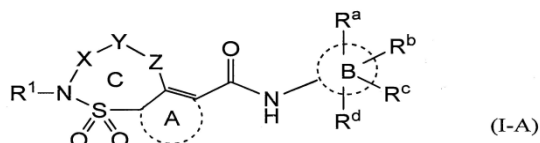


(51)⁷ **C07D 513/04; A61P 31/20; C07D 291/08; C07D 515/20; C07D 513/20; C07D 515/04; A61K 31/407** (13) **B**

(21) 1-2017-05065 (22) 01/07/2016
(86) PCT/EP2016/065488 01/07/2016 (87) WO 2017/001655 05/01/2017
(30) 15175021.3 02/07/2015 EP; 15189903.6 15/10/2015 EP; 15201332.2 18/12/2015 EP;
16157726.7 26/02/2016 EP
(45) 25/05/2021 398 (43) 25/06/2018 363A
(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
Eastgate Village, Eastgate Little Island, Co Cork, Ireland
(72) VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Helene (FR); LAST, Stefaan, Julien (BE); DEMIN,
Samuël, Dominique (BE); GROSSE, Sandrine, Céline (FR); HACHÉ, Geerwin,
Yvonne, Paul (BE); HU, Lili (NL); PIETERS, Serge, Maria, Aloysius (NL);
ROMBOUTS, Geert (BE); VANDYCK, Koen (BE); VERSCHUEREN, Wim,
Gaston (BE); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (FR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFAMOYLARYLAMIT ĐƯỢC ĐÓNG VÒNG, ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế sự sao chép của HBV có công thức (I-A):



bao gồm các dạng đồng phân hóa học lập thể, và muối, hydrat, solvat của nó, trong đó R^a đến R^d , và R^1 đến R^8 có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này và được phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất ức chế HBV khác, trong tri liệu HBV.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế sự sao chép của HBV. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này và được phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất ức chế HBV khác, trong trị liệu HBV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut viêm gan B (HBV) là virut có vỏ bọc, ADN sợi kép một phần (dsADN) thuộc họ Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Hệ gen của nó chứa 4 khung đọc mở trùng lặp: gen tiền nhân/gen nhân; gen polymeraza; các gen L, M, và S, mã hóa cho 3 protein vỏ; và gen X.

Khi lây nhiễm, hệ gen ADN sợi kép một phần (ADN vòng tháo xoắn; rcADN) được biến đổi thành ADN vòng đóng xoắn cộng hóa trị (cccADN) trong nhân của tế bào chủ và các mARN của virut được phiên mã. Một khi đã đóng vỏ capsit, ARN tiền hệ gen (pgARN), cũng mã hóa cho protein nhân và Pol, có vai trò làm khuôn cho quá trình phiên mã ngược, tạo ra hệ gen dsADN một phần (rcADN) trong capsit nhân.

HBV gây bệnh dịch ở một số vùng của châu Á và châu Phi, và gây bệnh địa phương ở Trung Quốc. HBV lây nhiễm cho xấp xỉ 2 tỷ người trên thế giới trong số đó có xấp xỉ 350 triệu người đã phát triển bệnh lây nhiễm mạn tính. Virut này gây bệnh viêm gan B và sự lây nhiễm mạn tính tỷ lệ thuận với nguy cơ tăng mạnh xơ gan tiến triển và caxinom tế bào gan. Ngoài ra, HBV hoạt động như là virut hỗ trợ cho virut viêm gan delta (HDV), và ước tính hơn 15 triệu người có thể bị đồng lây nhiễm HBV/HDV trên thế giới, có nguy cơ tiến triển tăng nhanh thành xơ gan và gia tăng khả năng mất cơ chế bù chức năng gan, so với các bệnh nhân chỉ mắc HBV (Hughes, S.A. et al. Lancet 2011, 378, 73-85).

Sự lây truyền virut viêm gan B là kết quả của việc tiếp xúc với máu hoặc dịch cơ thể nhiễm bệnh, trong khi ADN của virut được phát hiện trong nước bọt, nước mắt, và nước tiểu người mắc bệnh mạn tính với ADN độ chuẩn cao trong huyết thanh.

Vaccin có hiệu quả và dung nạp tốt đã có, nhưng sự lựa chọn để điều trị trực tiếp hiện nay bị giới hạn ở interferon và các chất kháng virus sau đây: tenofovir, lamivudin, adefovir, entecavir và telbivudin.

Ngoài ra, heteroaryldihydropyrimidin (HAP) được xác định là lớp chất ức chế HBV trong các mô hình động vật và nuôi cấy mô (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69–78).

WO2013/006394, được công bố vào ngày 10 tháng 1 năm 2013, đề cập đến lớp phụ của sulfamoyl-arylamit có hoạt tính kháng HBV.

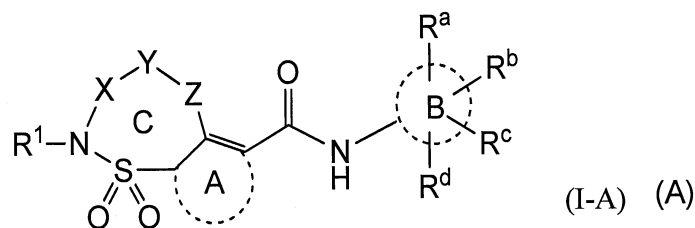
WO2013/096744, được công bố vào ngày 26 tháng 6 năm 2013 đề cập đến các hợp chất có hoạt tính kháng HBV.

Chất kháng virus HBV trực tiếp có thể gặp phải một số vấn đề như độc tính, tính gây đột biến, thiếu tính chọn lọc, hiệu lực kém, độ sinh khả dụng kém, độ tan thấp và khó tổng hợp.

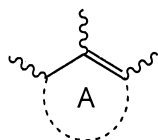
Cần có thêm các chất ức chế HBV mà có thể khắc phục ít nhất một trong các nhược điểm này hoặc có thêm các ưu điểm như hoạt lực tăng hoặc cửa sổ an toàn tăng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃alkyl, cụ thể là metyl, C₃-C₄cycloalkyl, -CN và halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ;

X là $-\text{CR}^2\text{R}^3-$;

Y là $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkandiyl hoặc $\text{C}_2\text{-C}_7$ alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, flo, và $-\text{OH}$;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là NH hoặc oxy và tốt hơn nữa là oxy, hoặc liên kết đơn;

Mỗi nhóm R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-metyl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4$ xycloalkyl và $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^1 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, và oxo;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, và $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl; $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl- R^7 ; $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkynyl; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; trong đó mỗi $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^8 ;

R^3 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$; cụ thể là, hydro hoặc metyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl, benzyl, và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc $-\text{OH}$;

R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm

bao gồm halo và C₁₋₃alkyl; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc -NR⁹R¹⁰;

trong đó mỗi nhóm R⁹ và R¹⁰ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo;

mỗi R⁸ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkyloxyC₁-C₄alkyloxy, và C₁-C₄alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-A), và chất mang được dụng.

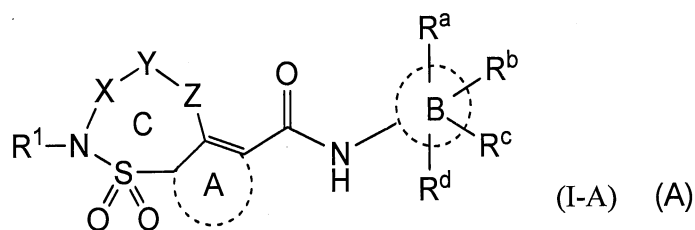
Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) để sử dụng làm thuốc, tốt hơn là để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm HBV ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của hợp chất có công thức (I-A), và chất ức chế HBV khác.

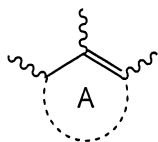
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) như được xác định trước đây trong bản mô tả này.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, -CN và halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ;

X là $-CR^2R^3-$;

Y là C_1 - C_7 alkandiyl hoặc C_2 - C_7 alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl và -OH;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là oxy, hoặc liên kết đơn;

Mỗi nhóm R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C_3 - C_4 xycloalkyl và - C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro hoặc C_1 -6alkyl; cụ thể là, hydro hoặc metyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

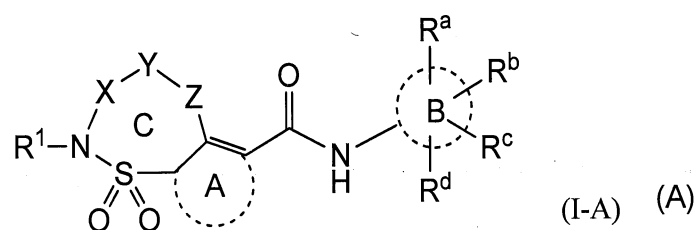
R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

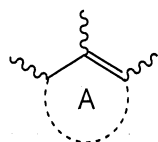
mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, $-C(=O)OC_1-C_4$ alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

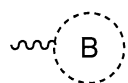
Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, -CN và halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ;

X là $-CR^2R^3-$;

Y là C_1 - C_7 alkandiyl hoặc C_2 - C_7 alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl và -OH;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là oxy, hoặc liên kết đơn;

mỗi nhóm R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metyl, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3 - C_4 xycloalkyl và $-C_1$ - C_4 alkyl;

R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

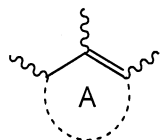
R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) như được xác định trong bản mô tả này, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl, C_3 - C_4 cycloalkyl, -CN và halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ;

X là $-\text{CR}^2 \text{R}^3-$;

Y là $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkandiyl hoặc $\text{C}_2\text{-C}_7$ alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl hoặc $-\text{OH}$;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là oxy, hoặc liên kết đơn;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-metyl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4$ cycloalkyl và $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^1 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, oxo, và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

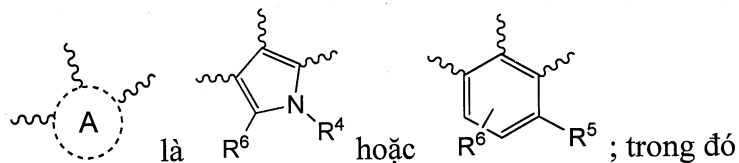
hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) như được xác định trong bản mô tả này, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



R^4 là hydro, $-C_1-C_3$ alkyl hoặc C_3-C_4 xycloalkyl; cụ thể là methyl;

