-7,11 (m, 6H), 5,46-5,31 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,69-2,40 (m, 2H), 2,36-2,06 (m, 3H), 2,00-1,58 (m, 5H), 1,06-0,94 (m, 2H), 0,80-0,62 (m, 2H).

Ví dụ 26

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-Clophenyl)-9-metoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit



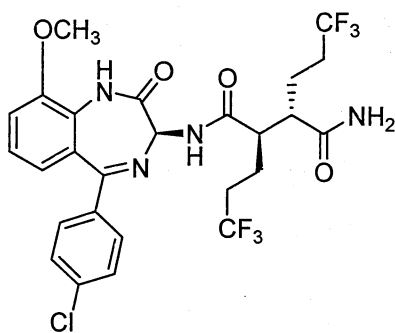
(26)

Hợp chất ở Ví dụ 26 được điều chế từ chất trung gian B-19 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, AS-H 250 X 30 mm ID, 5 μ m, 82/18

CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 26. HPLC: RT = 9,32 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 607 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 10,13 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,31-2,09 (m, 4H), 1,75-1,52 (m, 4H).

Ví dụ 27

(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clophenyl)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

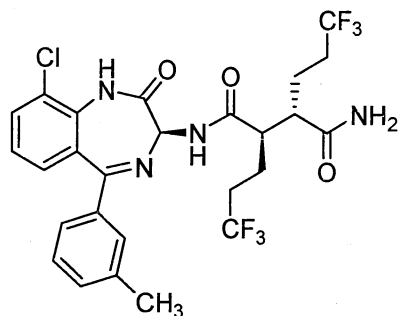


(27)

Hợp chất ở Ví dụ 27 được điều chế từ chất trung gian B-20 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, AS-H 250 X 30 mm ID, 5μm, 82/18 CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 27. HPLC: RT = 9,44 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): *m/z* = 607 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,58-7,50 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 4H), 1,76-1,51 (m, 4H).

Ví dụ 28

(2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

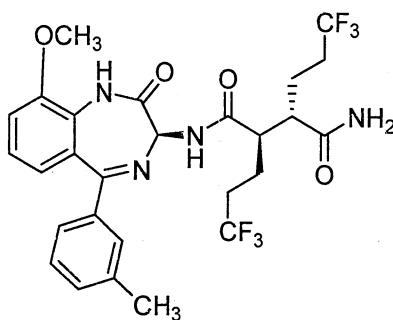


(28)

Hợp chất ở Ví dụ 28 được điều chế từ chất trung gian B-14 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, IC-H 250 X 30 mm ID, 5 μ m, 92/8 CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 28. HPLC: RT = 9,36 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 591 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (br. s., 1H), 9,40 (br. s., 1H), 7,87-7,60 (m, 2H), 7,47-7,04 (m, 5H), 5,15 (br. s., 1H), 4,15 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 2,81 (td, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 2,40-2,02 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 4H), 1,45-1,18 (m, 3H), 0,98-0,79 (m, 2H).

Ví dụ 29

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



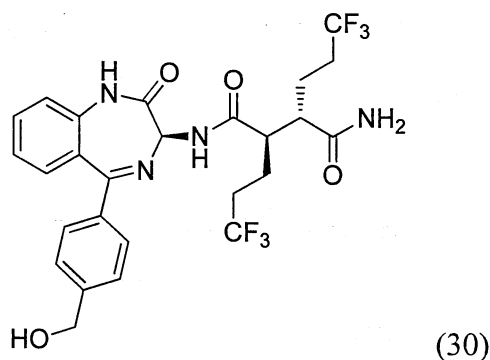
(29)

Hợp chất ở Ví dụ 29 được điều chế từ chất trung gian B-21 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Nguyên liệu thô được tinh chế via HPLC điều chế với các điều kiện sau: Cột: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, cỡ hạt 5 μ m; Cột Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, cỡ hạt 5 μ m; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với amoni axetat 10mM; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với amoni axetat 10mM; Gradien: 15-100% B trong 25 phút, tiếp đó giữ 5 phút ở 100% B; Dòng: 20 mL/phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được gộp lại và được làm khô

bằng cách làm bay hơi ly tâm. Nguyên liệu được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế với các điều kiện sau: Cột: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, cỡ hạt 5 μm ; Cột Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, cỡ hạt 5 μm ; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với amoni axetat 10mM; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với amoni axetat 10mM; Gradient: 20-55% B trong 40 phút, tiếp đó giữ 15 phút ở 55% B; Dòng: 20 mL/phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được gộp lại và được làm khô bằng cách làm bay hơi ly tâm. Nguyên liệu được tinh chế tiếp bằng cách HPLC điều chế với các điều kiện sau: Cột: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, cỡ hạt 5 μm ; Cột Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, cỡ hạt 5 μm ; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với amoni axetat 10mM; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với amoni axetat 10mM; Gradient: 5-100% B trong 10 phút, tiếp đó giữ 5 phút ở 100% B; Dòng: 20 mL/phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được gộp lại và được làm khô bằng cách làm bay hơi ly tâm để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 29. HPLC: RT = 2,38 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ với TFA, SUPELCO® Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, 2,7 μm , gradient = 4 phút, bước sóng = 220); MS(ES): m/z = 586 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,12 (br. s., 1H), 9,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43-7,10 (m, 7H), 6,87 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,80 (td, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,09 (m, 3H), 1,78-1,53 (m, 4H).

Ví dụ 30

(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(Hydroxymetyl)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

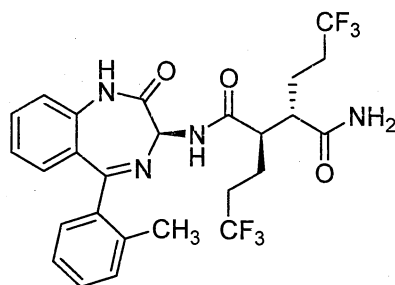


Hợp chất ở Ví dụ 30 được điều chế từ chất trung gian B-5 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Lux Cennllulose-2 250 X 30 mm ID, 5 μm , 85/15 CO_2/MeOH , 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 30. HPLC: RT = 6,91 phút

(H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 573 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14 (br. s., 1H), 5,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,31-2,00 (m, 3H), 1,85-1,43 (m, 4H).

Ví dụ 31

(2R,3S)-N-((3S)-5-(2-Metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

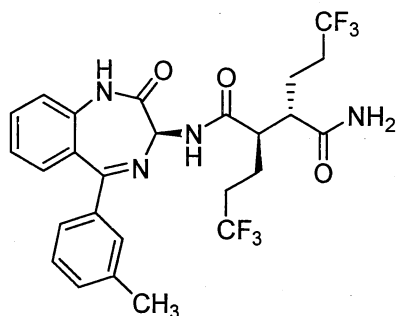


(31)

Hợp chất ở Ví dụ 31 được điều chế từ chất trung gian B-29 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, Lux Cenllulose-2 250 X 30 mm ID, 5 μm, 90/10 CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 31. HPLC: RT = 8,68 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 557 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (br. s., 1H), 9,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69-7,55 (m, 2H), 7,41-7,21 (m, 4H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,78 (td, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,31-2,07 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 4H).

Ví dụ 32

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-Metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

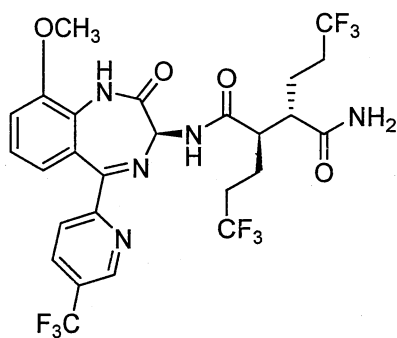


(32)

Hợp chất ở Ví dụ 32 được điều chế từ chất trung gian B-22 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, PHENOMENEX® Lux Cencilulose-2 250 X 30 mm ID, 5 μ m, 90/10 CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 32. HPLC: RT = 9,35 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 557 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,40-7,18 (m, 7H), 7,14 (br. s., 1H), 5,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,55 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 4H).

Ví dụ 33

(2R,3S)-N-((3S)-9-Metoxo-2-oxo-5-(5-(triflometyl)-2-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)suxinamit



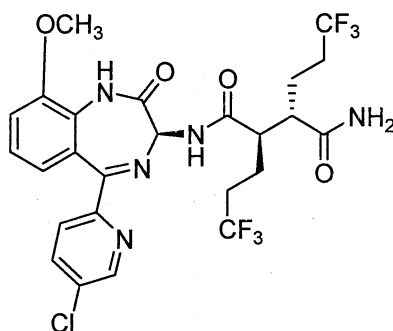
(33)

Hợp chất ở Ví dụ 33 được điều chế từ chất trung gian B-24 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Sau khi tách các chất đồng phân không đối quang (Thiết bị: Berger SFC MGII, AS-H 250 X 46 mm ID, 5 μ m, 80/20 CO₂/MeOH, 85 mL/phút), hợp chất ở Ví dụ 33 thu được. HPLC: RT = 9,364 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 642 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (1 H, s), 9,58 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 8,98 (1 H, d, J = 0,9 Hz), 8,40 (1 H, dd, J

= 8,4, 2,0 Hz), 8,15 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (1 H, br. s.), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz), 7,20 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (1 H, br. s.), 6,93 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz), 5,35 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,92 (3 H, s), 2,74-2,85 (1 H, m), 2,55-2,65 (1 H, m), 2,05-2,31 (4 H, m), 1,47-1,77 (4 H, m).

Ví dụ 34

(2R,3S)-N-((3S)-5-(5-clo-2-pyridinyl)-9-metoxi-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

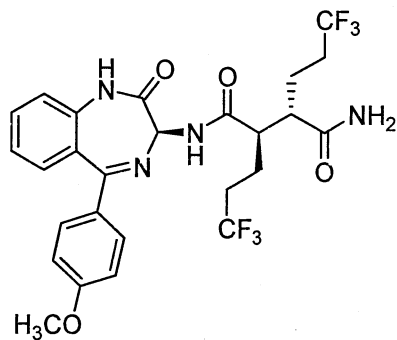


(34)

Hợp chất ở Ví dụ 34 được điều chế từ chất trung gian B-26 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế (Thiết bị: Berger SFC MGII, AS-H 250 X 46 mm ID, 5 μ m, 75/25 CO₂/MeOH, 85 mL/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 34. HPLC: RT = 8,43 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 587 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,68-8,58 (m, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14 (br. s., 1H), 6,93 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,31-2,04 (m, 3H), 1,76-1,47 (m, 4H).

Ví dụ 35

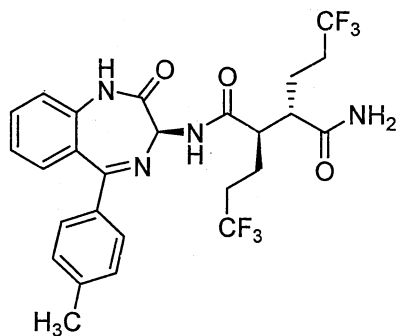
(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoxiphenyl)-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit



Hợp chất ở Ví dụ 35 được điều chế từ chất trung gian B-25 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC không đối xứng (CHIRALPAK® AD 5cmx50cm 10 μ M isocratic 30% *i*-propanol: heptan 100 ml/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 35. HPLC: RT = 8,68 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 573 [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 2H), 7,39-7,22 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,37-2,08 (m, 4H), 1,85-1,55 (m, 4H), 1,43-1,32 (m, 3H).

Ví dụ 36

(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-Metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

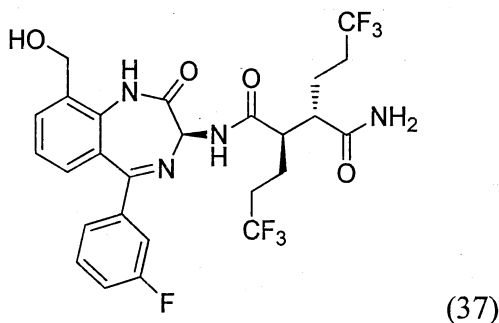


Hợp chất ở Ví dụ 36 được điều chế từ chất trung gian B-23 và chất trung gian S-1 theo các quy trình chung đã nêu trên. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC không đối xứng điều chế (CHIRALPAK® AD 5cmx50cm 10 μ M isocratic 20% *i*-propanol:heptan 100ml/phút) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 36. HPLC: RT = 9,32 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 557 [M+H⁺]; ¹H

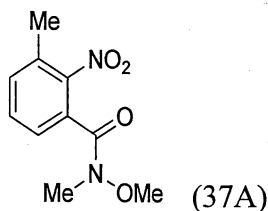
NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,35-7,19 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 3H), 1,77-1,52 (m, 5H).

Ví dụ 37

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-Flophenyl)-9-(hydroxymetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit

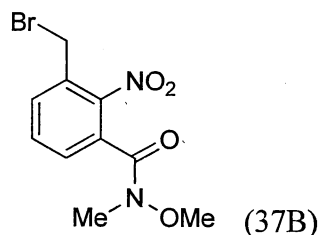


Chất trung gian 37A: N-Metoxý-N,3-dimetyl-2-nitrobenzamidit



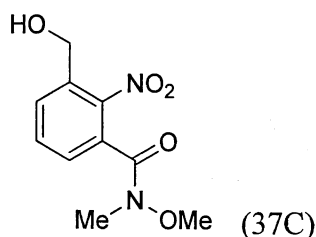
Bổ sung oxalyl clorua (4,83 mL, 55,2 mmol), tiếp đó là 2 giọt DMF vào huyền phù chứa axit 3-metyl-2-nitrobenzoic (5 g, 27,6 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và tiếp đó được cô và hỗn hợp được tạo đồng sôi bằng DCM/toluen để thu được chất rắn màu trắng mà được làm khô trong điều kiện chân không cao qua đêm. Bổ sung từ từ dung dịch chứa clorua axit trong DCM (20 mL) nêu trên vào hỗn hợp chứa N,O-dimetylhydroxylamin, HCl (5,38 g, 55,2 mmol) và TEA (11,54 mL, 83 mmol) trong DCM (80 mL) ở 0°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, và tiếp đó được dừng lại bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối và tiếp đó được làm khô và cô để thu được chất trung gian 37A (6,05 g, 98%). HPLC: RT = 1,27 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), ^1H NMR (400MHz, cloroform- d) δ 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 3,48 (br. s., 3H), 3,33 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Chất trung gian 37B: 3-(bromometyl)-N-metoxo-N-metyl-2-nitrobenzamid



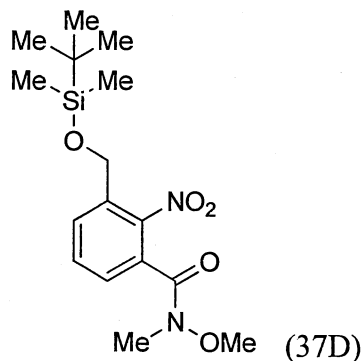
Hỗn hợp chứa chất trung gian 37A (5,5 g, 24,53 mmol), NBS (5,24 g, 29,4 mmol) và benzoyl peroxit (0,594 g, 2,453 mmol) trong CCl₄ (80 mL) được làm sạch bằng nitơ và tiếp đó được gia nhiệt tới 80°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được dừng lại bằng nước. Hỗn hợp được chiết bằng DCM và các dịch chiết đã gộp lại được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà và nước muối và tiếp đó được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 80 g cột, EtOAc/hexan = 0 - 100%) để tạo ra chất trung gian 37B.

Chất trung gian 37C: 3-(hydroxymetyl)-N-metoxo-N-metyl-2-nitrobenzamid



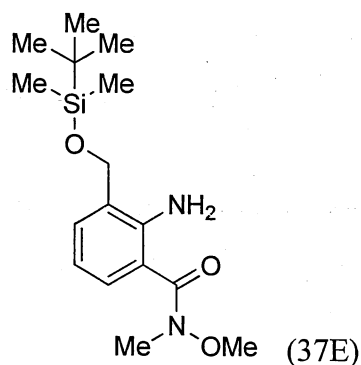
Hỗn hợp chứa chất trung gian 37B (3,7 g, 4,88 mmol) và canxi cacbonat (2,93 g, 29,3 mmol) trong đioxan (25 mL)/nước (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO₄), được lọc và cô đến khô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 80 g cột, EtOAc/hexan = 20-100%) để tạo ra chất trung gian 37C (1,079 g, 78%). HPLC: RT = 0,75 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 241,0 [M+H⁺].