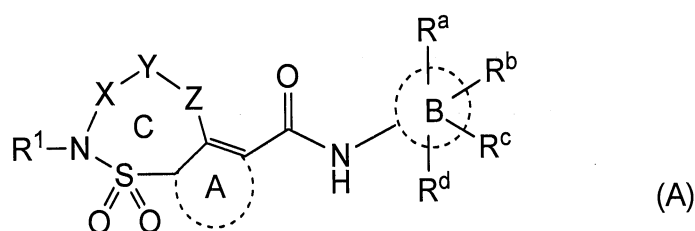
R^5 là hydro hoặc halogen; cụ thể là flo;

và trong đó R^6 được chọn từ hydro, methyl, $-CN$ và halogen; cụ thể là, hydro hoặc methyl; cụ thể là, hydro hoặc flo, cụ thể là hydro;

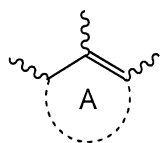
và tất cả các giá trị biến đổi khác là như được xác định trong công thức (I-A);

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế còn đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (A)



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều methyl, $-CN$ hoặc halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nito;

X là $-CR^2R^3$;

Y là C_1-C_7 alkandiyl hoặc C_2-C_7 alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_1-C_4 alkyl hoặc $-OH$;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là oxy, hoặc liên kết đơn;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-methyl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4\text{xycloalkyl}$ và $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$;

R^1 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, oxo, và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl-}R^7$, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl-}R^7$, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$ và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

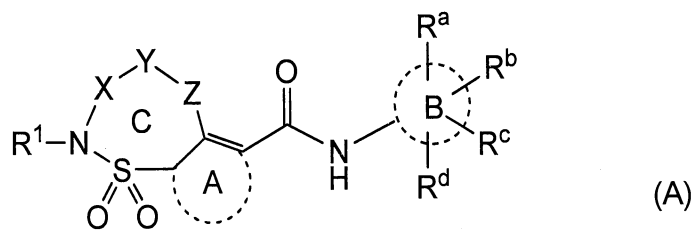
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (A), và chất mang được dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (A) để sử dụng làm thuốc, tốt hơn là để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm HBV ở động vật có vú.

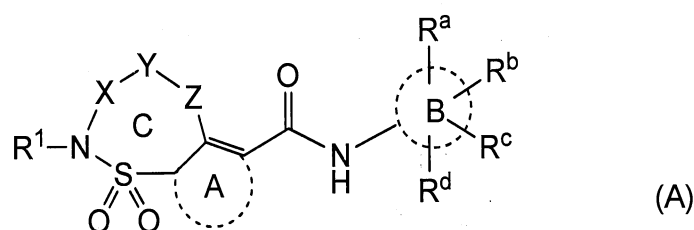
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của hợp chất có công thức (A), và chất ức chế HBV khác.

Bất cứ khi nào được sử dụng sau đây trong bản mô tả này, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I-A)” hoặc “hợp chất có công thức (A)”,

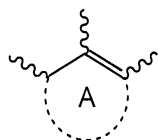


hoặc “hợp chất theo sáng chế” hoặc thuật ngữ tương tự được dự định bao gồm tất cả các hợp chất có công thức chung (I-A), (A), (A*), (B), hoặc (C), muối, các dạng đồng phân lập thể và hỗn hợp racemic hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó.

Sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (A)



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều methyl, -CN hoặc halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ;

X là $-\text{CR}^2\text{R}^3-$;

Y là $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkandiyl hoặc $\text{C}_2\text{-C}_7$ alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl hoặc -OH;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là oxy, hoặc liên kết đơn;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-methyl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4$ cycloalkyl và $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

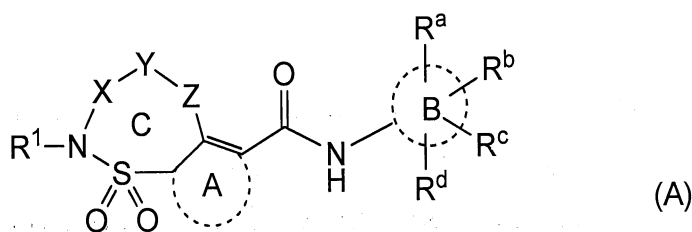
hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại;

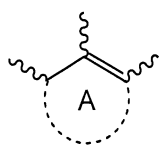
mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều metyl, -CN hoặc halogen;



là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ;

X là $-\text{CR}^2 \text{R}^3-$;

Y là $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkandiyl hoặc $\text{C}_2\text{-C}_7$ alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

Z là nguyên tử khác loại, tốt hơn là oxy, hoặc liên kết đơn;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-metyl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4$ cycloalkyl và $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^1 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, oxo, và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl- R^7 và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl- R^7 hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

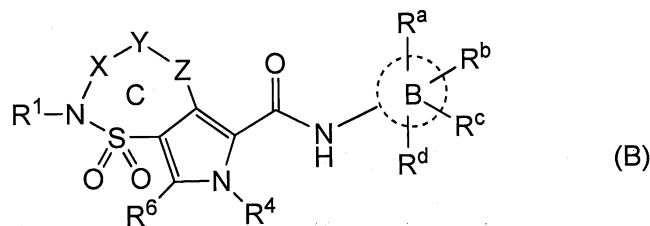
hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại;

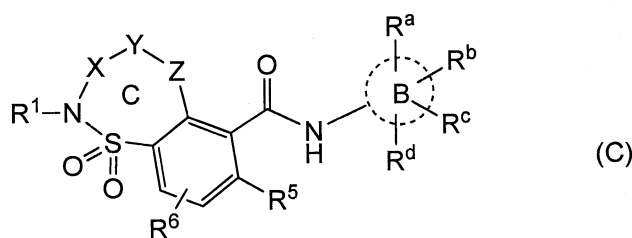
mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc $-\text{OH}$;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (B):



hoặc công thức (C)



trong đó R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄xycloalkyl và -C₁-C₄alkyl;

R^1 là hydro hoặc C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C₁-C₄alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆alkyl, C₁-C₃alkyl- R^7 và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C₁-C₆alkyl, C₁-C₃alkyl- R^7 hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH, hoặc C₁-C₄alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^4 là hydro, -C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl, tốt hơn là metyl;

R^5 là hydro hoặc halogen, tốt hơn là flo;

R^6 được chọn từ hydro, metyl, -CN và halogen;

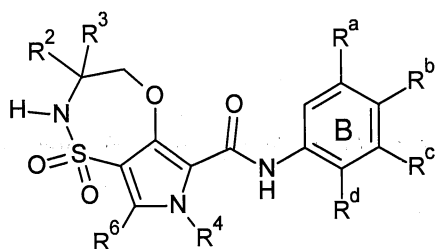
R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại;

và mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

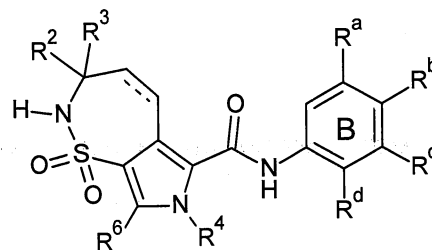
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), (A), (A*), (B) hoặc (C) như được mô tả ở đây, trong đó R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, cụ thể là 1-3 phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, và flo.

Phương án bổ sung theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) có, cụ thể là, công thức (I-AA1) hoặc công thức (I-AA2):



(I-AA1), hoặc



(I-AA2),

trong đó:

vòng B là phenyl hoặc 4-pyridyl;

trong đó trong công thức (I-AA2) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R_3 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là hydro hoặc metyl;

R^4 là C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl;

R^6 là hydro hoặc metyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác

loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

R^a được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro;

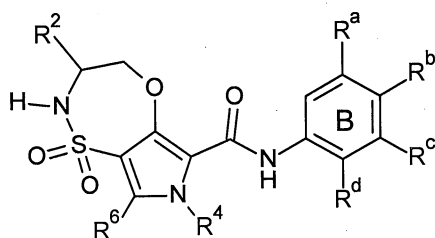
R^b vắng mặt khi vòng B là pyridyl hoặc là hydro hoặc halogen, cụ thể là halogen, khi vòng B là phenyl;

R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , và -CN;

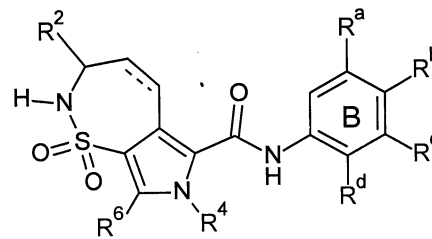
R^d được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) có, cụ thể là, công thức (I-A1) hoặc công thức (I-A2):



(I-A1), hoặc



(I-A2),

trong đó:

vòng B là phenyl hoặc 4-pyridyl;

trong đó trong công thức (I-A2) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^4 là C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl;

R^6 là hydro hoặc metyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, $-C(=O)OC_1-C_4$ alkyl và C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

R^a được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro;

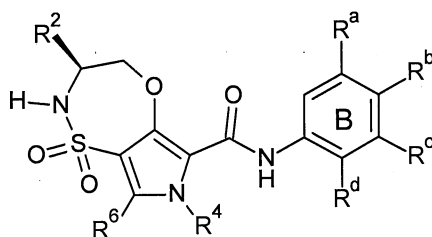
R^b vắng mặt khi vòng B là pyridyl hoặc là hydro hoặc halogen, cụ thể là halogen, khi vòng B là phenyl;

R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , và -CN;

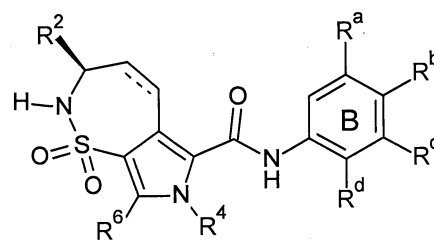
R^d được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) có, cụ thể là, công thức (I-A1') hoặc công thức (I-A2'):



(I-A1'), hoặc



(I-A2'),

trong đó:

vòng B là phenyl hoặc 4-pyridyl;

trong đó trong công thức (I-A2) là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^4 là C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl;

R^6 là hydro hoặc metyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

R^a được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro;

R^b vắng mặt khi vòng B là pyridyl hoặc là hydro hoặc halogen, cụ thể là halogen, khi vòng B là phenyl;

R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , và -CN;

R^d được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) có, cụ thể là, công thức (I-A1') hoặc công thức (I-A2'), như được xác định trong bản mô tả này trong đó R^2 là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và metoxy, cụ thể là -OH và flo; vòng B là phenyl; R^a được chọn từ hydro và halogen;