Chất trung gian 37D: 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-metoxo-N-metyl-2-nitrobenzamid



Bổ sung imidazol (0,612 g, 8,98 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian 37C (1,079 g, 4,49 mmol) và TBDMS-Cl (1,016 g, 6,74 mmol) trong DMF (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết đã gộp lại được rửa bằng 10% LiCl và nước muối, được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 40 g cột, EtOAc/hexan = 0-30%) để tạo ra chất trung gian 37D (1,25 g, 79%). HPLC: RT = 3,05 phút (cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 355,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H NMR (400MHz, chloroform- d) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,46 (br. s., 3H), 3,36 (br. s., 3H), 0,98 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

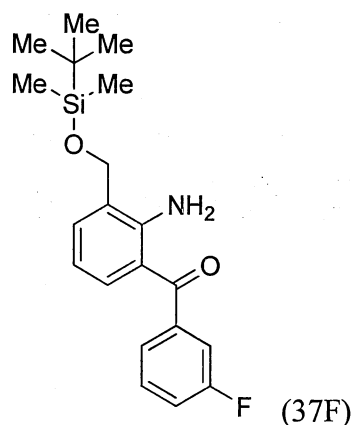
Chất trung gian 37E: 2-amino-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-N-methoxy-N-methylbenzamidit



Hỗn hợp chứa chất trung gian 37D (1,25 g, 3,53 mmol) và 10% Pd/C (200 mg, 0,188 mmol) in EtOAc (50 mL) được làm sạch bằng hydro. Hỗn hợp tiếp đó được khuấy trong điều kiện khí hydro trong 1,5 giờ. Huyền phù được lọc, và dịch lọc được cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 24 g cột, EtOAc/hexan = 0-40%) để tạo ra chất trung gian 37E (939 mg, 82%). HPLC: RT =

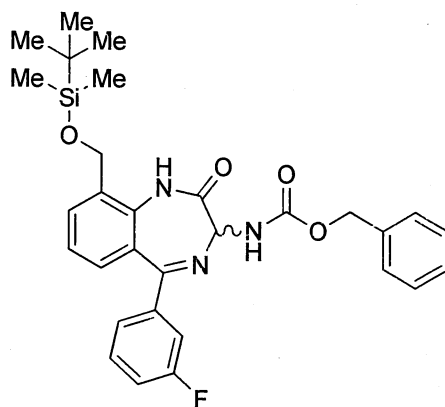
2,986 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 325,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,32 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 5,21 (br. s., 2H), 4,71 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Chất trung gian 37F: (2-amino-3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)phenyl)(3-flophenyl)metanon



Bổ sung từng giọt nBuLi (2,5M trong hexan, 2,66 mL, 6,66 mmol) vào dung dịch chứa 1-flo-3-iodobenzen (0,782 mL, 6,66 mmol) trong THF (6 mL) ở -78°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 40 phút. Tiếp đó dung dịch chứa chất trung gian 37E (540 mg, 1,664 mmol) trong THF (2,5 mL) được bổ sung từng giọt. Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào băng với HCl (7,49 mL, 7,49 mmol) và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết đã gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, cột 12 g, EtOAc/hexan = 0-15%) để tạo ra chất trung gian 37F (271 mg, 45%) HPLC: RT = 3,70 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 360,4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,84 (br. s., 2H), 6,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

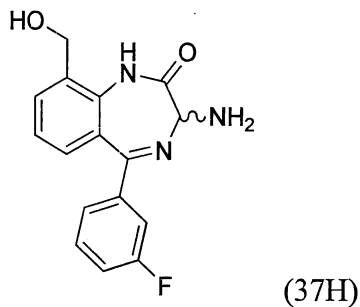
Chất trung gian 37G: (Benzyl (9-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(3-flophenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamate



(37G)

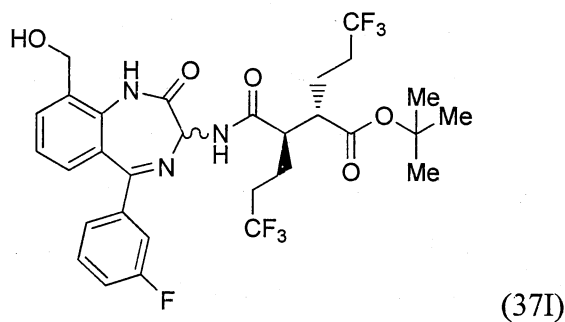
Bổ sung oxalyl clorua (0,157 mL, 1,789 mmol), sau đó là DMF (0,02 mL) vào dung dịch chứa axit 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)axetic (608 mg, 1,864 mmol) trong THF (7 mL) đã làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Tiếp đó, dung dịch chứa chất trung gian 37F (268 mg, 0,745 mmol) và 4-metylmorpholin (0,246 mL, 2,236 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung từ từ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Tiếp theo, amoniác 7N trong MeOH (4 mL, 28,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô và phần cặn được xử lý bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng NaOH 1N, NaHCO₃ bão hòa và nước muối và tiếp đó được làm khô qua MgSO₄, được lọc và cô. Phần cặn tiếp đó được hòa tan trong axit axetic (1,5 mL, 26,2 mmol), và được cho phản ứng với amoni axetat (287 mg, 3,73 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cho phản ứng với nước và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, NaHCO₃ bão hòa, và nước muối và tiếp đó được làm khô và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, cột 12g, EtOAc/hexan = 0-40%) để tạo ra chất trung gian 37G (256 mg, 63%). HPLC: RT = 3,61 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 548,5 [M+H⁺].

Chất trung gian 37H: 3-amino-5-(3-flophenyl)-9-(hydroxymetyl)-1H-benzo[e][1,4]-điazepin-2(3H)-on



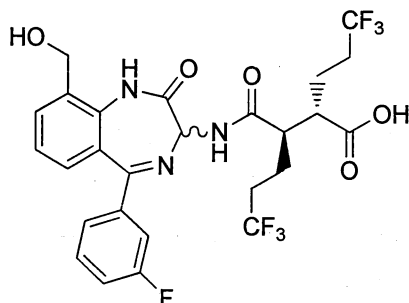
Hỗn hợp chứa chất trung gian 37G (255 mg, 0,466 mmol) trong 33% HBr trong HOAc (1149 μ l, 6,98 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Ete được bổ sung và chất rắn thu được kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng ete. Chất rắn được hòa tan trong MeOH (10 mL) và K_2CO_3 (1,3g) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút. và tiếp đó được lọc và cô đến khô để tạo ra chất trung gian 37H (133 mg). HPLC: RT = 1,102 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 300,2 $[M+H^+]$.

Chất trung gian 37I: (2S,3R)-*tert*-Butyl 6,6,6-triflo-3-((5-(3-fluorophenyl)-9-(hydroxymethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoat



Bổ sung TEA (0,133 mL, 0,956 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian 37H (130 mg, 0,434 mmol), chất trung gian S-1 (159 mg, 0,434 mmol) và TBTU (167 mg, 0,521 mmol) trong DMF (1,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Nước được bổ sung và phần rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 12g cột, EtOAc/hexan = 0-80%) để tạo ra chất trung gian 37I (66 mg 23%). HPLC: RT = 3,27 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 648,3 $[M+H^+]$.

Chất trung gian 37J: Axit (2S,3R)-6,6,6-Triflo-3-((5-(3-flophenyl)-9-(hydroxymetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl) hexanoic



(37J)

Bổ sung TFA (2 mL) vào dung dịch chứa chất trung gian 37I (65 mg, 0,100 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và tiếp đó được cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (dung dịch nước MeOH, chứa 0,1% TFA). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô đến khô để tạo ra chất trung gian 37J (30 mg, 51%). HPLC: RT = 2,680 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 592,3 $[M+H]^+$.

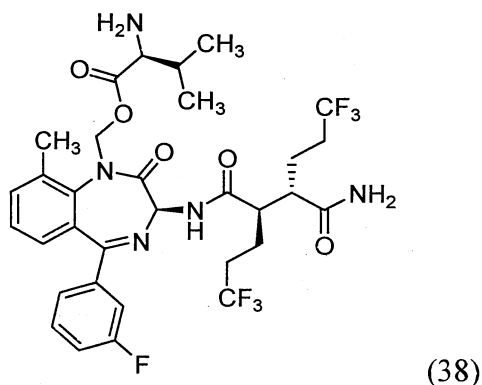
Ví dụ 37:

Bổ sung amoniac 2M trong IPA (0,507 mL, 1,014 mmol) vào hỗn hợp chứa chất trung gian 37J (30 mg, 0,051 mmol), EDC (34,0 mg, 0,178 mmol) và HOBT (27,2 mg, 0,178 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp đó được cô. Nước được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng NaHCO_3 bão hoà và nước muối, và tiếp đó được làm khô (MgSO_4) và cô để tạo ra 30 mg sản phẩm thô là hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng SFC không đối xứng (Berger SFC MGII, ID Không đối xứng 25 X 3 cm ID, 5 μm , 85/15 CO_2/MeOH , 85 mL/phút, phát hiện ở 220 nm) để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 37 (10 mg, 35%). HPLC: RT = 7,44 phút ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ với TFA, Xbridge Phenyl 3,5 μm , 4,6x150mm, gradient = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 591,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, metanol- d_4) δ 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 5H), 5,43 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,80 - 4,73 (m,

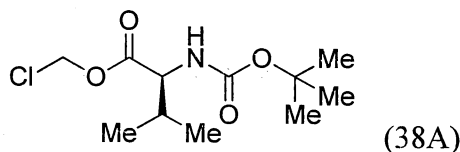
1H), 2,80 (td, $J = 10,3, 4,0$ Hz, 1H), 2,59 (td, $J = 10,5, 3,7$ Hz, 1H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 2,31 - 2,10 (m, 3H), 1,96 - 1,70 (m, 4H).

Ví dụ 38

((3S)-3-(((2R,3S)-3-Carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valinat

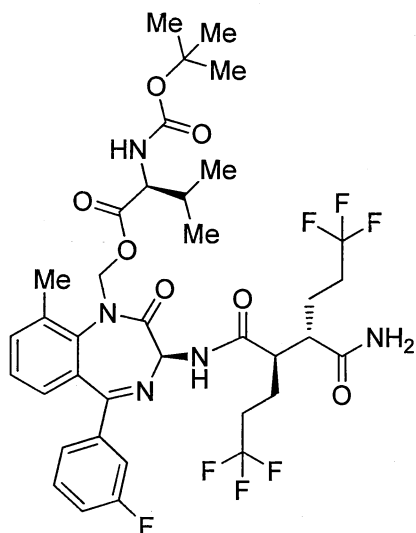


Chất trung gian 38A: (S)-Clometyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoat



Bổ sung từ từ clometyl closulfat (3,8 mL, 36,8 mmol) vào hỗn hợp được khuấy mạnh chứa axit (S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoic (4g, 18,41mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (1,25g, 3,68mmol), và Na_2CO_3 (9,76g, 92mmol) trong DCM 80 (mL) và nước (80 mL), đã làm lạnh trong bể băng/nước, trong 4 phút. Sau khi khuấy trong bể băng/nước trong 30 phút, bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 16 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp nước được chiết lại bằng DCM và lớp hữu cơ gom lại được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô để tạo ra chất trung gian 38A (5,45g).

Chất trung gian 38B: (S)-((S)-3-((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanamido)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-yl)metyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoat



(38B)

Bổ sung từ từ chất trung gian 38A (555 mg, 2,089 mmol) trong DMF (3 mL) vào hỗn hợp đã khuấy chứa Ví dụ 1 (400 mg, 0,696 mmol) và K_2CO_3 (289 mg, 2,089 mmol) trong DMF (4 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa 3 lần bằng 10% dung dịch nước LiCl. Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 20% đến 70% dung môi A/B = hexan/axeton, REDISEP® SiO_2 120 g, phát hiện ở 254 nm, và kiểm tra ở 220 nm) để tạo ra chất trung gian 38B (213,3 mg, 38,1%). HPLC: RT = 3,428 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 804,5 $[M+H]^+$.

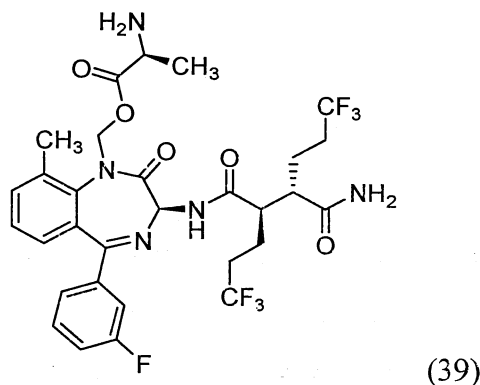
Ví dụ 38:

Bổ sung HCl 4N trong dioxan (0,663 mL, 2,65 mmol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa chất trung gian 38B (213,3 mg, 0,265 mmol) trong DCM (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (YMC C18, 30x100, 10-90% dung dịch nước metanol trong 12 phút chứa 0,1% TFA, 30 mL/phút, phát hiện và kiểm tra ở 220 nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại và tiếp đó được cô bằng cách đông khô để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 38 (154mg, 70,3%) ở dạng muối TFA. HPLC: RT = 10,854 phút (H_2O/CH_3CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 704,6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,14 (br. s., 3H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H),

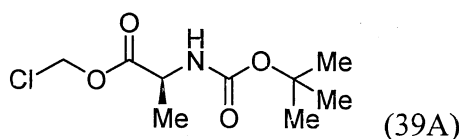
5,50 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,83 (td, $J = 10,2, 4,3$ Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 4H), 0,66 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ 39

((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-alaninat



Chất trung gian 39A: (S)-Clometyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat



Bổ sung từ từ clometyl closulfat (1,09 mL, 10,57 mmol) vào hỗn hợp được khuấy mạnh chứa axit (S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino) propanoic (1g, 5,29mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (0,359g, 1,057mmol), và Na_2CO_3 (2,80g, 26,4mmol) trong DCM 20 (mL) và nước (20 mL) đã làm lạnh trong bể băng/nước trong thời gian 4 phút. Sau khi khuấy trong bể băng/nước trong 30 phút, bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 16 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp nước được chiết lại bằng DCM và lớp hữu cơ gom lại được làm khô qua MgSO_4 , được lọc và cô. Nguyên liệu thô (1,64 g) được sử dụng nguyên dạng mà không cần tinh chế thêm.

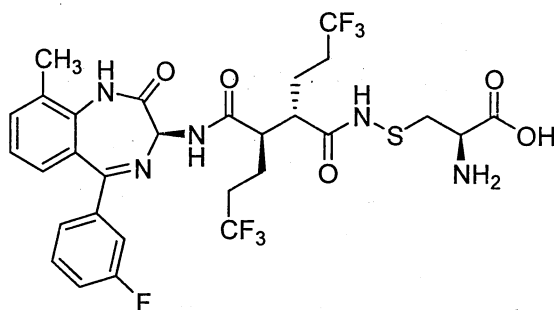
Ví dụ 39:

Hợp chất ở Ví dụ 39 được điều chế từ hợp chất thu được ở Ví dụ 1 và chất trung gian 39A theo quy trình chung được thể hiện ở ví dụ 38. HPLC: RT = 7,443 phút

(H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): m/z = 676 [M+H⁺]; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,17 (br. s., 3H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,14 (br. s., 1H), 6,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,83 (td, J = 10,1, 4,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,06 (m, 3H), 1,77-1,48 (m, 4H), 0,94 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

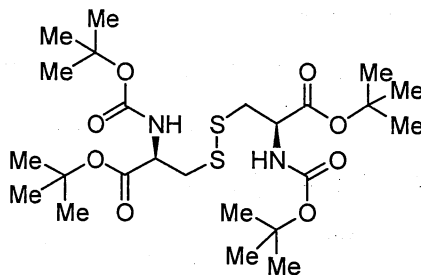
Ví dụ 40

S-(((2S,3R)-6,6,6-Triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xystein



(40)

Chất trung gian 40A: (2R,2'R)-di-*tert*-butyl 3,3'-disulfandiylbis(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat)



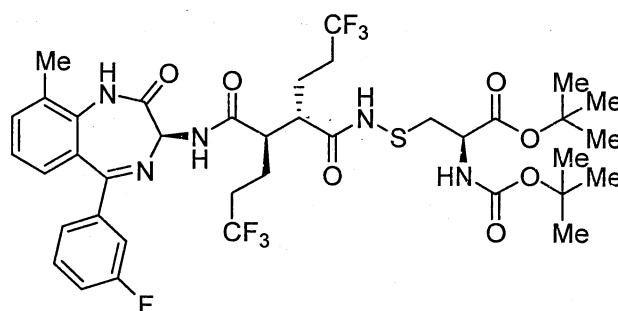
(40A)

Huyền phù chứa (2R,2'R)-di-*tert*-butyl 3,3'-disulfandiylbis(2-aminopropanoat) dihydroclorua (1,9 g, 4,47 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng TEA (1,556 mL, 11,17 mmol), tiếp đó là di-*tert*-butyl dicarbonat (2,437 g, 11,17 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc (100 mL) và được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (2 x 100 mL), sau đó dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂S₂O₄) được lọc và cô đến khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong lượng nhỏ DCM và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh

(SiO₂, 0% etyl axetat/hexan đến 20% etyl axetat/hexan, cột 120 g, 30 phút gradien) để tạo ra chất trung gian 40A (1,65 g, 66,8%). ¹H NMR (400MHz, cloroform-d) δ 5,34 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,27-3,07 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,46 (s, 18H).

Chất trung gian 40B: (R)-*tert*-butyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanamido)thio)propanoat

(40B)



Huyền phù nhẹ chứa bạc nitrat (118 mg, 0,696 mmol) trong metanol (18 mL) được xử lý bằng chất trung gian 40A (385 mg, 0,696 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và tiếp đó, hợp chất ở Ví dụ 1 (100 mg, 0,174 mmol) và TEA (97 µl, 0,696 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp đó, được cô đến khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong lượng nhỏ DCM và tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat/hexan, 2cột 4 g, 30 phút gradien) để tạo ra chất trung gian 40B (78 mg, 52,7%). HPLC TR = 3,443 phút (CHROMOLITH® SpeedROD, 5,0µm, 4,6mm x 50mm, 10-90% dung dịch nước metanol chứa 0,1% TFA, 4 phút gradien, được kiểm tra ở 220 nm). [M+H⁺] = 850,5.

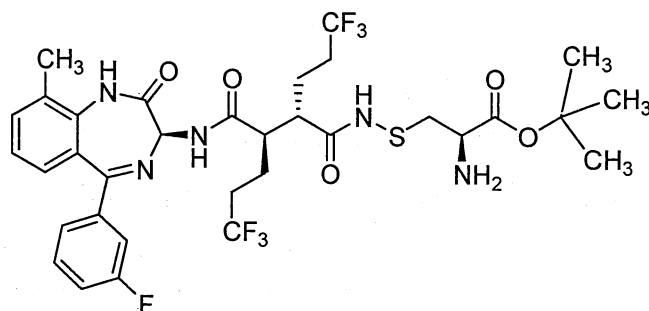
Ví dụ 40:

Dung dịch chứa chất trung gian 40B (78 mg, 0,092 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C được xử lý bằng TFA (0,5 mL, 6,49 mmol) và được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp đó được cô đến khô. Sản phẩm phản ứng thô được hòa tan trong lượng nhỏ MeOH và tinh chế bằng HPLC pha đảo (YMC ODS C18 5 µm 30 x 100mm, 10-90% dung dịch nước metanol chứa 0,1% TFA, 15 mL/phút, 30 phút gradien, được kiểm tra ở 220 nm).

Sản phẩm (thời gian lưu = 24,980 phút) được tách ra và đông khô nhanh đến khô. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong nước và được cho phản ứng với dung dịch HCl 0,1N (1 mL) ở 0°C. Dung dịch được đông khô nhanh tiếp đến khô để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 40 ở dạng muối HCl (29 mg, 41,5%). HPLC RT: = 9,328 phút (Sunfire C18 3,5µm, 3 x 150 mm, 10% 95/5 nước/ACN với 0,05%TFA đến 100% 5/95 nước/ACN với 0,05% TFA, gradien 15 phút, tốc độ dòng = 0,5 mL/phút, được kiểm tra ở 220 và 254 nm). MS(ES): m/z = 694,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,44 (br. s., 2H), 7,55 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 5,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 15,1, 4,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,1, 8,9 Hz, 1H), 2,92 (td, J = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 4H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H).

Ví dụ 41

tert-butyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat



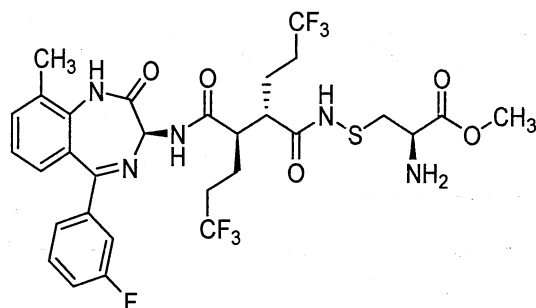
(41)

Dung dịch chứa chất trung gian 40B (417 mg, 0,491 mmol) trong DCM (20 mL) được xử lý bằng TFA (2 mL, 26,0 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung dịch thu được được cô đến khô. Sản phẩm phản ứng thô được hòa tan trong lượng nhỏ MeOH và tinh chế bằng HPLC pha đảo (YMC ODS C18 5 µm 20 x 100mm, 10-90% dung dịch nước metanol chứa 0,1% TFA, 15 mL/phút, gradien 30 phút, được kiểm tra ở 220 nm). Sản phẩm (thời gian lưu = 27,037 phút) được tách ra và đông khô nhanh đến khô. Nguyên liệu thu được được tạo bazơ tự do với dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 41 (12 mg, 3,03%). HPLC: RT = 8,726 phút (Xbridge Phenyl 3,5 µm, 3 x 150 mm, 10% 95/5 nước/ACN với 0,05%TFA đến 100% 5/95 nước/ACN with 0,05% TFA, 15 phút gradien, tốc độ dòng = [tốc độ

dòng], được kiểm tra ở 220 và 254 nm). MS(ES): $m/z = 750,4,4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,46 (br. s., 3H), 7,56 (dd, $J = 6,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,98 (br. s., 1H), 3,24 (dd, $J = 15,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 15,0, 9,0$ Hz, 1H), 2,94 (td, $J = 10,3, 3,4$ Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

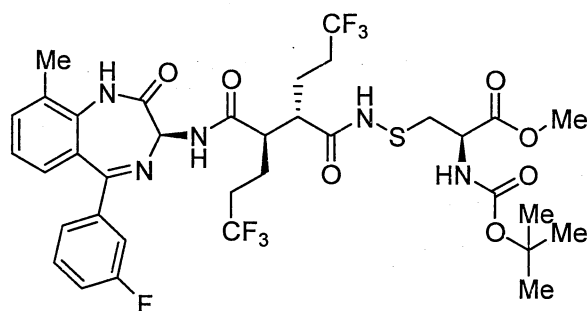
Ví dụ 42

Metyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat



(42)

Chất trung gian 42A: (R)-metyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanamido)thio)propanoat



(42A)

Dung dịch chứa bạc nitrat (118 mg, 0,696 mmol) trong metanol (9 mL) được xử lý bằng (2R,2'R)-đimetyl 3,3'-disulfandiylbis(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat) (326 mg, 0,696 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và tiếp đó hợp chất thu được ở Ví dụ 1 (100 mg, 0,174 mmol) và TEA (0,097 mL, 0,696 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp đó được cô đến khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong lượng nhỏ CH_2Cl_2 và tinh chế

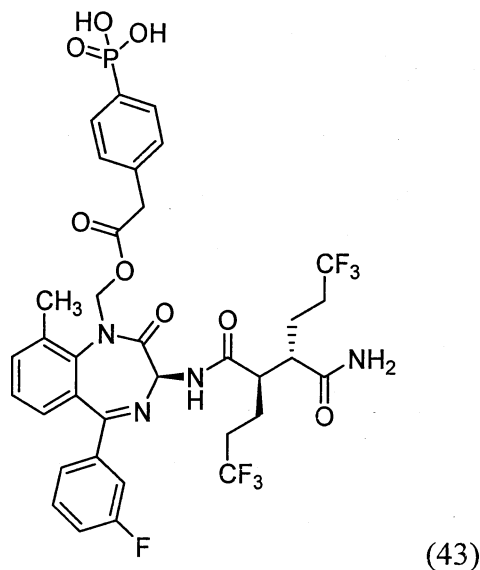
bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 0% ethyl axetat/hexan to 80% ethyl axetat/hexan, cột 4 g) để tạo ra chất trung gian 42A. (80 mg, 57%). HPLC RT = 3,20 phút (CHROMOLITH® SpeedROD, 5,0um, 4,6mm x 50mm, 10-90% dung dịch nước metanol chứa 0,1% TFA, 4 phút gradien, được kiểm tra ở 220 nm). MS(ES): m/z = 808,3 [M+H⁺].

Ví dụ 42:

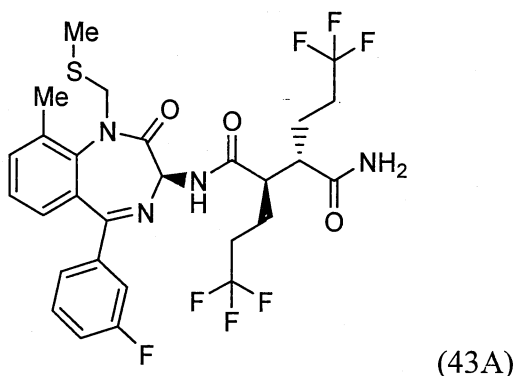
Bổ sung TFA (0,5 mL) vào dung dịch chứa chất trung gian 42A (80 mg, 0,099 mmol) trong DCM (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ đồng thời làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh (cột 4 g, 0-8% MeOH/DCM với 0,1% NH₄OH) để thu được chất rắn màu trắng, được cho phản ứng tiếp với ete để thu được sản phẩm tinh khiết (29,5 mg, 41%). HPLC RT = 2,570 phút (CHROMOLITH® SpeedROD, 5,0um, 4,6mm x 50mm, 10-90% dung dịch nước metanol chứa 0,1% TFA, gradien 4 phút, được kiểm tra ở 220 nm). MS(ES): m/z = 708,2 [M+H⁺]. ¹ H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 7,58-7,52 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,90 (td, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 14,3, 8,6 Hz, 1H), 2,69 (td, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 2,57-2,38 (m, 4H), 2,36-2,06 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,63 (tt, J = 12,5, 4,3 Hz, 1H).

Ví dụ 43

((3S)-3-(((2R,3S)-3-Carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl
(4-(phosphonooxy)phenyl)axetat



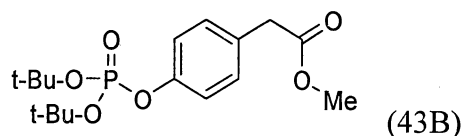
Chất trung gian 43A: (2R,3S)-3-(Triflopropyl)-N1-((S,Z)-1-(methylthiomethyl)-2-oxo-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)metyl-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit



Bổ sung Cs_2CO_3 (315 mg, 0,968 mmol) và (clometyl)(metyl)sulfan (0,081 mL, 0,919 mmol) trong điều kiện nitơ vào hỗn hợp chứa hợp chất ở Ví dụ 1 (278 mg, 0,484 mmol) trong DMF (2,75 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 110 phút, và tiếp đó được pha loãng bằng nước. Lóp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết EtOAc đã gộp lại được rửa bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 0% đến 100% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO_2 40 g, phát hiện ở 254 nM, và kiểm tra ở 220 nM). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian 43A (198 mg, 64,5%). HPLC: RT = 3,205 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1%

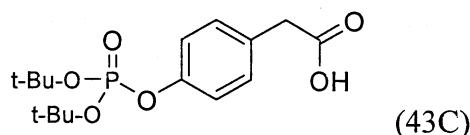
TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): $m/z = 635,4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,57 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2,80 (td, $J = 9,8, 4,1$ Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H).

Chất trung gian 43B: Metyl 2-(4-(di-*tert*-butoxyphosphoryloxy)phenyl)axetat



Dung dịch đã khuấy chứa metyl 2-(4-hydroxyphenyl)axetat (1,80 g, 10,83 mmol) được kết hợp với 1H-tetrazol trong MeCN (65 mL, 10,83 mmol) và tiếp đó di-*tert*-butyl diethylphosphoramidit (5,91 g, 23,70 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút và tiếp đó được cô đến khô. Nguyên liệu thô được hòa tan trong 50 mL DCM và 30% H_2O_2 (30 mL) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO_3 bão hoà, và tiếp đó là nước muối. Lốp hữu cơ được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 0% đến 100% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO_2 80 g, phát hiện ở 254 nM, và kiểm tra ở 220 nM). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian 43B (3,94 g, quantitative hiệu suất). ^1H NMR (400MHz, cloroform- d) δ ppm 7,25-7,14 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,51 (s, 18H).

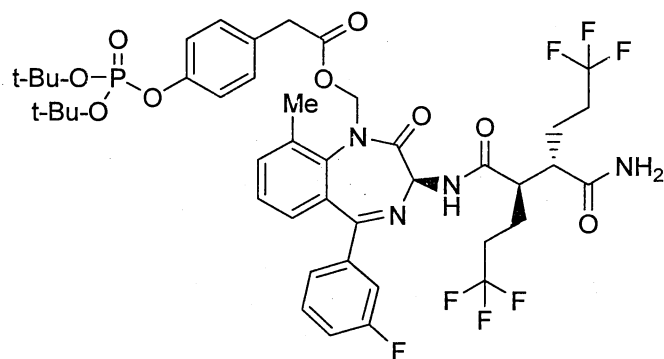
Chất trung gian 43C: Axit 2-(4-(di-*tert*-butoxyphosphoryloxy)phenyl)axetic



Bổ sung lithi hydroxit (0,122 g, 2,14 mmol) Vào dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian 43B (0,635 g, 1,772 mmol) trong THF (12,0 mL) và nước (3,00 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và tiếp đó các chất hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng 10 mL dung dịch phosphat có độ pH = 4. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Các dịch

chiết EtOAc đã gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô để tạo ra chất trung gian 43C (0,462 g, 76%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (br. s., 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13-7,03 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,44 (s, 1H).