R^b là hydro hoặc halogen, cụ thể là halogen; và R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , và -CN; và các giá trị biến đổi còn lại là như được xác định trong bản mô tả này.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I-A), công thức (I-AA1), công thức (I-AA2), công thức (I-A1), công thức (I-A2), công thức (I-A1'), công thức (I-A2'), công thức (A), công thức (B), hoặc công thức (C) hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó như được đề cập trong phương án bất kỳ trong số các phương án khác trong đó một hoặc nhiều giới hạn sau được áp dụng:

- (a) Vòng C gồm từ 6 đến 8 nguyên tử, tốt hơn là 7 nguyên tử.
- (b) Y là C1-C7alkandiyl hoặc C2-C7alkendiyl mạch thẳng, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo và -OH.
- (c) Y là C1-C7alkandiyl hoặc C2-C7alkendiyl mạch thẳng, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng -OH.
- (d) R2 là C1-C6alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo và/hoặc -OH, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn. Tốt hơn là, R2 là C1-C6alkyl mạch nhánh được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo.
- (e) R² là C1-C6alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế -OH. Cụ thể là, R² là C1-6alkyl được thế bằng một -OH.
- (f) R² là C1-C4alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo.
- (g) R² là C3-C6alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo.
- (h) R³ là C1-C4alkyl, cụ thể là methyl.
- (i) R³ là C1-C4alkyl, cụ thể là methyl; và R² được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6alkyl, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C1-C6alkyl hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁸, trong đó R⁸ là như được xác định trong bản mô tả này.
- (j) R⁴ là C1-C3alkyl, tốt hơn là methyl.
- (k) R^b là hydro hoặc flo.
- (l) R^b và R^c độc lập được chọn từ hydro, flo và -CN.
- (m) R^b và R^c độc lập được chọn từ hydro hoặc flo.
- (n) R^b và R^c độc lập được chọn từ flo và -CN.
- (o) R^a và/hoặc R^d là hydro
- (p) R^a và R^d cả hai là hydro.
- (q) R^b và/hoặc R^c là flo.

(r) R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, cụ thể là 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH và flo.

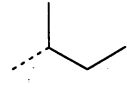
(s) R^1 là hydro.

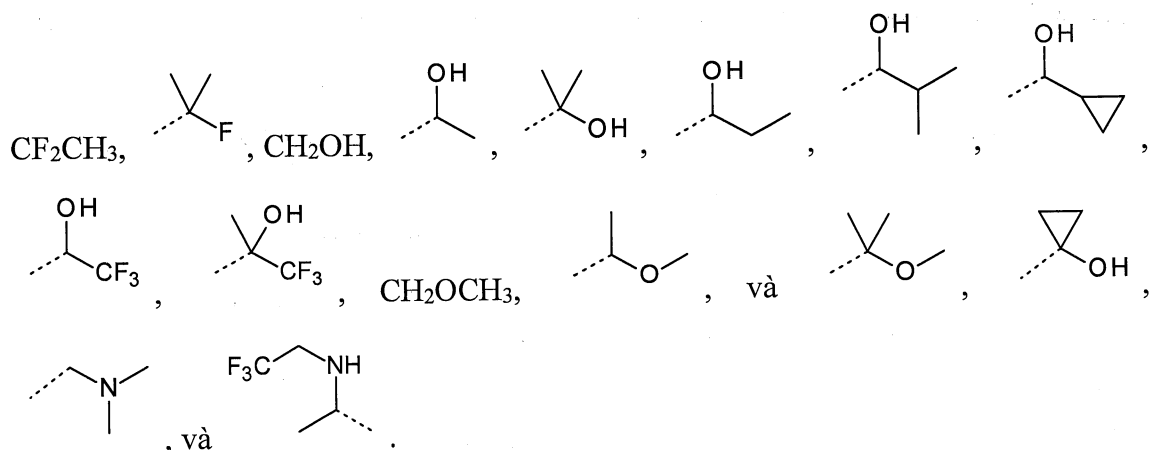
(t)  là phenyl.

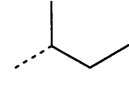
(u)  là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen.

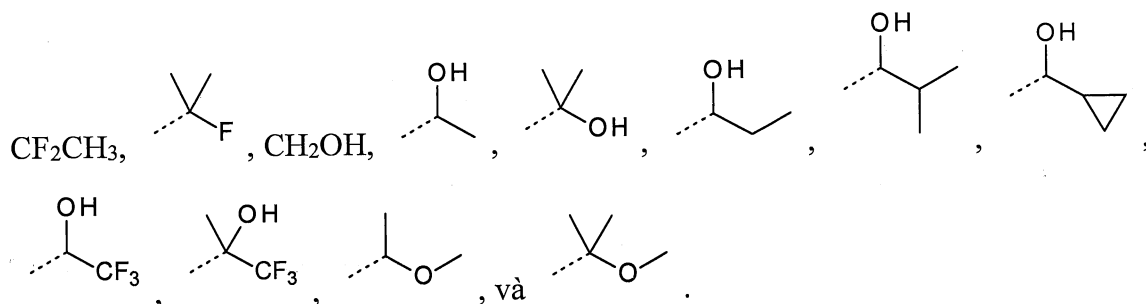
(v)  là phenyl được thế bằng ít nhất một halogen, tốt hơn nữa là ít nhất một flo, thậm chí tốt hơn nữa là 2 flo.

(w) R^7 là vòng no có từ 3 đến 7 cạnh, cụ thể là xyclopropyl.

(x) R^2 được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, isopropyl, , CF_3 , CHF_2 ,



(y) R^2 được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, isopropyl, , CF_3 ,



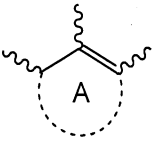
(z)  là phenyl, và mỗi nhóm R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-metyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4\text{xycloalkyl}$ và $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$.

(aa)  là phenyl, và R^a được chọn từ hydro và halogen; R^b là hydro hoặc halogen, cụ thể là halogen; R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , và $-\text{CN}$; và R^d được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro.

(bb)  là phenyl, và R^a được chọn từ hydro và halogen; R^b là hydro hoặc halogen, cụ thể là halogen; R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CF_3 , và $-\text{CN}$; và R^d được chọn từ hydro và halogen, cụ thể là hydro.

Các tổ hợp khác của bất kỳ trong số các phương án theo sáng chế cũng được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) như được xác định trong bản mô tả này, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:

 là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolyl, thiophenyl, pyrazolyl, phenyl, và pyridyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$, cụ thể là metyl, $\text{C}_3\text{-C}_4\text{xycloalkyl}$, $-\text{CN}$ và halogen;

 là phenyl hoặc pyridyl;

X là $-\text{CR}^2\text{R}^3-$;

Y là $\text{C}_1\text{-C}_7\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{C}_2\text{-C}_7\text{alkendiyl}$ mạch thẳng, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo và $-\text{OH}$;

Z là oxy, hoặc liên kết đơn;

mỗi nhóm R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{-metyl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_3\text{-C}_4\text{xycloalkyl}$ và $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$;

R^1 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$ và flo;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, và $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$; $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl-}R^7$; $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkynyl}$; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; trong đó mỗi $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl-}R^7$, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^8 ;

R^3 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$; cụ thể là, hydro hoặc metyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, benzyl, và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$;

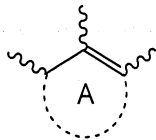
R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OH}$, flo, metoxy, oxo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyloxyC}_1\text{-C}_4\text{alkyloxy}$, và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc $-\text{OH}$;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) như được xác định trong bản mô tả này, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolyl, thiophenyl và pyrazolyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃alkyl, cụ thể là methyl;



là phenyl hoặc pyridyl;

X là $-CR^2R^3-$;

Y là C₁-C₇alkandiyl hoặc C₂-C₇alkendiyl mạch thẳng, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo và -OH;

Z là oxy, hoặc liên kết đơn;

Mỗi nhóm R^a, R^b, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cycloalkyl và -C₁-C₄alkyl;

R¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH và flo; cụ thể hơn là, hydro;

R² được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₆alkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và metoxy; C₁-C₃alkyl-R⁷; C₂-C₄alkynyl; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, tetrahydropyranyl và piperidiny; và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,

pyrazolyl, imidazolyl, và oxazolyl; trong đó mỗi C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế R^8 ;

R^3 là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng -OH; cụ thể là, hydro hoặc metyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng xyclopropyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng benzyl;

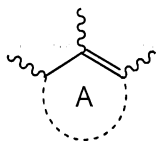
R^7 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, và oxazolyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc hai phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C_1 - C_3 alkyl; xyclopropyl; và $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế flo;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, $-C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyloxy C_1 - C_4 alkyloxy, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), (A) hoặc (A*), như được xác định trong bản mô tả này, trong đó:



được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolyl, thienyl và pyrazolyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, cụ thể là metyl, -CN và halo.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó:

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1-4 phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo và metoxy; C_1 - C_3 alkyl- R^7 tùy ý được thế bằng -OH; heteroxyclyl được chọn từ

piperidinyl và tetrahydropyranyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng C₁-C₄alkyl, mà có thể tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế flo; và aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và oxazolyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng metyl; trong đó R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, phenyl, pyridyl, oxazolyl, pyrazolyl và imidazolyl, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ halo và metyl; và -NR⁹R¹⁰, trong đó mỗi nhóm R⁹ và R¹⁰ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₃alkyl và C₁-C₃alkyl được thế bằng 1-3 phần tử thế flo;

R³ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng -OH; cụ thể là, hydro hoặc metyl;

hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng xyclopropyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl hoặc pyrrolidinyl tùy ý được thế bằng benzyl, cụ thể là oxetanyl hoặc tetrahydrofuranyl.

Theo phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó:

R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆alkyl tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH và flo; C₁-C₃alkyl-R⁷; tùy ý được thế bằng -OH;

piperidinyl hoặc tetrahydropyranyl, mỗi vòng trong số các vòng này có thể tùy ý được thế bằng C₁-C₄alkyl, mà có thể tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế flo;

phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, mỗi vòng trong số các vòng này tùy ý được thế bằng metyl;

trong đó R⁷ được chọn từ xyclopropyl, phenyl, pyridyl, oxazolyl, pyrazolyl và imidazolyl, mỗi vòng trong số các vòng tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ halo và metyl; và -NR⁹R¹⁰, trong đó mỗi nhóm R⁹ và R¹⁰ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl;

R³ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl; cụ thể là, hydro hoặc metyl;

hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng xyclopropyl, oxetanyl hoặc tetrahydrofuranyl, cụ thể là oxetanyl hoặc tetrahydrofuranyl.