Chất trung gian 43D: ((S,Z)-3-((R)-2-((S)-1-amino-3-triflo-1-oxopropan-2-yl)-5,5,5-triflopentanamido)-2-oxo-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-yl)metyl 2-(4-(đi-*tert*-butoxyphosphoryloxy)phenyl)axetat



(43D)

Bổ sung sulfuryl clorua (0,037 mL, 0,461 mmol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa chất trung gian 43A (195 mg, 0,307 mmol) và trietylamin hydroclorua (85,0 mg, 0,615 mmol) trong DCM (3,00 mL) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút và tiếp đó được cô đến khô để thu được a chất rắn màu vàng. chất trung gian 43C (221 mg, 0,640 mmol) và Cs_2CO_3 (417 mg, 1,281 mmol) được gộp lại trong DMF (1,50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ. Vào hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa chất rắn màu vàng nêu trên trong DMF (2,00 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 148 phút và tiếp đó được pha loãng bằng nước và EtOAc. Lốp hữu cơ được tách và được rửa bằng 10% dung dịch LiCl và tiếp đó nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 0% đến 100% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO_2 24 g, phát hiện ở 254 nM, và kiểm tra ở 220 nM). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian 43D (152 mg, 53,5%). HPLC: RT = 3,640 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 931,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (br. s.,

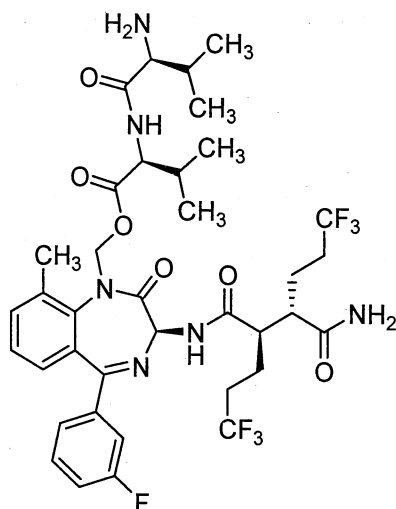
1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,05 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,22 (t, $J = 1,0$ Hz, 2H), 2,81 (dt, $J = 9,8, 5,0$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 1,63-1,51 (m, 3H), 1,43 (s, 18H).

Ví dụ 43:

Bổ sung TFA (0,16 mL, 2,077 mmol) ở 0°C vào dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian 43D (148 mg, 0,159 mmol) trong DCM (1,64 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút và tiếp đó ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, và tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 43 (126,6 mg, 94%). HPLC: RT = 9,95 phút (H₂O/CH₃CN với TFA, Sunfire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm, gradien = 15 phút, bước sóng = 220 và 254 nm); MS(ES): $m/z = 819,5$ [$M+H^+$]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (br. s., 1H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,07 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,83 (br. s., 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (dd, $J = 19,7, 8,5$ Hz, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,67-1,51 (m, 3H).

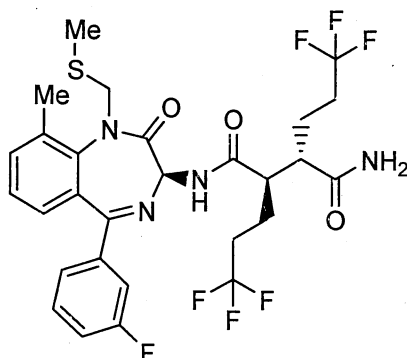
Ví dụ 44

((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiāzepin-1-yl)metyl L-valyl-L-valinat



(44)

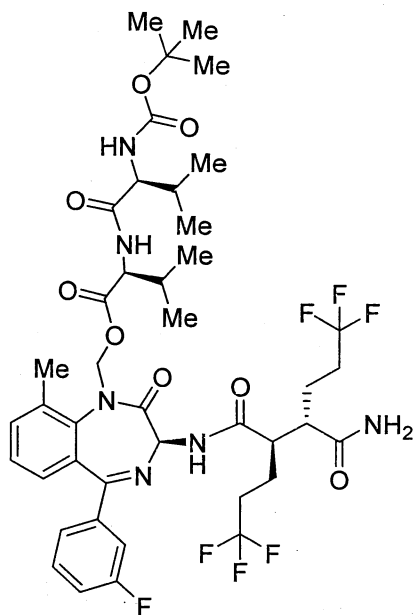
Chất trung gian 44A: (2R,3S)-3-(triflopropyl)-N1-((S,Z)-1-(methylthiomethyl)-2-oxo-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-3-yl)metyl-2-(3,3,3-triflopropyl)succinamit



(44A)

Bổ sung Cs_2CO_3 (315 mg, 0,968 mmol) và (clometyl)(metyl)sulfan (0,081 mL, 0,919 mmol) trong điều kiện nitơ vào hỗn hợp chứa hợp chất ở Ví dụ 1 (278 mg, 0,484 mmol) trong DMF (2,75 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 110 phút, và tiếp đó được pha loãng bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết EtOAc đã gộp lại được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Lớp hữu cơ này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 0% đến 100% dung môi A/B = hexan/EtOAc, REDISEP® SiO_2 40 g, phát hiện ở 254 nM, và kiểm tra ở 220 nM). Dạng cô đặc của các phân đoạn thích hợp tạo ra chất trung gian 44A (198 mg, 64,5%). HPLC: RT = 3,205 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 635,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,57 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,80 (td, J = 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H).

Chất trung gian 44B: (S)-((S)-3-((2R,3S)-3-Carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanamido)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]điazepin-1-yl)metyl 2-((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoat



(44B)

Bổ sung sulfuryl clorua (0,030 mL, 0,371 mmol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa chất trung gian 44A (157 mg, 0,247 mmol) và triethylamin hydroclorua (68,1 mg, 0,495 mmol) trong DCM (3,00 mL) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút và tiếp đó được cô đến khô để thu được chất rắn màu vàng. Phần cặn được hòa tan trong DMF (2 mL) và được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy chứa axit (S)-2-((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoic (313 mg, 0,989 mmol) và Cs_2CO_3 (403 mg, 1,236 mmol) trong DMF (2,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, tiếp đó nước và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung. Kết tủa màu trắng tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô qua chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (Teledyne ISCO CombiFlash 20% đến 70% dung môi A/B = hexan/axeton, REDISEP® SiO_2 80 g, phát hiện ở 254 nM, và kiểm tra ở 220 nM). Nồng độ thích hợp các phân đoạn tạo ra chất trung gian 44B (148,4 mg, 66,5%). HPLC: RT = 3,486 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 903,7 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ví dụ 44:

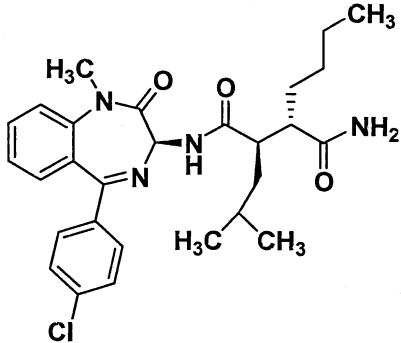
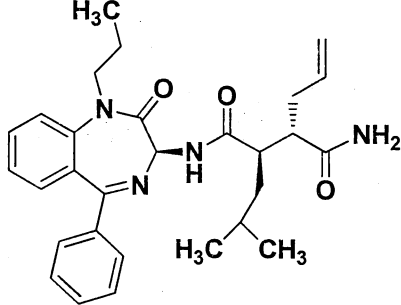
Bổ sung HCl 4N trong đioxan (0,410 mL, 1,639 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian 44B (148 mg, 0,164 mmol) trong DCM (4,00 mL) trong

điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút và tiếp đó được cô đến khô để thu được hợp chất ở Ví dụ 44 (148 mg, 97%). HPLC: RT = 8,038 phút (Cột CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm, 10-90% dung dịch nước metanol trong 4 phút chứa 0,1% TFA, 4 mL/phút, kiểm tra ở 220 nm), MS(ES): m/z = 803,6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,12 (br. s., 1H), 6,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 7,6, 5,4 Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,82 (td, J = 10,2, 4,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,29-2,07 (m, 3H), 1,99 (dq, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 3H), 0,88 (dd, J = 10,0, 6,9 Hz, 6H), 0,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Các hợp chất so sánh 45 đến 48

Các hợp chất so sánh 45 đến 48 có thể được bào chế theo các quy trình đã mô tả trong Patent Mỹ số 7,053,084 lần lượt ở các Ví dụ 8, 12a, 38, và 45a.

Hợp chất so sánh	US 7,053,084	Cấu trúc
45	Ví dụ 8	
46	Ví dụ 12a	

Hợp chất so sánh	US 7,053,084	Cấu trúc
47	Ví dụ 38	
48	Ví dụ 45a	

Ví dụ 49

Dược phẩm chứa (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

Thuốc dùng để tiêm được bào chế bao gồm (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit là hợp chất ở Ví dụ 1, ở dạng dung dịch vô trùng dùng một lần, có sẵn để dùng (ready-to-use - RTU) theo trong tĩnh mạch (IV). Hỗn hợp tá dược được điều chế bằng cách phối trộn 80% thể tích/thể tích polyetylen glycol 400 và 20% thể tích/thể tích nước ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất ở Ví dụ 1 (0,2 mg/ml) được bổ sung vào hỗn hợp tá dược đã điều chế. Dược phẩm này được siêu âm trong khoảng 20 phút cho tới khi hợp chất ở Ví dụ 1 được hòa tan.

Ví dụ 50

Dược phẩm chứa (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

Thuốc được bào chế bao gồm (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit là hợp chất ở Ví dụ 1, thích hợp để dùng qua đường miệng dưới dạng dung dịch hoặc viên nang. Dược phẩm dùng qua đường miệng bao gồm 70% thể tích/thể tích polyetylen glycol 300, 10% thể tích/thể tích etanol, 10% thể tích/thể tích TPGS, 10% thể tích/thể tích CREMOPHOR® RH40, và hợp chất ở Ví dụ 1 (lên đến 4 mg/ml thuốc dạng cô đặc).

Dược phẩm rắn TPGS và CREMOPHOR® được làm ấm trước để hóa lỏng nguyên liệu. Tiếp đó, lượng thích hợp của mỗi tá dược được xác định và phối trộn ở nhiệt độ trong phòng. Lượng cần thiết của hợp chất ở Ví dụ 1 được bổ sung vào hỗn hợp tá dược đã điều chế. Dược phẩm được siêu âm trong khoảng 20 phút cho tới khi hợp chất ở Ví dụ 1 được hòa tan.

Ví dụ 51

Dược phẩm chứa (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit

Thuốc được bào chế bao gồm (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit là hợp chất Ví dụ 1, thích hợp để dùng qua đường miệng dưới dạng dung dịch hoặc viên nang. Dược phẩm dùng qua đường miệng bao gồm 80% thể tích/thể tích polyetylen glycol 300, 10% thể tích/thể tích etanol, 10% thể tích/thể tích TPGS, và hợp chất ở Ví dụ 1 (lên đến 4 mg/ml thuốc dạng cô đặc).

Dược phẩm rắn TPGS được làm ấm trước để hóa lỏng nguyên liệu. Tiếp đó, lượng thích hợp của mỗi tá dược được xác định và phối trộn ở nhiệt độ trong phòng. Lượng cần thiết của hợp chất ở Ví dụ 1 được bổ sung vào hỗn hợp tá dược đã điều chế. Dược phẩm được siêu âm trong khoảng 20 phút cho tới khi hợp chất ở Ví dụ 1 được hòa tan.

THỬ NGHIỆM SINH HỌC

Các đặc tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế này có thể được xác nhận bởi nhiều thử nghiệm sinh học. Các thử nghiệm sinh học minh họa dưới đây được tiến hành trên các hợp chất theo sáng chế.

Thử nghiệm hoạt hóa chéo Notch-CBF1

Thử nghiệm hoạt hóa chéo trên cơ sở tế bào Notch-CBF1 (yếu tố gắn kết gen khởi đầu C loại I I) dựa trên khả năng của các đoạn của vùng nội bào NOTCH giải phóng (NICD) có chức năng làm các yếu tố phiên mã kết hợp với CBF1 và các yếu tố nhân khác. Thử nghiệm luxiferaza được sử dụng để xác định tính đối kháng của hoạt tính phiên mã Notch-CBF1. Các tế bào ung thư cổ HeLa được đồng chuyển nhiễm tạm thời với các plasmid pCDNA3.1/Hygro chứa các thụ thể Notch 1, Notch 2, Notch 3, hoặc Notch 4 đã cắt ngắn và vật truyền báo cáo PGL3 luxiferaza chứa 4 bản sao của vị trí gắn kết CBF1. Tiếp đó, các tế bào này được thử nghiệm về hoạt tính Notch-CBF1 khi không có mặt hoặc có mặt của các hợp chất thử nghiệm. Các tế bào HeLa, được giữ trong DMEM (glucoza ở nồng độ cao với HEPES), 1 x glutamin/penixilin/streptomycin và 10% huyết thanh bào thai bò, được chuyển nhiễm tạm thời trong bình thót cổ T175 ($4,5 \times 10^6$ tế bào/bình thót cổ) bằng cách sử dụng kit Monster Transfection (Mirus #MIR2906) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bảng 9 thể hiện hàm lượng ADN tương ứng đối với các lần chuyển nhiễm.

Bảng 9

	ADN (μg)	CBF1 (μg)	Vật truyền (μg)	Tổng ADN (μg)
Notch 1 ở người	6	14,4	15,6	36,0
Notch 2 ở người	2	14,4	19,6	36,0
Notch 3 ở người	0,3	14,4	21,3	36,0
Notch 4 ở người	4	14,4	17,6	36,0

Sau sáu giờ chuyển nhiễm, các tế bào được trypsin hóa và đặt vào đĩa nuôi cấy mô được phủ Poly-D-lysin màu đen có 384 lỗ với tỷ trọng 5×10^3 tế bào/lỗ trong 95 μL môi trường thử nghiệm (DMEM (glucoza ở nồng độ cao với HEPES), 1X glutamin/penixilin/streptomycin, 0,0125% BSA, 1X axit amin không thiết yếu). Môi trường thử nghiệm (5 μL) chứa các hợp chất thử nghiệm với các nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 5 μM đến $8,4 \times 10^{-5}$ μM (pha loãng theo dãy gấp 3 lần) được bổ sung vào các tế bào và tiếp đó, các đĩa tế bào được ủ trong 18 giờ ở 37°C và 5% CO_2 . Các lỗ đối chứng chứa tá được DMSO (số đếm toàn phần) hoặc 0,5 μM chất ức chế nội phân tử (số đếm nền). Mỗi mẫu được tiến hành lặp lại hai lần. Hoạt tính luxiferaza

được xác định sau khi ủ 20 với 50 μ l các chất phản ứng luxiferaza STEADY-GLO® theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega, Cat. #E2550) và được phân tích bởi máy đọc đĩa Envision (PerkinElmer, Boston, MA).

Tác dụng đối kháng của các hợp chất được biểu thị bằng $100 \times [1 - (\text{giá trị trung bình của mẫu} - \text{giá trị trung bình của nền}) / (\text{tổng giá trị trung bình} - \text{giá trị trung bình của nền})]$ trong đó mẫu là hoạt tính luxiferaza với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm, nền là tương đương với hoạt tính luxiferaza với sự có mặt của chất ức chế đối chứng có phân tử nhỏ và tổng giá trị là tín hiệu gây ra trong các lỗ DMSO. Dữ liệu được biểu thị bằng đồ thị bằng cách sử dụng phương trình tích hợp logistic gồm bốn thống số và trị số IC_{50} được định nghĩa là nồng độ hợp chất ức chế 50% hoạt tính luxiferaza.

Bảng 10 dưới đây liệt kê các trị số IC_{50} của Notch 1 và Notch 3 đối với các Ví dụ 1-37 theo sáng chế này và Hợp chất so sánh 45-48 xác định được trong thử nghiệm hoạt hóa chéo Notch-CBF1 nêu trên. Trong một số trường hợp, trị số này là giá trị trung bình của nhiều thử nghiệm trong đó N là số thử nghiệm đã thực hiện. Các hợp chất theo sáng chế, như được minh họa bởi các Ví dụ 1-37 chỉ ra rằng trị số IC_{50} của Notch 1 bằng 12,2 nM hoặc nhỏ hơn và rằng trị số IC_{50} của Notch 3 bằng 15,0 nM hoặc nhỏ hơn.

Bảng 10

Ví dụ	Notch 1 (IC_{50} , nM)	N	Notch 3 (IC_{50} , nM)	N
1	7,8	8	8,5	7
2	4,9	3	4,3	2
3	1,8	6	1,9	6
4	8,5	3	7,3	2
5	2,3	1	4,0	1
6	7,2	3	4,5	3
7	4,4	2	4,4	1
8	6,0	2	11,6	1
9	3,0	2	3,7	2
10	2,5	3	5,4	3

Ví dụ	Notch 1 (IC ₅₀ , nM)	N	Notch 3 (IC ₅₀ , nM)	N
11	8,2	2	15,0	1
12	3,0	2	3,2	1
13	3,4	2	4,9	1
14	7,7	2	12,6	1
15	4,4	2	4,4	1
16	5,8	2	3,7	1
17	5,7	2	2,4	1
18	4,6	3	7,7	3
19	4,8	5	4,0	4
20	1,6	2	1,4	1
21	3,3	2	6,1	2
22	3,1	2	6,3	2
23	4,7	5	8,3	4
24	1,4	2	2,1	2
25	1,7	3	2,9	3
26	3,7	2	3,4	3
27	2,8	2	2,7	1
28	4,8	3	7,2	3
29	3,9	1	5,7	1
30	4,3	1	4,2	1
31	2,8	2	4,6	2
32	6,4	6	6,1	6
33	4,3	3	7,4	3
34	4,8	3	13,4	3
35	4,8	3	7,9	2
36	12,2	3	3,0	2
37	6,2	1	9,3	1
Hợp chất so sánh 45	64,1	1	48,3	1
Hợp chất so sánh 46	42,4	2	74,5	2
Hợp chất so sánh 47	5,1	3	13,5	4

Ví dụ	Notch 1 (IC ₅₀ , nM)	N	Notch 3 (IC ₅₀ , nM)	N
Hợp chất so sánh 48	12,3	1	12,5	1

Bảng ổn định chuyển hóa năng suất cao (HT)

Các hợp chất đã dùng ngoài đường tiêu hóa đi vào máu và trải qua một hoặc nhiều con đường qua gan. Các hợp chất không được chuyển hóa dễ dàng bởi gan có thể được dùng ở nồng độ hữu hiệu có tác dụng điều trị trong huyết tương trong thời gian hữu hiệu có tác dụng điều trị.

Các hợp chất dùng qua đường miệng thường được hấp thu qua thành ruột vào máu và trải qua con đường thứ nhất qua gan. Các hợp chất không được chuyển hóa dễ dàng ở con đường thứ nhất qua gan có thể được phân bố vào các cơ quan khác trong cơ thể với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị.

Thử nghiệm ổn định chuyển hóa đánh giá được chuyển hóa ổn định thông qua CYP *in vitro* bằng cách sử dụng các vi thể ở người, chuột, chuột nhắt, chó, và/hoặc khỉ sau khi ủ trong mười phút. Mỗi hợp chất được thử nghiệm hai lần.

Các kết quả của các thử nghiệm này được biểu hiện bằng phần hợp chất gốc còn dư trong hỗn hợp phản ứng sau khi ủ mười phút (Phần trăm dư). Nói chung, các kết quả này được sử dụng chỉ để đánh giá phạm vi của quá trình chuyển hóa qua CYP hoặc phụ thuộc NADPH của hợp chất thử nghiệm. Khi hợp chất được chuyển hóa một cách đáng kể (<40-50% dư), chứng tỏ rằng hợp chất này có khả năng thanh thải cao *in vivo* do quá trình chuyển hóa qua CYP. Tuy nhiên, nếu hợp chất chuyển hóa ở mức trung bình (50-80%) hoặc thấp (>85%) trong các thử nghiệm *in vitro* này, thì hợp chất này vẫn có khả năng thanh thải cao *in vivo* thông qua các con đường chuyển hóa và bài tiết khác.

Các kết quả về phần trăm dư của các thử nghiệm này là kết quả dự đoán về khả năng thanh thải *in vivo* của hợp chất, cho rằng việc chuyển hóa qua CYP là con đường chuyển hóa ưu thế. Trong các vi thể ở các loài khác nhau, khoảng kết quả được dự đoán như được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11

Hướng dẫn giải thích về kết quả ổn định chuyển hóa

Khả năng thanh thải qua CYP	Phần trăm dư sau 10 phút				
	Người	Chuột	Chuột nhắt	Chó	Khỉ
Thấp	>90	>85	>85	>90	>85
Trung bình	60-90	40-85	50-85	55-90	40-85
Cao	<60	<40	<50	<55	<40

Phương pháp và nguyên liệu

Ủ với các vi thể ở gan

Hợp chất thử nghiệm được nhận 3,5mM dung dịch gốc trong 100 phần trăm DMSO. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng để tạo ra dung dịch axetonitril (ACN) 50 μ M chứa 1,4% DMSO, tiếp đó được sử dụng làm dung dịch gốc pha loãng 100 lần để ủ bằng các vi thể. Mỗi hợp chất được thử nghiệm riêng rẽ hai lần trong mỗi loài trong số ba loài trong bộ thử nghiệm về chuyển hóa ổn định của người, chuột và chuột nhắt hoặc ở các loài riêng rẽ trong bộ thử nghiệm về chuyển hóa ổn định của chó hoặc chuyển hóa ổn định của khỉ. Hợp chất, NADPH và các dung dịch vi thể của gan được gộp lại để ủ trong ba bước”

1. 152 μ l huyền phù dạng vi thể của gan, nồng độ protein bằng 1,1 mg/ml trong 100 mM NaP_i, độ pH = 7,4, 5 mM dung dịch đệm MgCl₂, được làm ấm trước ở 37°C.
2. 1,7 μ l hợp chất 50 μ M (98,6% ACN, 1,4% DMSO) được bổ sung vào cùng một ống và được ủ trước ở 37°C trong 5 phút.
3. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 17 μ l dung dịch NADPH 10mM đã làm ấm trước trong 100 mM NaP_i, độ pH = 7,4.

Các thành phần của phản ứng được trộn trong ống, và 75 μ l hỗn hợp phản ứng được chuyển ngay vào 150 μ l dung dịch dừng/ngừng (thời điểm không, T₀). Các phản ứng được ủ ở 37°C trong 10 phút và tiếp đó phần 75 μ l khác được chuyển vào 150 μ l dung dịch dừng. Axetonitril chứa 100 μ M DMN (tiêu chuẩn UV đối với chất đối chứng về hàm lượng dùng để tiêm), được sử dụng làm dung dịch dừng để kết thúc các phản ứng chuyển hóa.

Các hỗn hợp được ly tâm ở 1500 vòng/phút (~500 X g) trong máy ly tâm ALLEGRA® X-12, bộ phận quay SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) trong mười lăm phút để tạo viên các vi thể biến tính. Dịch chiết dịch nổi với thể tích 90 µl, chứa hỗn hợp chứa hợp chất gốc và các chất chuyển hóa của nó, tiếp đó được chuyển vào đĩa 96 lỗ khác để phân tích UV-LC/MS-MS để xác định phần trăm hợp chất gốc còn dư trong hỗn hợp.

Bảng 12

Thành phần phản ứng của thử nghiệm về chuyển hóa ổn định

Thành phần của phản ứng	Nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm về chuyển hóa ổn định
Hợp chất (chất nền)	0,5 µM
Dung dịch đệm NaPi, độ pH = 7,4	100 mM
DMSO	0,014%
Axetonitril	0,986%
Các vi thể (người, chuột, chuột nhắt) (BD/Gentest)	1 mg/ml protein
NADPH	1,0 mM
MgCl ₂	5,0 mM
Thời gian ủ ở 37°C	0 phút và 10 phút
Dung dịch dừng/ngừng (ACN+100 µM DMN)	150 µl
Mẫu phản ứng	75 µl
Lắng cặn các vi thể biến tính	15 phút
Phân tích UV-LC/MS của dịch nổi	0,17 µM

Thiết bị phân tích mẫu

HPLC: Pump-Thermo Surveyor; Autosampler-CTC/LEAP HTS; bộ dò UV –cùng với Thermo Surveyor PDA; Cột VARIAN® C18, 3 µm, 2 x 20 mm cùng với bộ lọc lấp sẵn 0,5 µm; Pha động để phân tích trước tính nguyên vẹn cấu trúc: (A) 98% nước, 2% axetonitril with 10 mM amoni axetat; (B) 10% nước, 90% axetonitril cùng với 10 mM amoni axetat; Pha động để phân tích mẫu phản ứng: (A) 98% nước, 2%

axetonitril với 0,1% axit formic; (B) 2% nước, 98% axetonitril cùng với 0,1% axit formic; (C) 0,1% amoni hydroxit trong nước; (D) 0,1% amoni hydroxit trong axetonitril.

Máy quang phổ khối: Máy quang phổ khối Thermo TSQ QUANTUM® Ultra Đầu dò ba tứ cực;

Phân tích trước tính nguyên vẹn cấu trúc của mẫu phân tích

Phân tích trước tính nguyên vẹn cấu trúc trong chuyển hóa ổn định được sử dụng để đánh giá độ tinh khiết của các hợp chất cần phân tích. Trong các đĩa 96 lỗ, các hợp chất được nhận 57 µl dung dịch DMSO 3,5 mM. Dung dịch gốc DMSO 3,5 mM chứa hợp chất được pha loãng 18 lần bằng dung dịch axetonitril, isopropanol, và MilliQ-H₂O với thể tích như nhau. Các dung dịch thu được (200 µM) được phân tích về tính nguyên vẹn cấu trúc bởi LC-UV/MS trên máy quang phổ khối bẫy ion Thermo LCQ Deca XP Plus, bằng cách sử dụng cột Waters XBridge C18, 5 µm, 2 x 50 mm cùng với cột Guard Waters Sentry 2,1 mm, và các điều kiện LC được nêu trong bảng dưới đây, với thể tích tiêm 5 µl và tốc độ dòng 1 ml/phút. Dữ liệu thu được phản ánh độ tinh khiết bằng cách hấp phụ UV ở 220 nm. Các kết quả chỉ được thể hiện đối với các hợp chất có độ tinh khiết lớn hơn 50%.

Bảng 13

Gradient chuyển hóa ổn định-Tính nguyên vẹn cấu trúc

Thời gian gradient (phút)	A%	B%
0,00	100	0
4,00	0	100
5,00	0	100
5,10	100	0
6,00	100	0

Phân tích mẫu-mẫu được ủ

Quá trình tối ưu hóa điều kiện MS/MS được tiến hành trên máy quang phổ khối đầu dò ba tứ cực Thermo TSQ QUANTUM® có lắp nguồn phun điện gia nhiệt

(H-ESI) bằng cách truyền tự động để thu được mức chuyển SRM và các trị số năng lượng va chạm tương ứng của chúng. Các dung dịch chứa hợp chất ở nồng độ 20 μM trong metanol:nước với tỷ lệ 1:1 được truyền ở tốc độ dòng 90 $\mu\text{L}/\text{phút}$, tiếp đó được gộp với pha động với tốc độ dòng 50 $\mu\text{L}/\text{phút}$ trước khi đưa vào nguồn. Toàn bộ các hợp chất được tối ưu hóa trước tiên bằng cách sử dụng pha động A và B (50% A và 50% B), và nếu cần, sử dụng pha động C và D (thành phần cũng với tỷ lệ 50:50). Các thông số đã tối ưu hóa, bao gồm độ phân cực, mức chuyển SRM và năng lượng va chạm, được lưu trữ trong các tập dữ liệu MICROSOFT ACCESS®.

Các điều kiện đo phổ khối thu được từ việc truyền tự động được sử dụng để phân tích các mẫu ủ từ thử nghiệm ổn định chuyển hóa. Thử nghiệm tiêm bằng 5 μL và tốc độ dòng bằng 0,8 ml/phút. Gradient sử dụng được thể hiện trong bảng dưới đây. Trước tiên, tất cả các mẫu được tiêm với gradient sử dụng pha động A và B. Nếu cần (chẳng hạn, nhằm mục đích ghi sắc ký), các mẫu được tiêm lại với cùng mức gradient, nhưng sử dụng pha động C và D. Tất cả các thông số của phân tích LC-MS/MS được lưu trữ điện tử trên các tập dữ liệu thô.

Bảng 14

Chuyển hóa ổn định-Phân tích mẫu Gradient

Thời gian gradient (phút)	A% (hoặc C%)	B% (hoặc D%)
0,00	95	5
0,20	95	5
0,30	0	100
1,05	0	100
1,10	95	5
1,50	95	5

Phân tích dữ liệu

Việc hợp chất pic được thực hiện bằng phần mềm XCALIBUR®. Việc tính toán phần trăm dư được tiến hành bằng cách so sánh diện tích pic LC-MS/MS thu được từ các mẫu ở T_{10} phút so với diện tích pic thu được từ các mẫu ở T_0 phút đối với mỗi hợp chất.

Kiểm tra chất lượng

Bộ ba hợp chất được thử nghiệm cùng với hợp chất thử nghiệm ở mỗi đĩa thử nghiệm. Dữ liệu được chấp nhận và chỉ được đưa lên nếu các kết quả của các hợp chất đối chứng nằm trong khoảng mong muốn như được thể hiện dưới đây.

Bảng 15

Thử nghiệm ổn định chuyển hóa - Trị số hợp chất đối chứng bởi các loài vi thể

Hợp chất	Phần trăm dư trung bình $\pm$ SD				
	Người	Chuột	Chuột nhắt	Chó	Khỉ
Nefazodone	$0,4 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,5$
Verapamil	$13,3 \pm 3,5$	$4,4 \pm 2,1$	$13,0 \pm 4,2$	$5,6 \pm 1,8$	$0,5 \pm 0,5$
Carbamezepine	96 ± 6	84 ± 9	90 ± 10	81 ± 7	89 ± 13

SD = Độ lệch chuẩn

Bảng thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định

Tốc độ chuyển hóa và thời gian bán thải đã xác định *in vitro* ở các vi thể của người hoặc động vật được sử dụng để xác định khả năng thanh thải nội tại (CL_{int}) và khả năng thanh thải ở gan ($CL_{h,b}$) của hợp chất. Các thông số này có tác dụng để dự đoán khả năng thanh thải *in vivo* ở người, từ đó xác định được nồng độ thuốc *in vivo* (Obach et al., 1997, 1999).

Bảng thử nghiệm thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định đánh giá khoảng thời gian và tốc độ chuyển hóa qua CYP (phụ thuộc NADPH) *in vitro* ở các vi thể của người, chuột, chuột nhắt, chó và khỉ. Khoảng thời gian này kéo dài 45 phút, và bao gồm các thời điểm 0, 5, 10, 15, 30, và 45 phút, ở mỗi thời điểm này lượng hợp chất thử nghiệm còn lại trong hỗn hợp được xác định.

Hướng dẫn giải thích kết quả

Các kết quả của thử nghiệm về thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định được biểu thị bằng thời gian bán thải ($T_{1/2}$, phút). Nói chung, các kết quả này cần được dùng chỉ để đánh giá mức độ chuyển hóa qua CYP, hoặc phụ thuộc NADPH, của hợp chất thử nghiệm. Khi hợp chất được chuyển hóa một cách đáng kể ($T_{1/2} < 14$

phút), thì chứng tỏ rằng khả năng thanh thải cao *in vivo* do chuyển hóa qua CYP. Tuy nhiên, nếu hợp chất có khả năng chuyển hóa trung bình (14-70 phút) hoặc thấp (>70 phút) trong các thử nghiệm *in vitro* này, thì khả năng thanh thải cao vẫn có thể xuất hiện *in vivo* thông qua các con đường chuyển hóa và bài tiết khác.

Kết quả của các thử nghiệm này dự đoán được khả năng thanh thải *in vivo* của hợp chất, tức là quá trình chuyển hóa qua CYP là con đường chuyển hóa ưu thế. Trong các vi thể của người, khoảng kết quả được đưa ra như được thể hiện trong bảng dưới đây:

Bảng 16

Thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định - Hướng dẫn giải thích kết quả

Khả năng thanh thải qua CYP	T _{1/2} , phút
	Người
Thấp	>70
Trung bình	14-70
Cao	<14

Phương pháp và nguyên liệu

Các vi thể ở gan mua được từ BD-Biosciences (Woburn, MA) và NADPH mua được từ AppliChem Inc; toàn bộ các chất phản ứng khác là do Sigma cung cấp.