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó có công thức như được thể hiện trong phần tổng hợp các hợp chất và hoạt tính của chúng được thể hiện trong bảng 1.

Các định nghĩa

Thuật ngữ "aryl" nghĩa là vòng thơm một vòng hoặc nhiều vòng bao gồm nguyên tử cacbon, và nguyên tử hydro. Nếu được chỉ rõ hơn, vòng thơm này có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (do đó cũng được đề cập đến như heteroaryl), tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, tốt hơn là nitơ. Như đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, các vòng heteroaryl có ít đặc tính thơm hơn so với các vòng chỉ chứa toàn bộ cacbon. Do đó, cho các mục đích của sáng chế, nhóm heteroaryl chỉ cần có đặc tính thơm ở một mức độ nào đó. Các ví dụ minh họa về nhóm aryl là phenyl được thể tùy ý. Các ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl theo sáng chế bao gồm pyrol, pyridin, và imidazol được thể tùy ý. Do đó, thuật ngữ aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ một hoặc hai nguyên tử khác loại, đề cập đến aryl hoặc nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh như, nhưng không giới hạn ở, phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl và oxazolyl chẳng hạn.

Thuật ngữ " C_{1-x} alkyl" và C_1 - C_x alkyl có thể được sử dụng có thể thay cho nhau.

Thuật ngữ " C_{1-10} alkyl", " C_{1-6} alkyl", " C_{1-3} alkyl" dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ gốc hydrocarbonyl có công thức C_nH_{2n+1} trong đó n là số nằm trong khoảng từ 1 đến 10, từ 1 đến 6, hoặc từ 1 đến 3. Ví dụ, trong trường hợp C_{1-3} alkyl được liên hợp với gốc khác nữa, nó chỉ công thức C_nH_{2n} . Nhóm C_{1-3} alkyl bao gồm từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1 đến 2 nguyên tử cacbon. C_{1-3} alkyl bao gồm toàn bộ các nhóm alkyl mạch thẳng, hoặc phân nhánh với từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, và do đó bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, và *i*-propyl chẳng hạn.

C_{1-4} alkyl dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như nhóm được xác định đối với C_{1-3} alkyl và butyl và các nhóm tương tự.

C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkyl dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon như các nhóm được xác định đối với C_{1-4} alkyl và pentyl, hexyl, 2-metylbutyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{1-7} alkandiyl" dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon như, ví dụ, metandiyl, etandiyl, propandiyl, butandiyl, pentandiyl, hexandiyl và heptandiyl.

Thuật ngữ " C_{2-7} alkendiyl" dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết đôi, tốt hơn là một liên kết đôi, như etendiyl, propendiyl, butendiyl, pentendiyl, hexendiyl và heptendiyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_3-C_4 xycloalkyl" là thuật ngữ chung đối với xyclopropyl và xyclobutyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vòng no có từ 3 đến 7 cạnh" nghĩa là hydrocacbon vòng no (xycloalkyl) với 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon và là thuật ngữ chung đối với xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Vòng no này tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (cũng được coi là heteroxyclyl), như ít nhất một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là từ N và O. Các ví dụ bao gồm oxetanyl, tetrahydro-2H-pyranyl, piperidiny, tetrahydrofuranyl, morpholiny, thiolan 1,1-dioxit và pyrrolidiny. Tốt hơn là hydrocacbon vòng no với 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon và 1 nguyên tử oxy. Các ví dụ bao gồm oxetanyl, và tetrahydrofuranyl.

Cần phải hiểu rằng các chất đồng phân khác nhau của các dị vòng khác nhau có thể tồn tại trong các định nghĩa như sử dụng trong suốt bản mô tả này. Ví dụ, pyrolyl có thể là 1H-pyrolyl hoặc 2H-pyrolyl.

Thuật ngữ halo và halogen là thuật ngữ chung đối với flo, clo, bromo hoặc iodo. Tốt hơn nếu halogen là bromo, flo và clo.

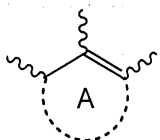
Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” chỉ nguyên tử khác với cacbon hoặc hydro trong cấu trúc vòng hoặc khung chính no như được xác định trong bản mô tả này. Nguyên tử khác loại đặc trưng bao gồm N(H), O, S.

Thuật ngữ *R và *S được mô tả trong công thức cấu trúc biểu thị rằng hỗn hợp raxemic của hợp chất được tách ra thành 2 chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được biểu thị bằng *R và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai được biểu thị bằng *S. Cả *R và *S do đó biểu thị chất đồng phân đối ảnh cụ thể đã được tách riêng, nhưng cấu hình riêng của tâm lập thể không được xác lập.

Cũng cần phải lưu ý rằng các vị trí gốc trên gốc phân tử bất kỳ được sử dụng trong các định nghĩa có thể là bất kỳ vị trí nào trên các gốc này miễn là nó ổn định về mặt hóa học. Ví dụ, pyridyl bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl; pentyl bao gồm 1-pentyl, 2-pentyl và 3-pentyl.



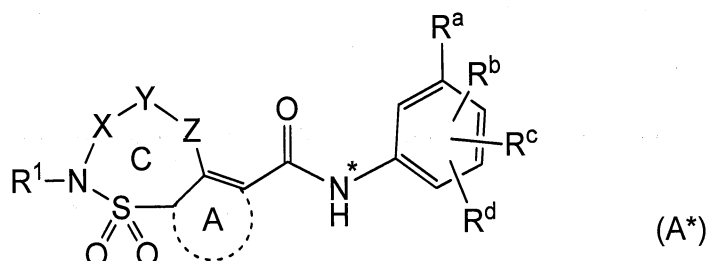
Thuật ngữ hoặc vòng B là aryl có 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử nitơ. Do đó, vòng B có thể được đề cập đến như phenyl hoặc pyridyl.



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃alkyl, cụ thể là metyl, C₃-C₄xycloalkyl, -CN và halogen. Aryl hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng này có 5 hoặc 6 cạnh, như được xác định trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl và oxazolyl. Ngoài ra, vòng A có thể được mô tả là mang phần tử thế tùy ý C₁-C₃alkyl, C₃-C₄xycloalkyl, -CN và halogen ở các vị trí cụ thể, như được xác định trong bản mô tả này, bằng cách đề cập đến phần tử thế như R⁴, R⁵ và R⁶, khi áp dụng được.

Các đường vẽ từ phần tử thế thành hệ vòng biểu thị liên kết có thể được gắn vào bất kỳ nguyên tử vòng phù hợp.

Các vị trí được chỉ ra trên vòng B (ví dụ *ortho*, *meta* và/hoặc *para*) được biểu thị so với liên kết nối aryl B với cấu trúc chính. Một ví dụ về vị trí của *meta* R^a , vị trí được biểu thị so với nitơ (*) nối với cấu trúc chính như được thể hiện trong công thức (A*).



Khi các giá trị biến đổi bất kỳ (ví dụ halogen hoặc $C_{1-4}alkyl$) xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu tạo bất kỳ, mỗi định nghĩa là độc lập.

Cách diễn đạt “một hoặc nhiều phần tử thế” cụ thể chỉ 1, 2, 3, 4, hoặc nhiều phần tử thế, cụ thể là 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế, cụ thể hơn là, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế.

Các kết hợp của phần tử thế và/hoặc các giá trị biến đổi là có thể chỉ khi các kết hợp này tạo ra các hợp chất ổn định về mặt hóa học. "Hợp chất ổn định" là để chỉ hợp chất mà đủ bền để tồn tại khi phân tách đến một mức độ tinh khiết thích hợp khỏi hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành tác nhân điều trị.

Đối với việc sử dụng để điều trị, muối của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), (C), là các muối trong đó ion đối là được dụng hoặc có thể chấp nhận về mặt sinh lý. Tuy nhiên, muối có ion đối không được dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong bước điều chế hoặc bước tinh chế hợp chất được dụng có công thức (I-A), (A), (B), (C). Toàn bộ muối, được dụng hoặc không được dụng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Dạng muối cộng có khả năng dung nạp sinh lý hoặc được dụng mà hợp chất theo sáng chế có thể hình thành có thể được điều chế một cách thích hợp bằng cách sử dụng axit thích hợp, như, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc axit bromhydric, axit sulfuric, axit hemisulphuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit aspartic, axit dodecyl-sulphuric, axit heptanoic, axit hexanoic, axit nicotinic, axit propanoic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit

maleic, axit fumaric, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit metan-sulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit *p*-aminosalixylic, axit pamoic và các axit tương tự.

Ngược lại, các dạng muối cộng axit có thể được biến đổi thành dạng bazơ tự do bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp.

Thuật ngữ “solvat” bao gồm dạng cộng dung môi cũng như muối của chúng, mà hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành. Các ví dụ về dạng cộng dung môi này là, ví dụ hydrat, alcolat và các dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng tautome của nó. Ví dụ, các dạng tautome của nhóm amit ($-C(=O)-NH-$) là rượu-imino ($-C(OH)=N-$). Các dạng tautome, mặc dù không được chỉ ra rõ ràng trong công thức cấu trúc thể hiện ở đây, được dự định để bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ dạng đồng phân hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế, như được sử dụng trên đây trong bản mô tả này, chỉ toàn bộ các hợp chất có thể có được tạo thành từ cùng các nguyên tử liên kết bằng cùng các trình tự liên kết nhưng có các cấu trúc ba chiều khác nhau mà không thể thay cho nhau, mà hợp chất theo sáng chế có thể có. Trừ khi được đề cập hoặc được chỉ định khác, việc gọi tên hóa học của hợp chất bao gồm hỗn hợp của toàn bộ các dạng đồng phân hóa học lập thể có thể có mà hợp chất có thể có. Hỗn hợp này có thể chứa toàn bộ các chất đồng phân đối quang và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của cấu trúc phân tử cơ bản của hợp chất này. Toàn bộ các dạng đồng phân hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh khiết hoặc ở dạng hỗn hợp với nhau được dự định để bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các dạng đồng phân lập thể tinh khiết của các hợp chất và hợp chất trung gian như được đề cập ở đây chỉ các chất đồng phân về cơ bản không có các dạng chất đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang khác của cùng cấu trúc phân tử cơ bản của các hợp chất hoặc hợp chất trung gian này. Cụ thể là, thuật ngữ “tinh khiết về mặt đồng phân lập thể” liên quan đến các hợp chất hoặc hợp chất trung gian có lượng dư đồng phân lập thể ít nhất 80% (nghĩa là tối thiểu 90% một chất đồng phân và tối đa 10% các chất đồng phân khác có thể có) đến 100% lượng dư đồng phân lập thể (nghĩa là 100% một chất đồng phân và không có chất đồng phân nào khác nữa), cụ thể hơn là, các hợp chất hoặc hợp chất trung gian có lượng dư đồng phân lập thể là từ 90% đến

100%, thậm chí cụ thể hơn là có lượng dư đồng phân lập thể là từ 94% đến 100% và cụ thể nhất là có lượng dư đồng phân lập thể là từ 97% đến 100%. Các thuật ngữ “tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” và “tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang” nên được hiểu theo cách tương tự, nhưng liên quan đến lượng dư đồng phân đối ảnh hoặc lượng dư đồng phân không đối quang, tương ứng, của hỗn hợp đang quan tâm.