Ủ bằng các vi thể ở gan

Hợp chất thử nghiệm được nhận dung dịch gốc 3,5 mM trong 100 phần trăm DMSO. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng để tạo ra dung dịch axetonitril 50 μ M (ACN) chứa 1,4% DMSO, tiếp đó được sử dụng làm dung dịch gốc pha loãng 100 lần để ủ bằng các vi thể. Mỗi hợp chất được thử nghiệm ở các vi thể ở gan người, chuột, chuột nhắt, chó và khỉ. Hợp chất, NADPH và dung dịch vi thể ở gan được gộp lại để ủ trong ba bước:

1. 450 μ l huyền phù dạng vi thể của gan, nồng độ protein 1,1 mg/ml trong 100 mM NaP_i, độ pH = 7,4, dung dịch đệm MgCl₂ 5 mM, được làm ấm trước ở 37°C.
2. 5 μ l hợp chất 50 μ M (98,6% ACN, 1,4% DMSO) được bổ sung vào cùng một ống và được ủ trước ở 37°C trong 5 phút.

3. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 50 μl dung dịch NADPH 10 mM đã làm ấm trước trong 100 mM NaPi , độ pH = 7,4.

Các thành phần của phản ứng được trộn trong ống, và 65 μl hỗn hợp được chuyển ngay vào 130 μl dung dịch dừng/ngừng (thời điểm không, T_0). Các hỗn hợp phản ứng được ủ ở 37°C trong 5, 10, 15, 30 và 45 phút và ở mỗi thời điểm này 65 μl mỗi phần được chuyển vào 130 μl dung dịch dừng. Axetonitril chứa chất chuẩn nội (100 ng/ml), được sử dụng làm dung dịch dừng để kết thúc các phản ứng chuyển hóa.

Các hỗn hợp dừng được ly tâm ở 1500 vòng/phút (~500 X g) trong máy ly tâm ALLEGRA® X-12, bộ phận quay SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) trong mười lăm phút để tạo viên vi thể biến tính. Thể tích 90 μl dịch chiết dịch nổi, chứa hỗn hợp chứa hợp chất gốc và các chất chuyển hóa của nó, tiếp đó được chuyển vào đĩa 96 lỗ khác để phân tích LC/MS-MS để xác định phần trăm hợp chất gốc còn lại trong hỗn hợp.

Bảng 17

Thử nghiệm về thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định -
Các thành phần của phản ứng

Các thành phần của phản ứng	Nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm của quá trình chuyển hóa ổn định
Hợp chất (chất nền)	0,5 μM
Dung dịch đệm NaPi , độ pH = 7,4	100 mM
DMSO	0,014%
Axetonitril	0,986%
Vi thể (người, chuột, chuột nhắt) (BD/Gentest)	1 mg/ml protein
NADPH	1,0 mM
MgCl_2	5,0 mM
Thời gian ủ ở 37°C	0, 5, 10, 15, 30, và 45 phút
Dung dịch dừng/ngừng (ACN+100 μM DMN)	130 μl
Mẫu phản ứng	65 μl
Lắng cặn các vi thể biến tính	15 phút

Phân tích mẫu-Thiết bị

HPLC: Bơm đôi theo dãy Pump-Shimadzu LC-20 AD; Autosampler-CTC/LEAP HTS

Bảng 18 dưới đây liệt kê trị số bán thải chuyển hóa qua CYP trong các ví dụ 1-37 của sáng chế này và Hợp chất so sánh 45-48 được xác định trong thử nghiệm bán thải chuyển hóa ổn định của người. Trong một số trường hợp, trị số này là trị số trung bình của nhiều thử nghiệm trong đó N là số thử nghiệm tiến hành. Các hợp chất theo sáng chế, như được minh họa bởi Ví dụ 1-37 có trị số bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định bằng 31 phút hoặc lớn hơn. Trái lại, các hợp chất so sánh 45-48 trị số bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định bằng 8 phút hoặc nhỏ hơn.

Bảng 18

Ví dụ	HLM ($t_{1/2}$, phút)	N
1	103	8
2	32	1
3	73	5
4	31	1
5	33	1
6	33	1
7	>120	1
8	71	1
9	113	1
10	54	2
11	42	1
12	53	2
13	48	2
14	56	1
15	101	1
16	108	1
17	56	2
18	>120	1

Ví dụ	HLM ($t_{1/2}$, phút)	N
19	108	1
20	>120	1
21	107	2
22	>120	1
23	101	5
24	62	1
25	>120	1
26	82	1
27	115	1
28	98	3
29	98	1
30	92	2
31	100	1
32	82	3
33	82	3
34	116	2
35	118	1
36	>120	2
37	61	1
Hợp chất so sánh 45	8	1
Hợp chất so sánh 46	6	1
Hợp chất so sánh 47	6	1
Hợp chất so sánh 48	3	1

Các hợp chất được minh họa theo sáng chế có lợi bất ngờ về khả năng thanh thải thấp do quá trình chuyển hóa qua CYP ở thử nghiệm thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định của người. Các hợp chất theo sáng chế, như được minh họa bởi Ví dụ 1-37, có thời gian bán thải chuyển hóa nằm trong khoảng từ 31 phút đến hơn 120 phút ở thử nghiệm thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định của người. Trái lại, hợp chất so sánh 45-48 có thời gian bán thải chuyển hóa bằng 8 phút hoặc nhỏ

hơn ở thử nghiệm chuyển hóa ổn định của người. Hợp chất so sánh 45-48 có khả năng thanh thải cao ở thử nghiệm chuyển hóa ổn định của người, chứng tỏ rằng các hợp chất được loại ra bởi các vi thể ở gan.

Các hợp chất theo sáng chế (Ví dụ 1-37) được so sánh với các hợp chất so sánh 45-48 đã nêu trong Patent Mỹ số 7,456,172, và nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là đặc biệt có lợi. Các hợp chất theo sáng chế có lợi bất ngờ về sự kết hợp hoạt tính làm các chất ức chế Notch 1 và Notch 3 và chuyển hóa ổn định thành các vi thể ở gan vượt trội. Như được thể hiện trong các Bảng 10 và 18, trong các thử nghiệm đã báo cáo, Ví dụ 1-37 theo sáng chế này có trị số IC_{50} của Notch 1 bằng 12,2 nM hoặc nhỏ hơn và trị số IC_{50} của Notch 3 bằng 15,0 nM hoặc nhỏ hơn; và thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định ở gan người bằng 31 phút hoặc lớn hơn ở thử nghiệm thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định của người. Trái lại, trong các thử nghiệm tương tự, các Hợp chất so sánh 45-48 có trị số IC_{50} của Notch 1 nằm trong khoảng từ 5,1 nM đến 64,1 nM và có trị số IC_{50} của Notch 3 nằm trong khoảng từ 12,5 nM đến 74,5 nM; thời gian bán thải của quá trình chuyển hóa ổn định ở người bằng 8 phút hoặc nhỏ hơn.

Mô hình dị ghép khối u người ở chuột

Toàn bộ các loài gặm nhấm là có thể mua được từ Harlan Sprague Dawley Co. (Indianapolis, Indiana), và được nhốt trong môi trường không có amoniac trong nhóm xác định và không có mầm bệnh. Toàn bộ các con chuột được cách ly khoảng 1 tuần trước khi tạo khối và thử nghiệm hiệu lực của thuốc. Các con chuột được cho ăn và uống nước tùy thích. Chương trình chăm sóc động vật của Viện nghiên cứu dược phẩm của Bristol-Myers Squibb được chính thức công nhận bởi Hiệp hội chăm sóc động vật thử nghiệm được cấp phép của Mỹ (the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care - AAALAC). Toàn bộ các thử nghiệm được tiến hành theo các phương pháp và hướng dẫn thử nghiệm động vật của Bristol-Myers Squibb (BMS).

Các khối u dị ghép được phát triển và giữ dưới da (SC) ở các con chuột vô hiệu không có khả năng đáp ứng miễn dịch balb/c nu/nu hoặc NOD-SCID các (Harlan Sprague Dawley). Các khối u được cho phát triển dưới dạng các mô cấy ghép dưới da ở chuột nhắt thích hợp (Bảng 19) bằng cách sử dụng các phần khối u thu được từ các con chuột cho.

Bảng 19

Loại mô và yêu cầu về chủng /giống chuột nhất chủ để đưa các khối u người dị ghép khác nhau ở chuột

Loại mô	Mô học	Chủng chuột nhất	Giống
TALL-1	Toàn bộ	NOD-SCID	cái
HPB-ALL	Toàn bộ	NOD-SCID	cái
ALL-SIL	Toàn bộ	NOD-SCID	cái
MDA-MB-157	vú	NOD-SCID	cái
MDA-MB-468	vú	NOD-SCID	cái
PAT-34	buồng trứng	vô hiệu	cái
PAT-50	buồng trứng	vô hiệu	cái
PAT-26	tuyến tụy	vô hiệu	cái
PAT-27	tuyến tụy	vô hiệu	cái

Thử nghiệm hóa trị liệu tiền lâm sàng

Số lượng con vật cần thiết để phát hiện đáp ứng có ý nghĩa được đưa vào bề ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm và mỗi con vật được cấy dưới da một phần khối u (~20 mg) bằng giùi chọc cỡ 13. Các khối u được cho phát triển đến cỡ sỏ cỡ đã xác định trước (các khối u có kích cỡ nằm ngoài khoảng bị loại ra) và động vật được phân phối như nhau vào các nhóm điều trị và nhóm đối chứng khác nhau. Thông thường có 8 con trong mỗi nhóm điều trị và nhóm đối chứng, ngoại trừ các thử nghiệm tiến hành ở mô hình khối u SAL-IGF (không bao gồm trong Bảng 19), trong đó thường có 5 con chuột trong mỗi nhóm điều trị và nhóm đối chứng. Việc điều trị cho mỗi con vật được dựa trên thể trọng của mỗi con. Các con vật được điều trị được kiểm tra hằng ngày về độc tính/tỷ lệ chết liên quan đến việc điều trị này. Mỗi nhóm động vật được cân trọng lượng trước khi bắt đầu điều trị (W_{t1}) và tiếp đó cân lại ở lần dùng liều điều trị cuối cùng (W_{t2}). Mức chênh lệch về thể trọng ($W_{t2}-W_{t1}$) sẽ đưa ra được thước đo về độc tính liên quan đến việc điều trị.

Đáp ứng khối u được xác định bằng cách đo các khối u bằng thước kẹp hai lần một tuần, cho đến khi các khối u đạt được kích cỡ "đích" đã định bằng 0,5 g hoặc 1 g phụ thuộc vào loại khối u. Trọng lượng khối u (mg) được ước tính từ công thức:

$$\text{Trọng lượng khối u} = (\text{chiều dài} \times \text{chiều rộng}^2) \div 2$$

Tiêu chuẩn đáp ứng khối u được biểu thị bằng khả năng ức chế sự phát triển của khối u (%TGI). Mức kìm hãm sự phát triển của khối u được xác định bằng mức chênh lệch về thời gian (ngày) đối với các khối u được điều trị (T) để đạt được kích cỡ đích đã định so với nhóm đối chứng (C). Nhằm mục đích này, trọng lượng khối u của nhóm được biểu thị bằng trọng lượng khối u trung bình (MTW).

Khả năng ức chế sự phát triển của khối u được tính toán như sau:

$$\% \text{ ức chế sự phát triển của khối u} = \frac{\left(1 - \frac{T_t}{T_0} * \frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

trong đó,

C_t = Kích cỡ khối u đối chứng trung bình khi kết thúc điều trị

C_0 = Kích cỡ khối u đối chứng trung bình khi bắt đầu điều trị

T_t = Kích cỡ khối u trung bình của nhóm điều trị khi kết thúc điều trị

T_0 = Kích cỡ khối u trung bình của nhóm điều trị khi bắt đầu điều trị

Hoạt tính được xác định bằng cách đạt được khả năng ức chế sự phát triển của khối u lâu dài bằng 50% hoặc lớn hơn (*tức là*, TGI $\geq$ 50%) hoặc khả năng tiêu diệt tế bào theo hàm log bằng 0,5 hoặc lớn hơn (LCK $\geq$ 0,5) trong thời gian tương đương với thời gian dài gấp đôi cần để phát triển ít nhất 1 thể tích khối u và việc điều trị bằng thuốc phải có thời gian tương đương với thời gian dài gấp đôi cần để phát triển ít nhất 2 thể tích khối u.

Đáp ứng khối u cũng được biểu thị bằng mức kìm hãm sự phát triển của khối u (trị số TGD), được xác định bằng mức chênh lệch theo thời gian (ngày) cần thiết cho các khối u được điều trị (T) để đạt tới kích cỡ đích đã định so với nhóm đối chứng (C).

Bất cứ khi nào có thể, hoạt tính kháng khối u được xác định ở khoảng nồng độ liều lên đến liều dung nạp tối đa (the maximum tolerated dose - MTD) mà được xác định là nồng độ liều vừa đủ thấp hơn khi xuất hiện độc tính quá mức (*tức là*, nhiều hơn một con bị chết). Khi con chuột bị chết, ngày chết được ghi lại. Các con chuột được điều trị bị chết trước khi đạt cỡ khối đích được coi là bị chết do độc tính của thuốc. Không có con chuột đối chứng nào bị chết có khối u lớn hơn khối u đích. Các nhóm điều trị có nhiều hơn một con chết do độc tính của thuốc được coi là có độc tính quá mức và dữ liệu của chúng không bao gồm việc đánh giá hiệu lực kháng khối u của hợp chất.

Việc xem xét tương tác độc tính tiềm tàng của thuốc ảnh hưởng tới khả năng dung nạp điều trị là quan trọng trong các thử nghiệm hóa trị liệu kết hợp. Việc giải thích kết quả điều trị kết hợp cần phải dựa vào việc so sánh hoạt tính kháng khối u cả đáp ứng tốt nhất có thể đối với một chất so với dạng kết hợp ở liều so sánh dung giải được. Do đó, tác dụng điều trị hiệp đồng được định nghĩa là tác dụng điều trị đạt được bằng chế độ điều trị dung giải của các chất kết hợp lớn hơn tác dụng tối ưu thu được ở liều dung giải bất kỳ khi chỉ có một liệu pháp điều trị. Việc đánh giá dữ liệu thống kê được tiến hành bằng cách sử dụng thử nghiệm Wilcoxon suy rộng của Gehan. Mức có ý nghĩa thống kê được đưa ra là $P < 0,05$.

Dùng thuốc

Trong các nghiên cứu *in vitro*, toàn bộ các chất được hoà tan trong 100% DMSO và được pha loãng theo dãy trong môi trường/10% bào thai bò. Các tá được dưới đây được sử dụng để dùng các chất ức chế Notch cho các loài gặm nhấm: ETOH/TPGS/PEG300 (10:10:80). Các chất ức chế Notch thường được dùng qua đường miệng theo phác đồ QDx15, dùng 10 ngày -nghỉ 2 ngày- dùng 5 ngày, mặc dù các phác đồ khác cũng được đánh giá và chứng minh được rằng cũng có hiệu quả. Ví dụ, chế độ dùng liều chứa QDx12, dùng 4 ngày-nghỉ 3 ngày là có hiệu quả tương đương như QDx15, dùng 10 ngày -nghỉ 2 ngày- dùng 5 ngày. Trong các nghiên cứu BID, liều thứ hai được dùng từ 6 đến 12 giờ sau liều thứ nhất.

Hoạt tính kháng khối u *in vivo*

Hoạt tính kháng khối u của hợp chất ở Ví dụ 1 khi dùng qua đường miệng (PO) được đánh giá trong các khối u dị ghép người đã cấy vào chuột. Như được thể hiện ở các Fig.1-4, hợp chất ở Ví dụ 1 có hoạt tính kháng khối u.

Bảng 20 dưới đây liệt kê hoạt tính kháng khối u của hợp chất ở các ví dụ theo sáng chế này xác định được ở mô hình dị ghép khối u người ở chuột. Các hợp chất theo sáng chế, như được minh họa bởi Ví dụ 1 và 3, có hoạt tính kháng khối u khi dùng hợp chất qua đường miệng (PO).