Các dạng đồng phân lập thể tinh khiết của các hợp chất và hợp chất trung gian theo sáng chế có thể được thu bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh có thể được tách riêng khỏi nhau bằng cách kết tinh chọn lọc muối đồng phân không đối quang của chúng nhờ axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Các ví dụ của nó là axit tartríc, axit dibenzoyltartríc, axit ditoluoyltartríc và axit camphosulfonic. Theo cách khác, các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng kỹ thuật sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết này cũng có thể được thu từ các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu ban đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra theo cách lập thể đặc thù. Tốt hơn là, nếu chất đồng phân lập thể cụ thể được mong muốn, hợp chất này sẽ được tổng hợp bằng các phương pháp điều chế lập thể đặc thù. Các phương pháp này sẽ ưu tiên sử dụng nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Các dạng đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), có thể được thu riêng rẽ bằng các phương pháp thường. Phương pháp tách vật lý thích hợp có thể được ưu tiên sử dụng là, ví dụ, kết tinh chọn lọc và sắc ký, ví dụ sắc ký cột.

Sáng chế cũng được dùng để bao gồm toàn bộ các chất đồng vị nguyên tử xuất hiện trên hợp chất theo sáng chế. Chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác số khối. Ví dụ chung và không giới hạn, hydro bao gồm chất đồng vị triti và đơteri. Cacbon bao gồm chất đồng vị C-13 và C-14.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng cho hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh của hợp chất có công thức (I-A), hoặc có công thức (A), (B) hoặc (C) như đã nêu ở đây, và chất mang dược dụng. Lượng cho hiệu quả phòng bệnh trong ngữ cảnh này là lượng thích hợp để ngăn ngừa sự lây nhiễm HBV ở các đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm. Lượng cho hiệu quả điều trị trong ngữ cảnh này là lượng thích hợp để làm ổn định sự lây nhiễm HBV, giảm sự lây nhiễm HBV, hoặc diệt

trừ sự lây nhiễm HBV, ở các đối tượng bị lây nhiễm. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế được phẩm như đã nêu ở đây, bao gồm bước trộn kỹ chất mang được dụng với lượng cho hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh của hợp chất có công thức (I-A), (A) (B) hoặc (C), như đã nêu ở đây.

Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó có thể được điều chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng. Chế phẩm thích hợp có thể kể đến là tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho các thuốc dùng theo hệ thống. Để bào chế được phẩm theo sáng chế, lượng cho hiệu quả của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối hoặc dạng solvat cộng, làm thành phần hoạt tính được kết hợp trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được dụng, chất mang này có thể có nhiều dạng phụ thuộc vào dạng của chế phẩm được mong muốn sử dụng. Các dược phẩm này có thể mong muốn ở dạng liều đơn nhất thích hợp, cụ thể là, để sử dụng qua đường miệng, trực tràng, qua da, hoặc bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, để bào chế các chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, bất kỳ môi trường được thông thường nào cũng có thể được dùng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các môi trường tương tự đối với các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xirô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, kaolin, chất bôi trơn, chất kết dính, các chất gây rã và các chất tương tự đối với bột, viên tròn, viên nang, và viên nén. Do tính dễ sử dụng của chúng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong đó các chất mang được rắn được sử dụng. Đối với các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ chứa nước vô trùng, ít nhất là với lượng lớn, dù có thể bao gồm các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ độ hòa tan. Các dung dịch có thể tiêm được, ví dụ, có thể được bào chế, trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của nước muối và dung dịch glucoza. Hỗn dịch có thể tiêm được cũng có thể được bào chế, trong trường hợp này các chất mang lỏng, các tác nhân tạo huyền phù thích hợp và các chất tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn dự định sẽ được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành các chế phẩm dạng lỏng. Trong các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý chứa tác nhân tăng cường tính thấm và/hoặc tác nhân tạo ẩm thích hợp, tùy ý được kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có tính chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này không gây ra ảnh hưởng có hại đáng kể trên da. Hợp chất theo sáng chế cũng có

thể được dùng bằng cách xông hít hoặc bơm vào qua đường miệng ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô sử dụng hệ thống phân phối đã biết bất kỳ trong lĩnh vực này.

Đặc biệt thuận lợi khi bào chế được phẩm được nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và liều lượng đồng đều. Dạng liều đơn vị như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn khi kết hợp với chất mang được yêu cầu. Các ví dụ về các dạng liều đơn vị này là viên nén (bao gồm viên nén có khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, thuốc đạn, gói bột, viên nhện, dung dịch tiêm hoặc hỗn dịch và tương tự, và các dạng gộp riêng biệt của chúng.

Hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C) có hoạt tính như chất ức chế chu kỳ sao chéo HBV và có thể được sử dụng để điều trị và phòng ngừa sự lây nhiễm HBV hoặc các bệnh có liên quan đến HBV. Các bệnh có liên quan đến HBV bao gồm xơ hóa gan tiến triển, viêm và bệnh hoại tử dẫn đến chai gan, bệnh gan giai đoạn cuối, và ung thư biểu mô tế bào gan. HBV hoạt động như virus hỗ trợ cho HDV, mà chỉ lây nhiễm cho các đối tượng đang lây nhiễm HBV. Do đó, theo phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C) này có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa việc đồng lây nhiễm HBV/HDV, hoặc các bệnh có liên quan đến việc đồng lây nhiễm HBV/HDV.

Do có tính chất kháng virus, cụ thể là tính chất kháng HBV, hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó, có tác dụng ức chế chu kỳ sao chéo HBV, cụ thể là trong việc điều trị cho các động vật máu nóng, cụ thể là người, bị lây nhiễm HBV, và để phòng ngừa lây nhiễm HBV. Sáng chế còn đề cập đến lượng cho hiệu quả điều trị hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C) để sử dụng để điều trị cho động vật máu nóng, cụ thể là người, bị lây nhiễm HBV, hoặc có nguy cơ lây nhiễm HBV. Theo phương án cụ thể, động vật máu nóng, cụ thể là người, có thể đồng lây nhiễm HBV/HDV, hoặc có nguy cơ đồng lây nhiễm HBV/HDV.

Hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), như đã nêu ở đây, do đó có thể được sử dụng làm thuốc, cụ thể là làm thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa việc lây nhiễm HBV. Việc sử dụng thuốc hoặc phương pháp để điều trị bao gồm việc cho các đối tượng bị lây nhiễm HBV hoặc các đối tượng dễ bị lây nhiễm HBV sử dụng theo hệ

thông lượng có hiệu quả chống lại các tình trạng bệnh có liên quan đến việc lây nhiễm HBV hoặc lượng có hiệu quả ngăn ngừa việc lây nhiễm HBV. Theo phương án cụ thể, việc lây nhiễm HBV này cụ thể là việc đồng lây nhiễm HBV/HDV.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng để sản xuất được phẩm. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng để sản xuất được phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa việc lây nhiễm HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng để sản xuất được phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa việc đồng lây nhiễm HBV/HDV.

Nói chung, lượng hàng ngày có hiệu quả kháng virus được dự tính nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 50 mg/kg, hoặc khoảng từ 0,01 đến khoảng 30 mg/kg thể trọng. Có thể thích hợp nếu dùng liều cần thiết dưới dạng hai, ba, bốn liều nhỏ hoặc nhiều hơn ở các khoảng thích hợp trong ngày. Các liều nhỏ này có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa khoảng 1 đến khoảng 500 mg, hoặc khoảng 1 đến khoảng 300 mg, hoặc khoảng 1 đến khoảng 100 mg, hoặc khoảng 2 đến khoảng 50 mg thành phần hoạt tính cho mỗi dạng liều đơn vị.

Sáng chế cũng liên quan đến tổ hợp của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó, như đã nêu ở đây với các tác nhân kháng HBV. Thuật ngữ “tổ hợp” có thể đề cập đến sản phẩm hoặc bộ kit chứa (a) hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), như đã nêu bên trên, và (b) ít nhất một hợp chất/tác nhân khác có khả năng điều trị sự lây nhiễm HBV (ở đây được gọi là tác nhân kháng HBV), dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị lây nhiễm HBV. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến tổ hợp của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó với ít nhất một tác nhân kháng HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến tổ hợp của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó với ít nhất hai tác nhân kháng HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến tổ hợp của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó với ít nhất ba tác nhân kháng HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến tổ hợp của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó với ít nhất bốn tác nhân kháng HBV.

Thuật ngữ tác nhân kháng HBV cũng bao gồm các hợp chất là axit nucleic, kháng thể hoặc protein điều trị hoặc ở dạng tự nhiên của chúng hoặc được biến đổi và/hoặc ổn định về mặt hóa học. Thuật ngữ axit nucleic điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nucleotit và nucleosit, oligonucleotit, polynucleotit, trong đó ví dụ không giới hạn về chúng là oligonucleotit đối nghĩa, miARN, siARN, shARN, các vector điều trị và các thành phần sửa chữa ADN/ARN.

Thuật ngữ tác nhân kháng HBV cũng bao gồm các hợp chất có khả năng điều trị sự lây nhiễm HBV thông qua việc điều biến miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân điều biến miễn dịch là interferon- α (IFN- α), interferon- α hoặc chất kích thích được pegyl hóa của hệ miễn dịch bẩm sinh như chất chủ vận thụ thể 7 và/hoặc 8 giống Toll và vacxin điều trị hoặc phòng bệnh. Một phương án theo sáng chế đề cập đến sự kết hợp của hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó, như đã nêu ở đây, với hợp chất điều biến miễn dịch, cụ thể hơn là chất chủ vận thụ thể 7 và/hoặc 8 giống Toll.

Các chất kháng virus HBV khác có thể được chọn ví dụ, từ vacxin điều trị; oligonucleotit điều trị/đối nghĩa gây cản trở ARN (siARN, ddARN, shARN); tác nhân điều biến miễn dịch (chất chủ vận TLR (chất chủ vận TLR7, TLR8 hoặc TLR9); chất chủ vận STING; tác nhân điều biến RIG-I; tác nhân điều biến NKT; chất chủ vận IL; intolokin hoặc các protein hoạt tính miễn dịch khác, vacxin điều trị và phòng bệnh và tác nhân điều biến điểm kiểm tra miễn dịch); chất ức chế đường vào HBV; tác nhân điều biến cccADN; chất ức chế/tác nhân điều biến sự lắp ráp capsit; tác nhân nhắm đích protein X hoặc điểm trung tâm; chất tương tự nucleotit; chất tương tự nucleosit; interferon hoặc interferon cải biến; chất kháng virus HBV có cơ chế khác biệt hoặc chưa biết; chất ức chế cyclophilin; và chất ức chế giải phóng sAg.

Cụ thể là, tổ hợp của tác nhân kháng HBV đã biết trước đây, như interferon- α (IFN- α), interferon- α được pegyl hóa, 3TC, tenofovir, lamivudin, entecavir, telbivudin, và adefovir hoặc hỗn hợp của nó, và, hợp chất có công thức (I-A), (A), (B), hoặc (C), hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó có thể được sử dụng làm thuốc trong liệu pháp kết hợp.

Các ví dụ cụ thể về các chất kháng virus HBV bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

- Chất điều trị gây cản trở ARN (ARNi): TKM-HBV (cũng được biết là ARB-1467), ARB-1740, ARC-520, ARC-521, BB-HB-331, REP-2139, ALN-HBV, ALN-PDL, LUNAR-HBV, GS3228836, và GS3389404;
- Chất ức chế đường vào HBV: Myrcludex B, IVIG-Tonrol, GC-1102;
- Chất ức chế/tác nhân điều biến capsit HBV, tác nhân nhắm đích X hoặc điểm trung tâm, chất ức chế cccADN, chất ức chế sự tạo thành cccADN hoặc gen cải biến ngoại sinh cccADN trực tiếp: BAY 41-4109, NVR 3-778, GLS-4, NZ-4 (cũng được biết là W28F), Y101, ARB-423, ARB-199, ARB-596, JNJ-56136379, ASMB-101 (cũng được biết là AB-V102), ASMB-103, CHR-101, CC-31326; AT-130
- Chất ức chế polymeraza HBV: entecavir (Baraclude, Entavir), lamivudin (3TC, Zeffix, Heptovir, Epivir, và Epivir-HBV), telbivudin (Tyzeka, Sebivo), clevudin, besifovir, adefovir (hepsara), tenofovir (cụ thể là tenofovir disoproxil fumarat (Viread), tenofovir alafenamit fumarat (TAF)), tenofovir disoproxil orotat (cũng được biết là DA-2802), tenofovir disoproxil aspartat (cũng được biết là CKD-390), AGX-1009, và CMX157);
- Zidovudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, và Abacavir;
- Chất ức chế xyclophilin: OCB-030 (cũng được biết là NVP-018), SCY-635, SCY-575, và CPI-431-32;
- Dinucleotit: SB9200;
- Các hợp chất có cơ chế khác biệt hoặc chưa biết, như, nhưng không giới hạn ở, AT-61 ((E)-N-(1-clo-3-oxo-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)prop-1-en-2-yl)benzamit), ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxyphenyl)-3-oxo-3-(piperidin-1-yl)prop-1-3n-2-yl)-4-nitrobenzamit), và chất đồng đẳng tương tự; REP-9AC (cũng được biết là REP-2055), REP-9AC' (cũng được biết là REP-2139), REP-2165 và HBV-0259;
- Chất chủ vận TLR (TLR7, 8 và/hoặc 9): RG7795 (cũng được biết là RO-6864018), GS-9620, SM360320 (9-benzyl-8-hydroxy-2-(2-metoxy-etoxi)adenin) và AZD 8848 (metyl [3-({[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-pyrimidin-9-yl)propyl][3-(4-morpholinyl)propyl]amino}metyl)phenyl]axetat); ARB-1598;
- Tác nhân điều biến RIG-I: SB-9200;

- Chất ức chế SMAC: Birinapant
- Chất ức chế điểm kiểm tra: BMS-936558 (Opdivo (nivolumab)), KEYTRUDA® (pembrolizumab);
- Vacxin điều trị: HBsAG-HBIG, HB-Vac, ABX203, NASVAC, GS-4774, GX-110 (cũng được biết là HB-110E), CVI-HBV-002, RG7944 (cũng được biết là INO-1800), TG-1050, FP-02 (Hepsyn-B), AIC649, VGX-6200, KW-2, TomegaVax-HBV, ISA-204, NU-500, INX-102-00557 HBV MVA, PepTcell;
- Chất chủ vận IL và protein có tác dụng miễn dịch: INO-9112; IL12 tái tổ hợp;
- Các interferon: interferon alpha (IFN- α), interferon alpha-2a, interferon alpha-2a tái tổ hợp, peginterferon alpha-2a (Pegasys), interferon alpha-2b (Intron A), interferon alpha-2b tái tổ hợp, interferon alpha-2b XL, peginterferon alpha-2b, interferon alpha-2b được glycosyl hóa, interferon alpha-2c, interferon alpha-2c tái tổ hợp, interferon beta, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon delta, interferon lambda (IFN- λ), peginterferon lambda-1, interferon omega, interferon tau, interferon gamma (IFN- γ), interferon alfacon-1, interferon alpha-n1, interferon alpha-n3, albinterferon alpha-2b, BLX-883, DA-3021, P1101 (cũng được biết là AOP2014), PEG-infergen, Belerofon, INTEFEN-IFN, protein dung hợp albumin/interferon alpha 2a, rHSA-IFN alpha 2a, rHSA-IFN alpha 2b, PEG-IFN-SA, interferon alpha biobetter; cụ thể là, peginterferon alpha-2a, peginterferon alpha-2b, interferon alpha-2b glycosyl hóa, peginterferon beta-1a, và peginterferon lambda-1; cụ thể hơn là, peginterferon alpha-2a;
- Tác nhân nhắm đích HDV: Lonafarnib.

Theo phương án khác, hợp chất kháng virus HBV khác được chọn từ các hợp chất đã được bộc lộ trong WO2013102655, WO2013174962, WO2014033167, WO2014033170, WO2014033176, WO2014131847, WO2014161888, WO2014184350, WO2014184365, WO2015011281, WO2015059212, WO2015118057, WO2013/096744, WO2014/165128, WO2015/073774, WO2015/109130.

Theo phương án khác, hợp chất kháng virus HBV khác được chọn từ các hợp chất dựa trên khung HAP, cụ thể là các chất này được bộc lộ trong Roche

US20160083383, cụ thể là các hợp chất 19, 21, 22, 25, 27, 30, 34, 36; 38, 42, 43, 54, 55, 59, 62, 73, 76, 82B, 86B, 87B, 88B và 91B WO2014184328, WO2014037480, US20150252057, WO2015132276(A1), WO 2013144129.

Medshine Discovery Inc

WO 2015180631

Sunshine lake pharma co

WO 2015144093

Quy trình tổng hợp chung

Các phần tử thế được biểu thị bằng $R^{a,b,c,d}$ hoặc R^1 trong phần tổng hợp chung này được dự định bao gồm phần tử thế bất kỳ hoặc nhóm có tính phản ứng thích hợp để biến đổi thành phần tử thế $R^{a,b,c,d}$ hoặc R^1 bất kỳ theo sáng chế mà không gây tổn kém/gánh nặng quá mức đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

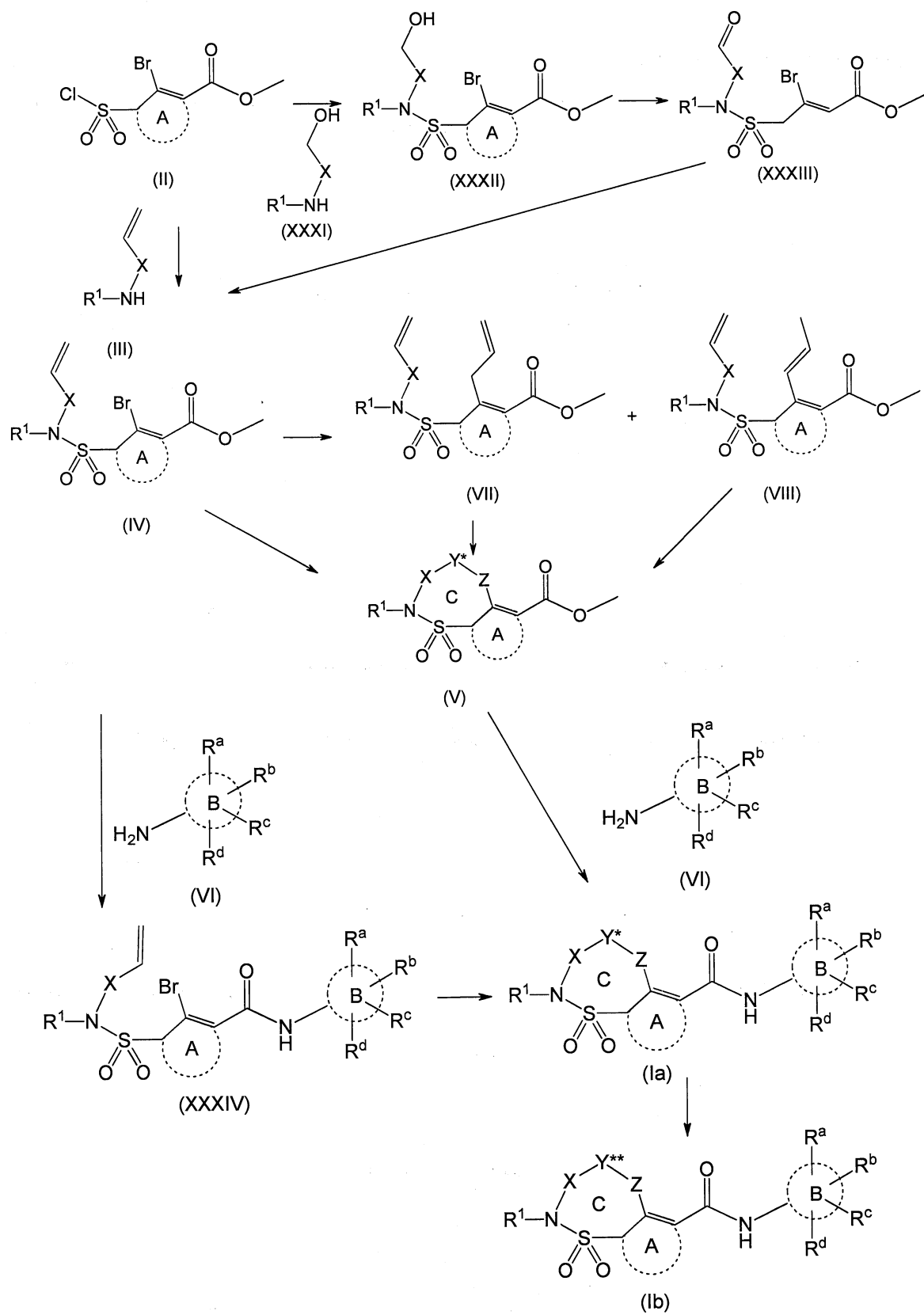
Quy trình tổng hợp có thể thực hiện đối với hợp chất có công thức chung (I) được mô tả trong các sơ đồ 1, 2, 3 và 4.