Bảng 20
Dùng qua đường miệng

Ví dụ	Liều (mg/kg)	Hoạt tính kháng khối u		
		TALL1 (LCK)	MDA-MB-157 (%TGI)	MDA-MB-468 (%TGI)
1	10-20	>4,3	91	98
3	10	4,0	NA	NA

TALL1: QDx10.

MDA-MD-157 và MDA-MB-468: QDx15, dùng 10 ngày -ngủ 2 ngày- dùng 5 ngày.

dùng QD một lần một ngày. Khả năng tiêu diệt tế bào theo hàm LCK-log.

Đánh giá tiền dược chất: Dược động học liều đơn lẻ ở chuột

Chuột đực SPRAGUE DAWLEY® (250-300g) được sử dụng để nghiên cứu dược động học. Các con chuột được cho nhịn ăn qua đêm trước dùng liều và cho ăn sau 4 giờ dùng liều. Ở mỗi nghiên cứu, các nhóm động vật (N = 2-3) được nhận hợp chất thử nghiệm bằng cách cấp qua đường miệng. Các mẫu máu (~0,3 mL) được thu gom từ tĩnh mạch cảnh vào các ống chứa K₂EDTA ở 0,5, 1, 3, 5, 7, và 24 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu huyết tương, thu được bằng cách ly tâm ở 4°C (1500-2000xg), được bảo quản ở -20°C cho đến khi phân tích LC/MS/MS.

Phân tích dữ liệu đối với các thử nghiệm dược động học

Các thông số dược động học thu được bằng cách phân tích không phải mô hình buồng nồng độ huyết tương (được xác định bởi LC/MS/MS) theo dữ liệu thời gian (Phần mềm ThermoKinetica phiên bản 5.0). Nồng độ pic (C_{max}) và thời gian ở C_{max} , T_{max} , được ghi lại trực tiếp từ các quan sát thử nghiệm. Diện tích dưới đường cong tính từ thời điểm không cho tới thời điểm lấy mẫu cuối cùng (AUC_{0-t}) được tính toán bằng cách sử dụng tổng tuyến tính và hình thang kết hợp. Tổng mức thanh thải ở huyết

tương (CLTp), sự phân bố thể tích ở tình trạng ổn định (Vss), thời gian bán thải bài tiết biểu kiến ($t_{1/2}$) và thời gian ổn định trung bình (MRT) được dự đoán sau khi dùng theo đường IV. Việc dự đoán $t_{1/2}$ được thực hiện bằng cách sử dụng tối thiểu 3 thời điểm cùng với các nồng độ định lượng. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường miệng F được dự đoán bằng tỷ lệ của các trị số AUC đã chuẩn hóa bằng liều sau khi dùng liều qua đường miệng và IV. Nồng độ trong huyết tương của hợp chất ở Ví dụ 1 (AUC_{0-24} giờ hoặc AUC_{0-7} giờ) sau dùng tiền dược chất được so sánh với nồng độ sau dùng hợp chất ở Ví dụ 1. Sinh khả dụng tương đối của tiền dược chất với hợp chất ở Ví dụ 1 được dự đoán (Bảng 21).

Bảng 21

Dùng hợp chất ví dụ chứa tiền dược chất cho chuột:

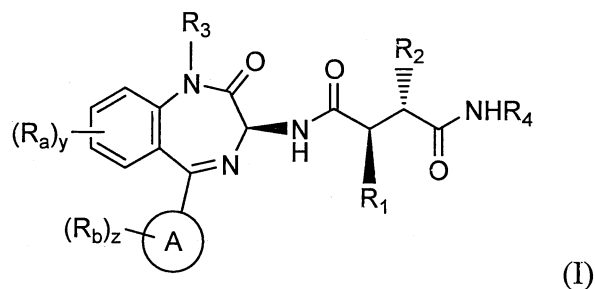
Nồng độ hợp chất ở Ví dụ 1 trong máu

Ví dụ	Liều (mg/kg)	AUC_{0-24h} của hợp chất ở Ví dụ 1 sau dùng tiền dược chất (nM•giờ)	% Sinh khả dụng tương đối đối với hợp chất ở Ví dụ 1
38	6,44	865	66
40	6,35	276*	39
42	6,16	1540	117
43	3,00	193	35
44	7,62	557	42

* AUC_{0-7} giờ

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức (I):



và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó:

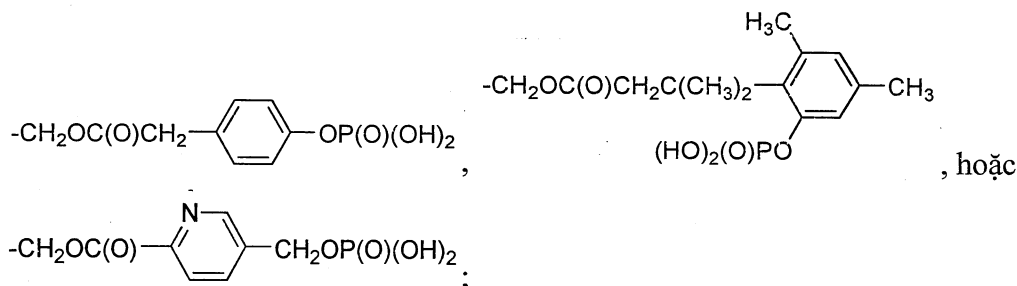
R_1 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R_3 là H, $-\text{CH}_3$, hoặc R_x ;

R_4 là H hoặc R_y ;

R_x là: $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



R_y là: $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, hoặc
 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

mỗi R_a độc lập là Cl, C_{1-3} alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, $-\text{OCH}_3$, và/hoặc
 $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

mỗi R_b độc lập là F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, và/hoặc $-\text{OCH}_3$;

y bằng 0, 1, hoặc 2; và

z bằng 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện nếu nhân A là phenyl và z bằng 0, thì y bằng 1 hoặc 2 và ít nhất một R_a là
 C_{1-3} alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, hoặc $-\text{O}(\text{xyclopropyl})$;

với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và

với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H hoặc $-\text{CH}_3$.

2. Hợp chất theo điểm 1 và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó:

nhân A là phenyl;

R_3 là H; và

z bằng 1 hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1 và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó:

R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

nhân A là phenyl; và

z bằng 1 hoặc 2.

4. Hợp chất theo điểm 1 và/hoặc ít nhất một muối của nó, trong đó:

R_2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

nhân A là phenyl;

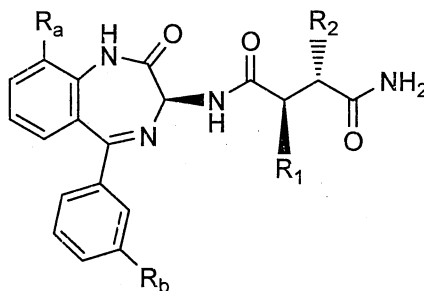
R_a là C_{1-3} alkyl hoặc $-\text{CH}_2\text{OH}$;

mỗi R_b độc lập là F và/hoặc Cl;

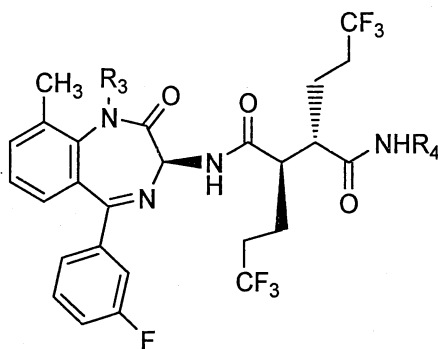
y bằng 1; và

z bằng 1 hoặc 2.

5. Hợp chất theo điểm 4, có cấu trúc:



6. Hợp chất theo điểm 1 và/hoặc ít nhất một muối của nó, có cấu trúc:



trong đó:

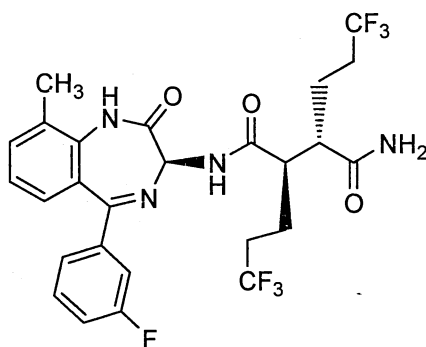
R_3 là H hoặc R_x ;

R_4 là H hoặc R_y ;

với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và

với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H.

7. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (1); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (2); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (3); (2R,3S)-N-(9-clo-5-(3,4-đimetylphenyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (4); (2R,3S)-N-(9-clo-5-(3,5-đimetylphenyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (5); (2R,3S)-N-((3S)-9-etyl-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-đihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (6);

(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (7); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (8); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-9-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (9); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3,5-dimetylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (10); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-9-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (11); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropyl-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (12); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (13); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (14); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (15); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (16); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (17); (2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-(3-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-3-(4,4,4-triflobutyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (18); (2R,3S)-N-((3S)-9-(xyclopropyloxy)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (19); (2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-(3-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (20); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(2-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (21); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (22); (2R,3S)-N-((3S)-9-metyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (23); (2R,3S)-N-((3S)-9-xyclopropyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (24); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-xyclopropylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)sucxinamit (25); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-

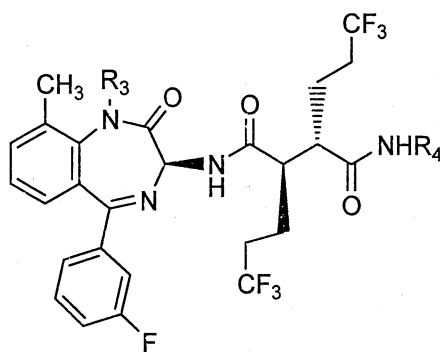
clophenyl)-9-metoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (26); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clophenyl)-9-metoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (27); (2R,3S)-N-((3S)-9-clo-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (28); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-9-metoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (29); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (30); (2R,3S)-N-((3S)-5-(2-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (31); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (32); (2R,3S)-N-((3S)-9-metoxy-2-oxo-5-(5-(triflometyl)-2-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (33); (2R,3S)-N-((3S)-5-(5-clo-2-pyridinyl)-9-metoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (34); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (35); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (36); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-flophenyl)-9-(hydroxymetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-2,3-bis(3,3,3-triflopropyl)succinamit (37); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valinat (38); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-alaninat (39); S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xystein (40); *tert*-butyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat (41); metyl S-(((2S,3R)-6,6,6-triflo-3-(((3S)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)carbamoyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-L-xysteinat (42); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl (4-(phosphonooxy)phenyl)axetat (43); ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoyl-6,6,6-triflo-2-

(3,3,3-triflopropyl)hexanoyl)amino)-5-(3-flophenyl)-9-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)metyl L-valyl-L-valinat (44); và các muối của chúng.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và/hoặc ít nhất một muối của nó; và chất mang dược dụng.

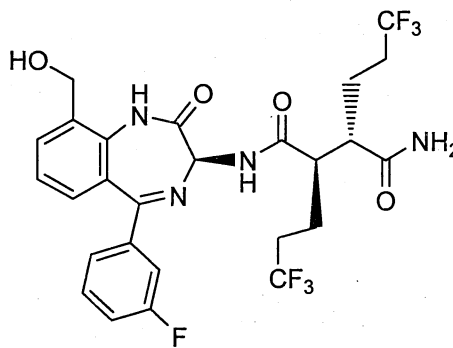
10. Dược phẩm chứa:

(i) ít nhất một hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:



và/hoặc ít nhất một muối của nó;

(ii) hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc:



hoặc

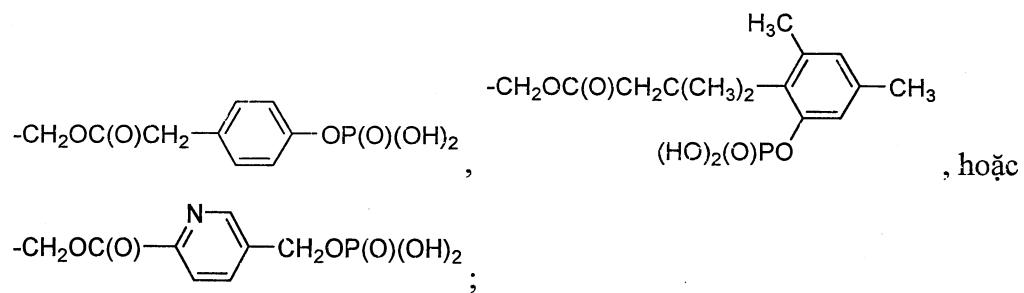
(iii) hỗn hợp chứa (i) và (ii);

trong đó:

R₃ là H hoặc R_x;

R₄ là H hoặc R_y;

R_x là: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂,
-CH₂OC(O)CH((CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂),



R_y là: $\text{--SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OH}$, $\text{--SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OCH}_3$, hoặc

$\text{--SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OC(CH}_3)_3$;

với điều kiện nếu R_3 là R_x thì R_4 là H; và với điều kiện nếu R_4 là R_y thì R_3 là H.