Hợp chất có công thức chung (II) có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (III), trong đó X có nghĩa như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ, ví dụ C_1 - C_6 alkandiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và oxo, ví dụ trong dung môi hữu cơ như axetonitril hoặc DCM có thể trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như ví dụ triethylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như ví dụ natri bicacbonat. Hợp chất có công thức chung (IV) đã được tạo thành có thể được đóng vòng trong điều kiện Heck với phối tử như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) thành hợp chất có công thức chung (V). Hợp chất có công thức chung (IV) cũng có thể được cho phản ứng với kali alyltrifloborat trong điều kiện Suzuki với phối tử như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) trong sự có mặt của bazơ vô cơ như Cs_2CO_3 để tạo ra hỗn hợp của hợp chất có công thức chung (VII) và hợp chất có công thức chung (VIII). Hợp chất có công thức chung (VII) hoặc hợp chất có công thức chung (VIII) có thể được đóng vòng trong điều kiện trao đổi với chất xúc tác như chất xúc tác Grubb thế hệ thứ hai, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (V). Hợp chất có công thức chung

(V) có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó Y^* là alkendiyl và Z là liên kết đơn. Hydro hóa liên kết đôi tạo thành hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó Y^{**} là alkandiyl và Z là liên kết đơn. Theo cách khác, amit có thể được tạo thành thông qua các con đường cổ điển đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này như - mà không có giới hạn bất kỳ - thông qua axit và chất phản ứng liên hợp như HATU hoặc thông qua sự hoạt hóa thành clorua axit và phản ứng với amin có công thức chung (VI).

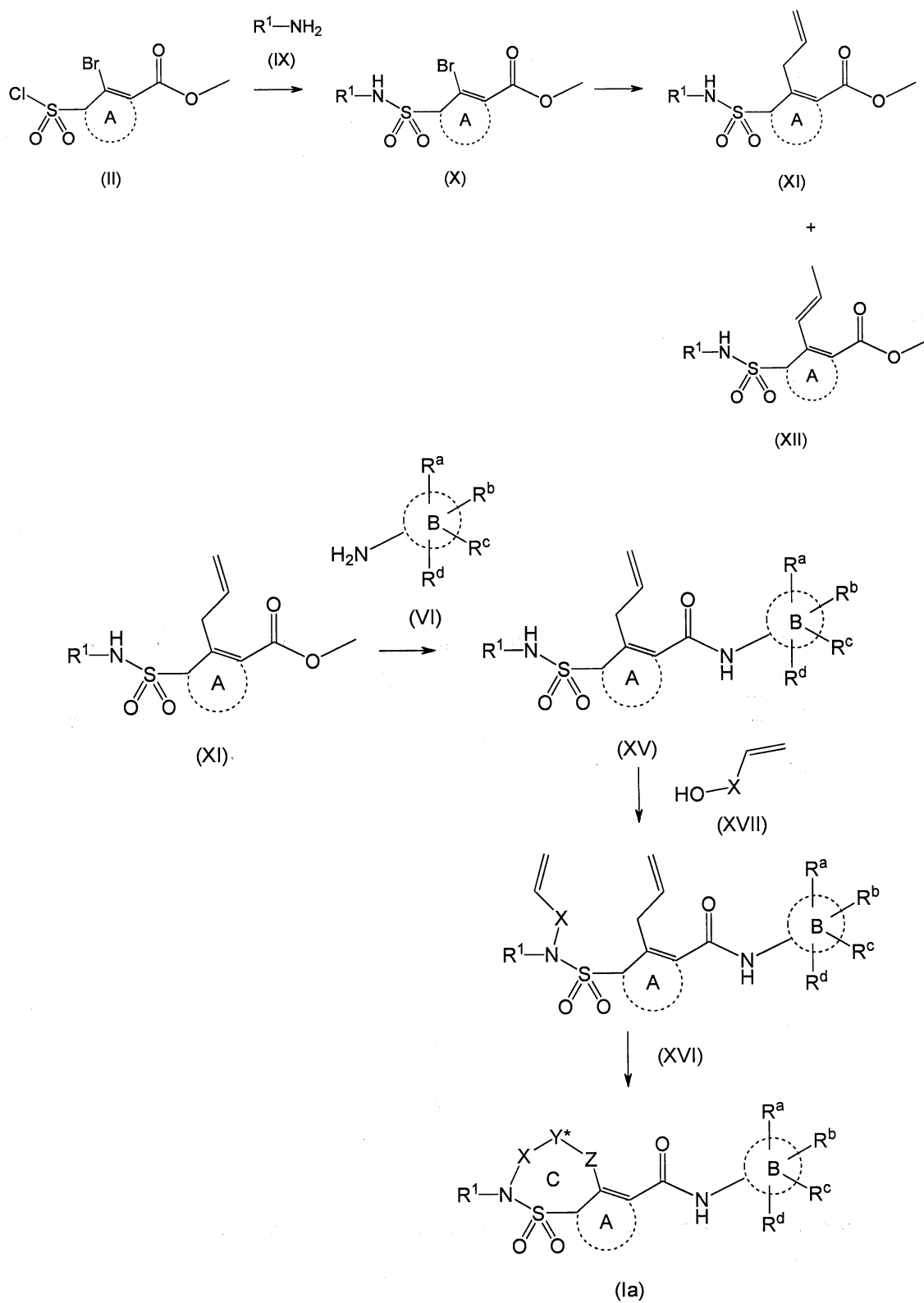
Hợp chất có công thức chung (IV) cũng có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (XXXIV). Hợp chất có công thức chung (XXXIV) tạo thành có thể được đóng vòng trong điều kiện Heck với phối tử như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) thành hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó Y^* là alkendiyl và Z là liên kết đơn.

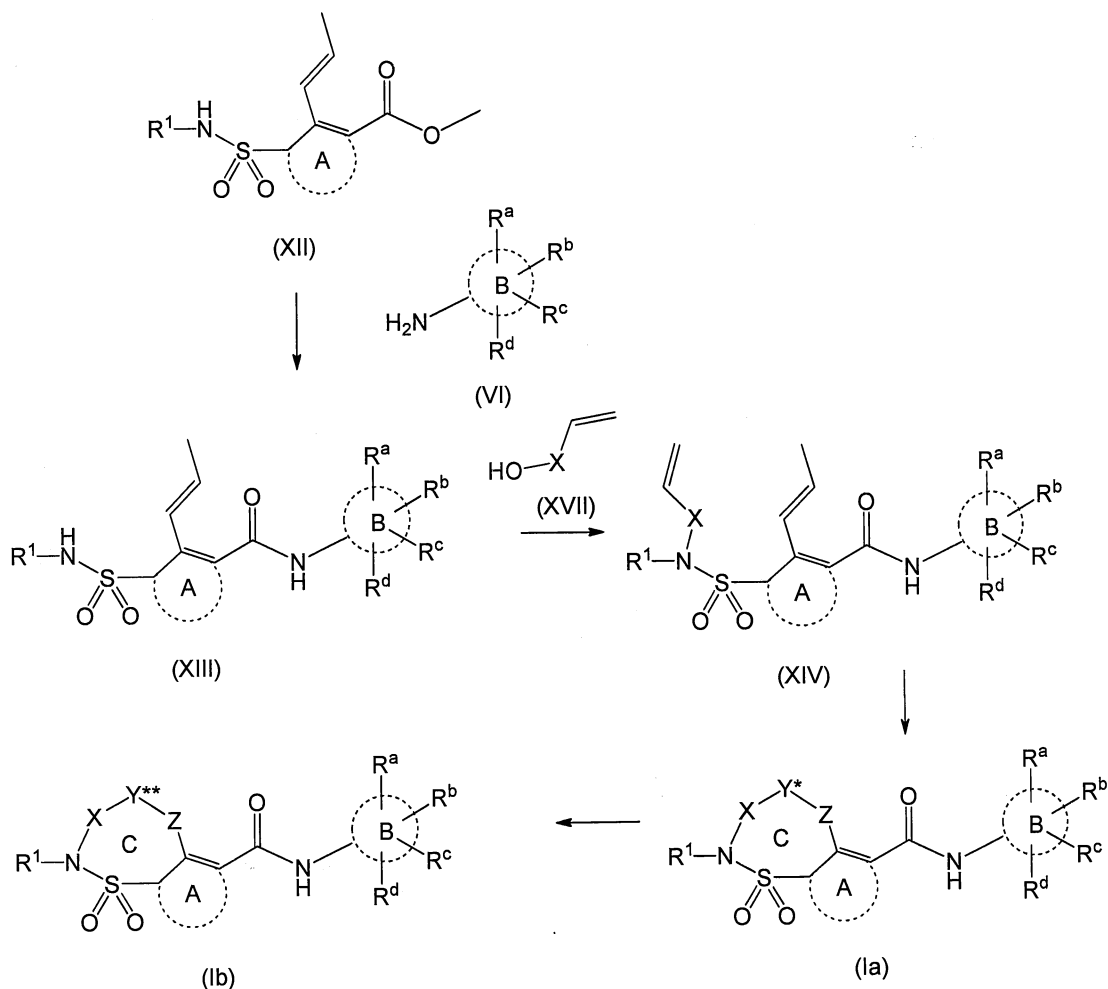
Hợp chất có công thức chung (II) có thể được cho phản ứng với rượu amino có công thức chung (XXXI), trong đó X có nghĩa như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ, ví dụ C_1 - C_6 alkandiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và oxo, ví dụ trong dung môi hữu cơ như axetonitril hoặc DCM, có thể trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như ví dụ trietylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như ví dụ natri bicacbonat. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXXII) có thể được oxy hóa trong dung môi như THF với chất oxy hóa như axit 2-iodoxybenzoic dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XXXIII). Hợp chất có công thức chung (XXXIII) có thể được phản ứng trong điều kiện Wittig thành hợp chất có công thức chung (IV).