FIG.1

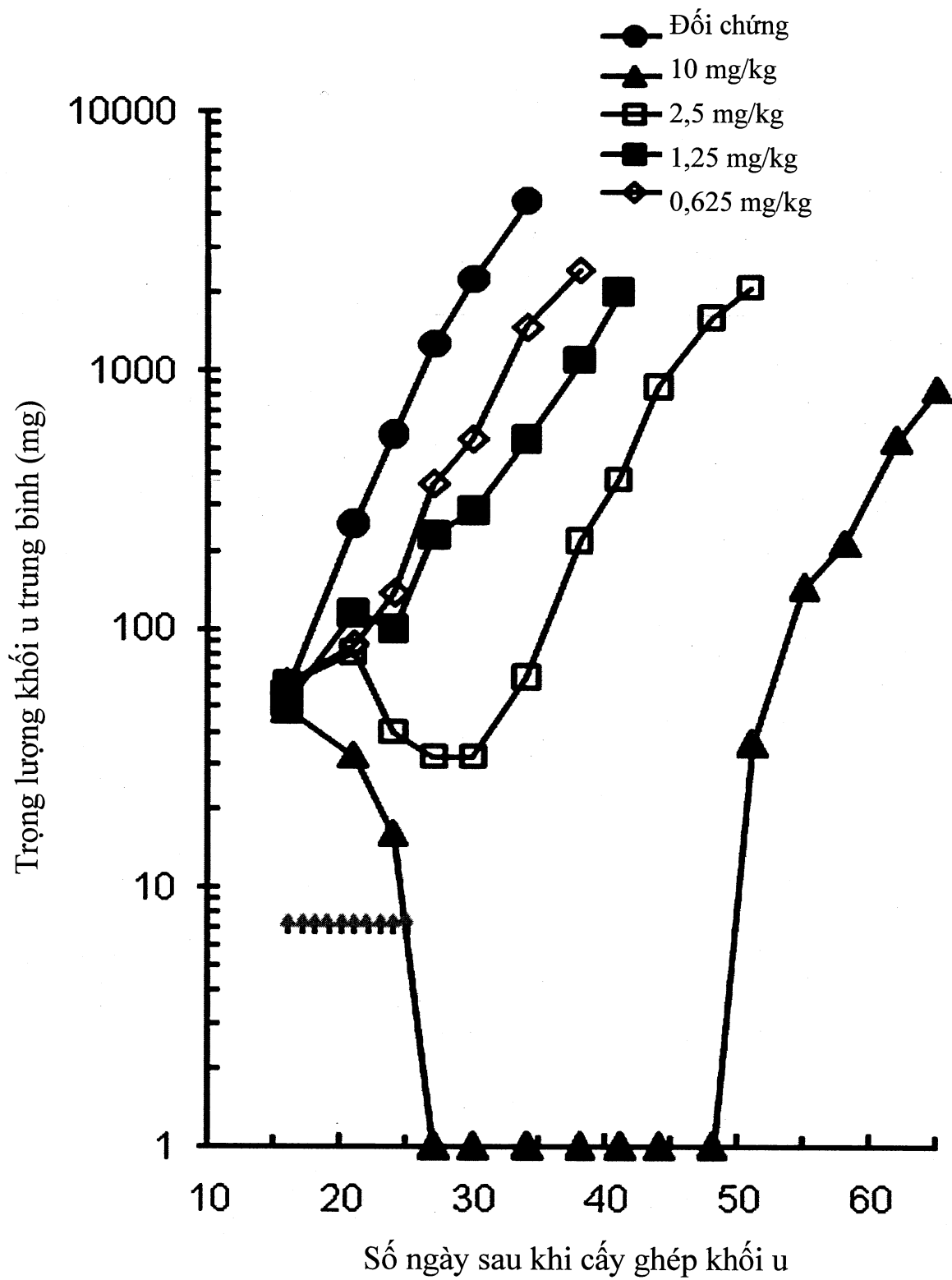


FIG.2

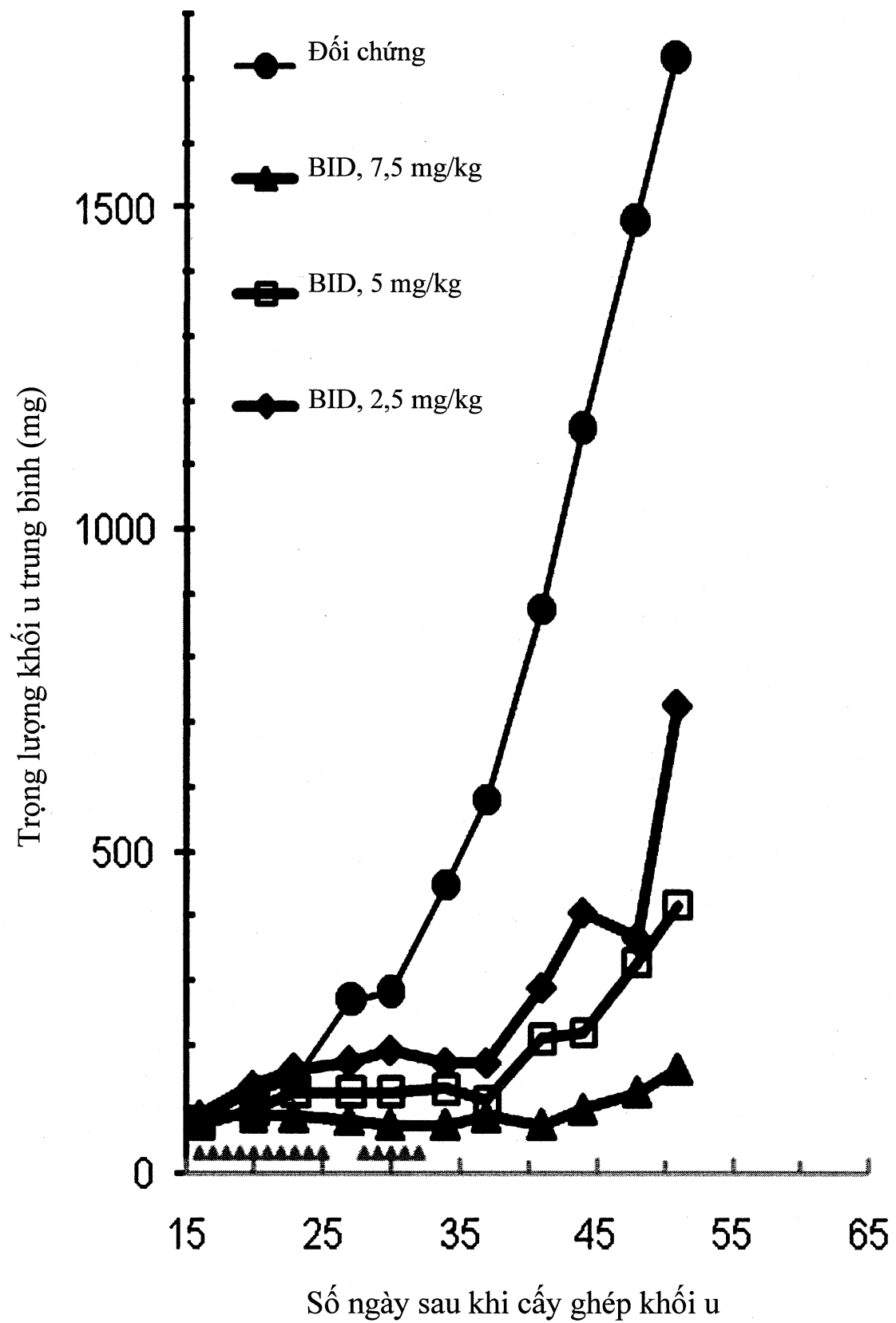


FIG. 3

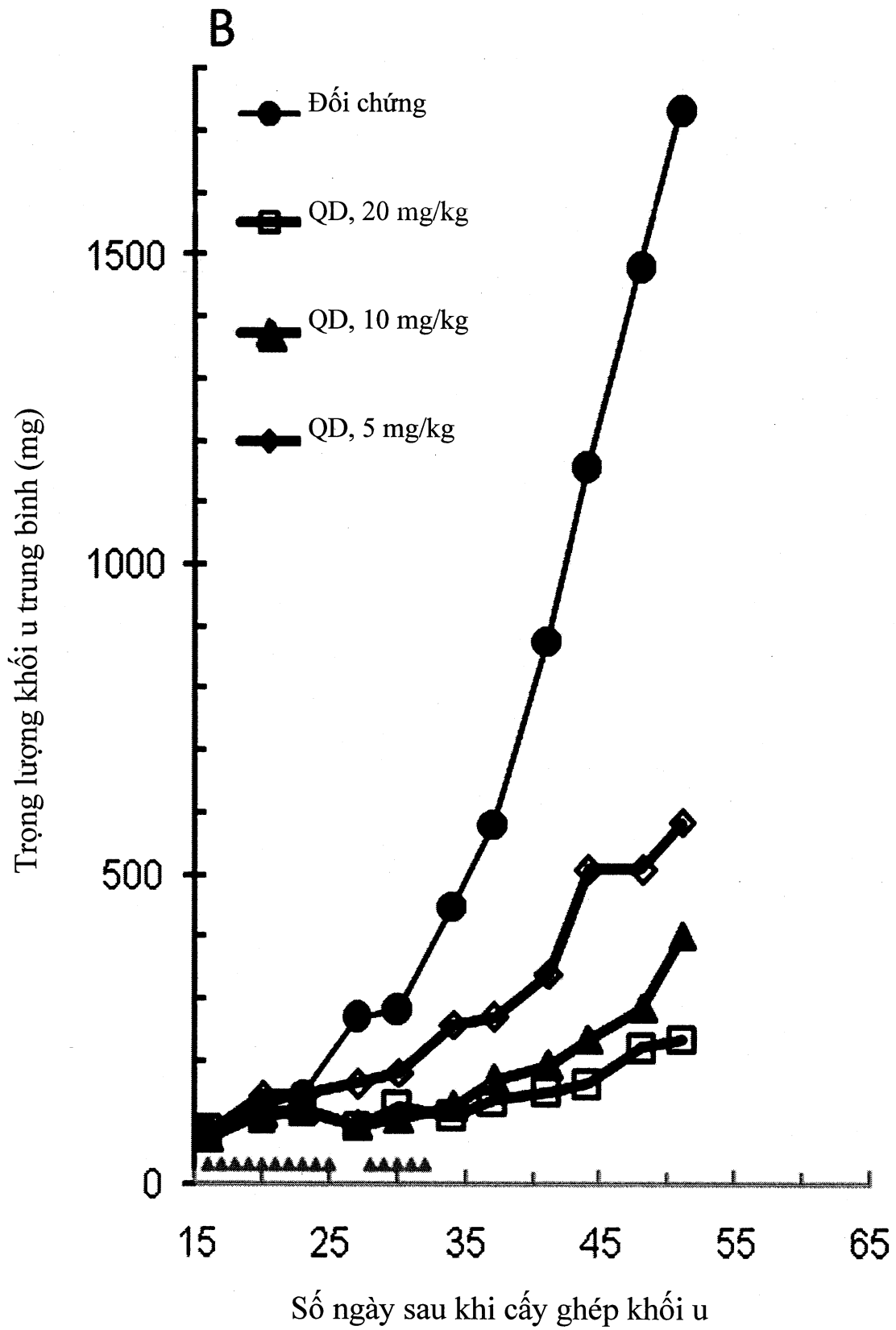


FIG.4

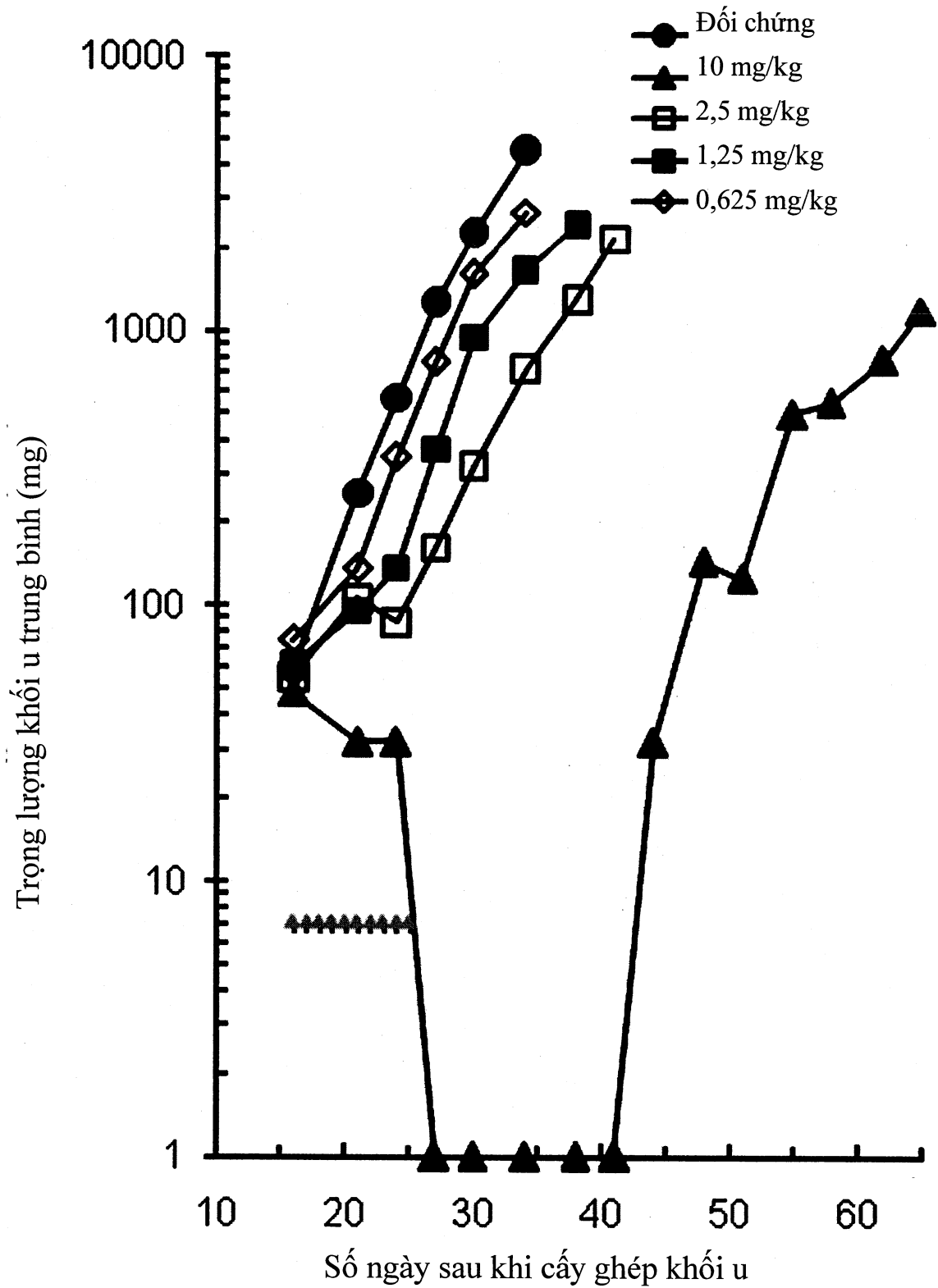


FIG.5

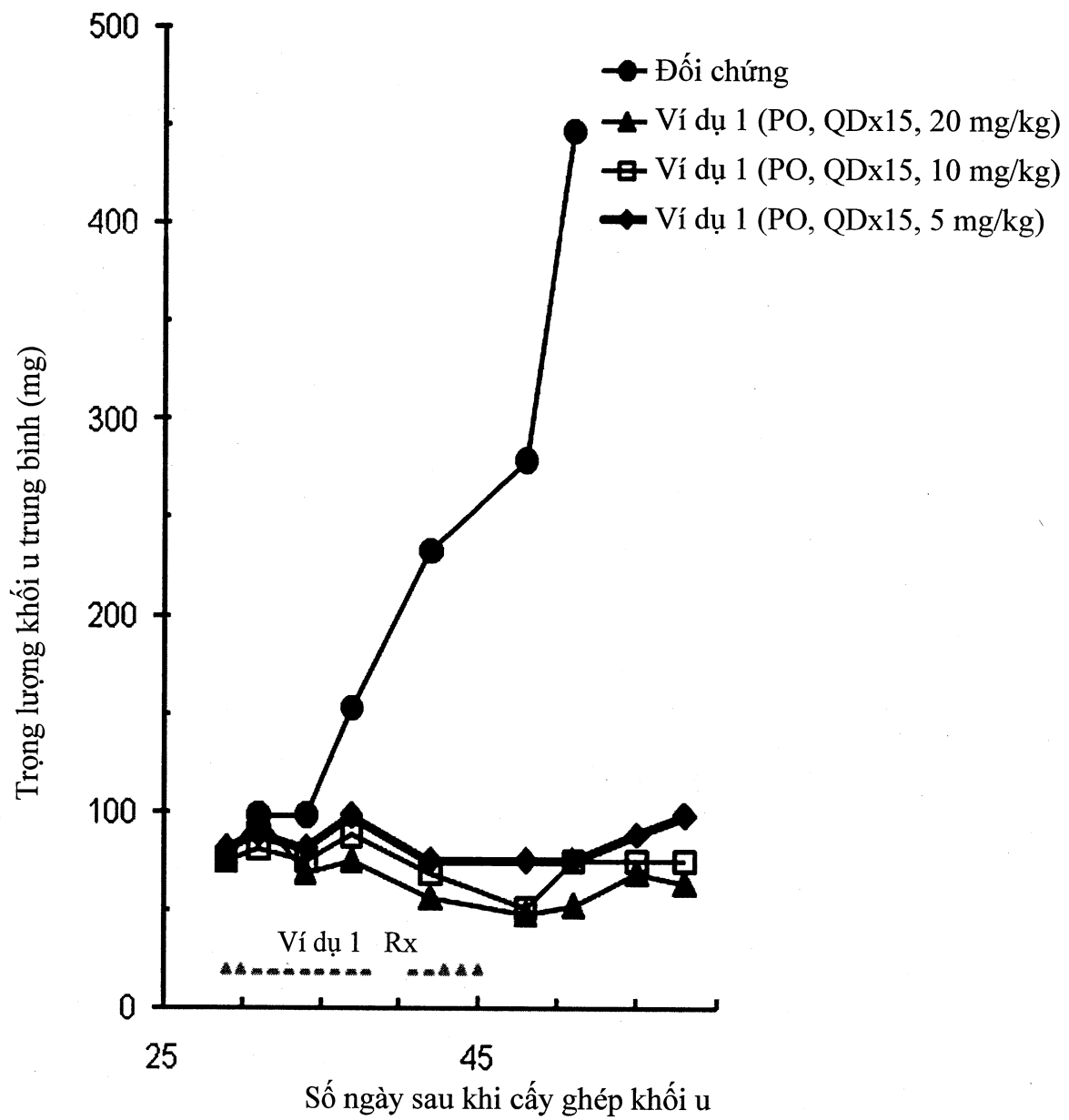


FIG.6