Sơ đồ 1

Theo cách khác, như được mô tả trên sơ đồ 2, hợp chất có công thức (II) có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (IX), ví dụ trong dung môi hữu cơ như axetonitril hoặc DCM có thể trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như ví dụ triethylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như ví dụ natri bicacbonat. Hợp chất tạo thành có công thức chung (X) có thể được cho phản ứng với kali alyltrifloborat trong điều kiện Suzuki với phối tử như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) trong sự có mặt của bazơ vô cơ như Cs_2CO_3 để tạo ra hỗn hợp của hợp chất có công thức chung (XI) và hợp chất có công thức chung (XII). Hợp chất có công thức chung (XI) hoặc hợp chất có công thức chung (XII) có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (XIII) hoặc công thức chung (XV). Hợp chất có công thức chung (XIII) hoặc hợp chất có công thức chung (XV) có thể được phản ứng trong điều kiện Mitsunobu với rượu có công thức chung (XVII), trong đó X có nghĩa như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ, ví dụ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkandiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và oxo, và dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XIV) hoặc hợp chất có công thức chung (XVI). Hợp chất có công thức chung (XIV) hoặc hợp chất có công thức chung (XVI) có thể được đóng vòng trong điều kiện trao đổi với chất xúc tác như chất xúc tác Grubb thế hệ thứ hai, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó Y^* là alkendiyl và Z là liên kết đơn. Hydro hóa liên kết đôi tạo thành hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó Y^{**} là alkandiyl và Z là liên kết đơn.



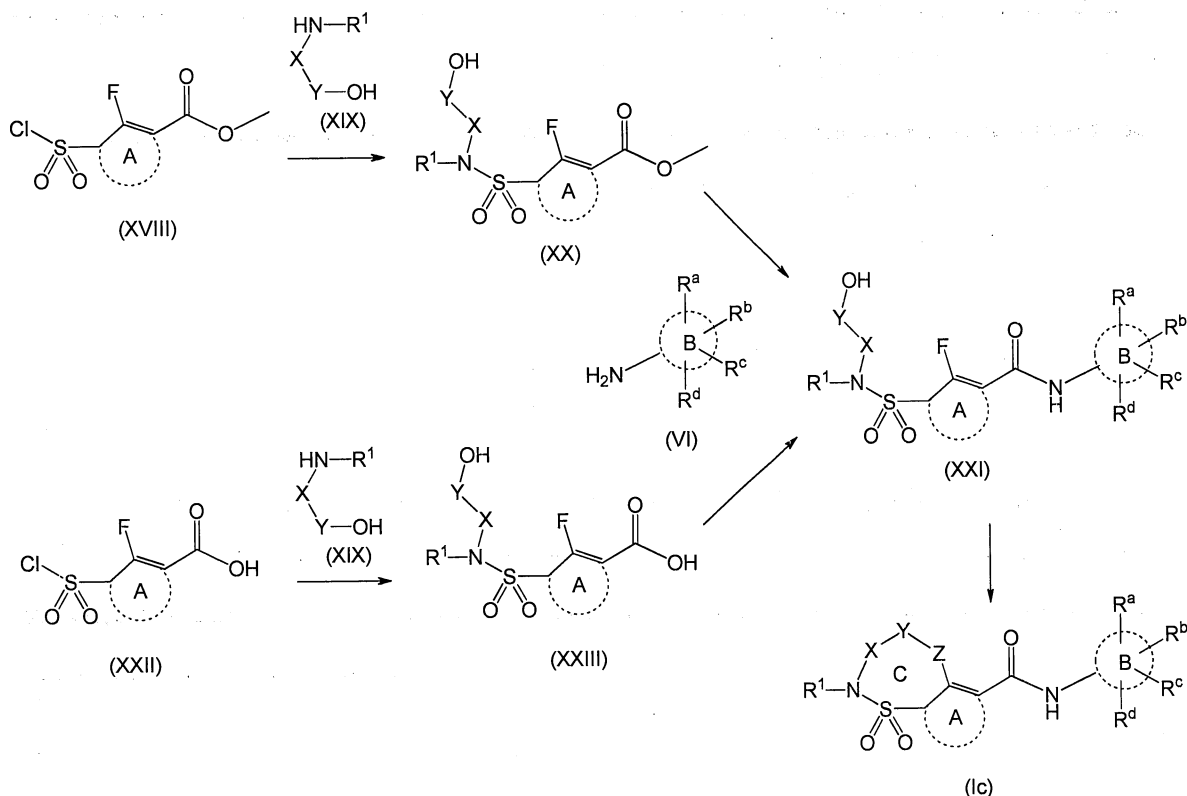


Sơ đồ 2

Theo cách khác, như được mô tả trên sơ đồ 3, hợp chất có công thức (XVIII) có thể được cho phản ứng với rượu có công thức chung (XIX), ví dụ trong dung môi hữu cơ như THF hoặc DCM có thể trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như ví dụ trietylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như ví dụ natri bicacbonat. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XX) có thể được liên hợp với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXI) có thể được đóng vòng trong sự có mặt của bazơ như CsF, dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (Ic) trong đó Z là oxy.

Hợp chất có công thức (XXII) có thể được cho phản ứng với rượu có công thức chung (XIX), ví dụ trong hỗn hợp của dung môi hữu cơ như THF hoặc DCM với nước, có thể trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như ví dụ trietylamin hoặc DIPEA, hoặc

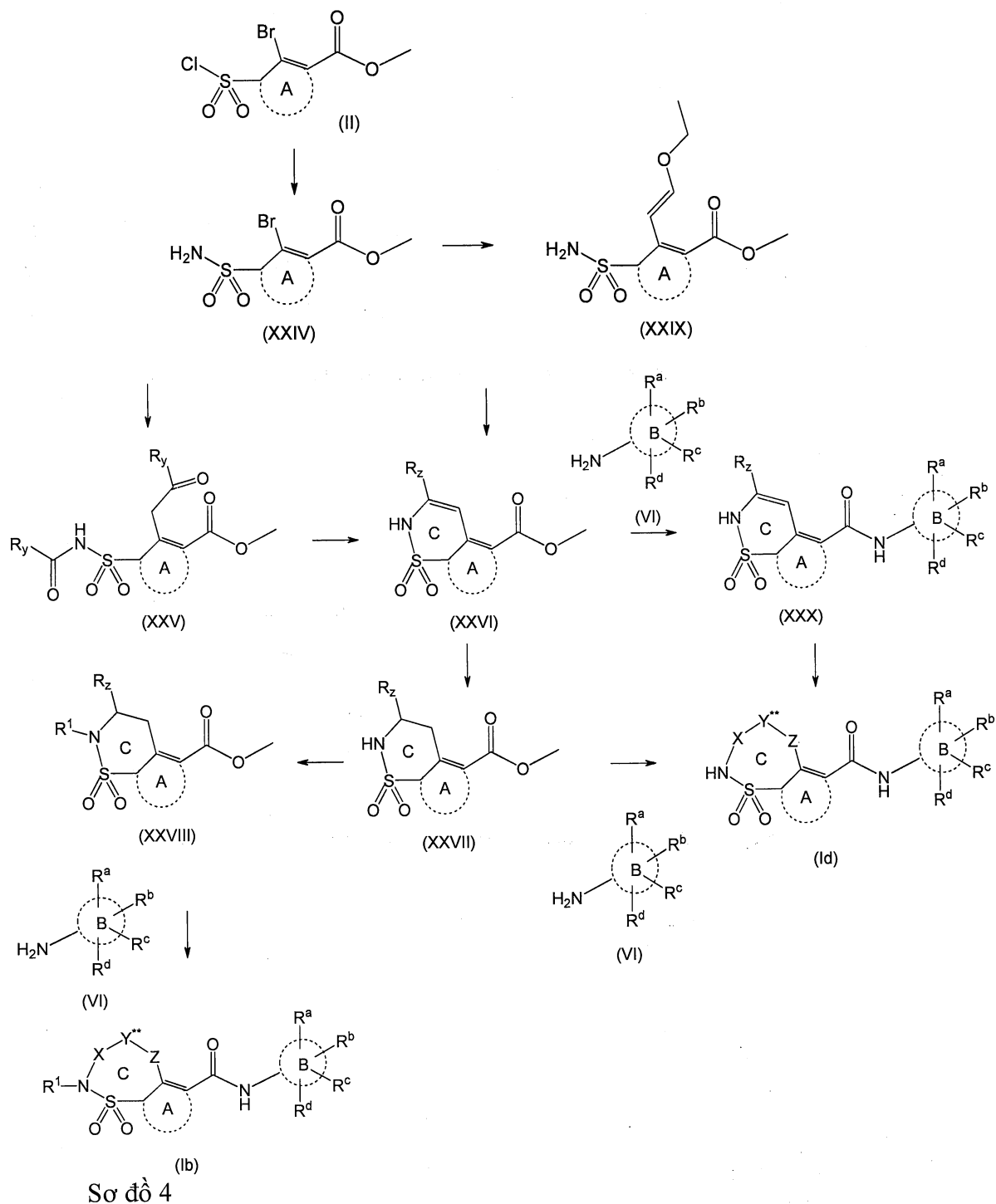
bazơ vô cơ như ví dụ natri cacbonat. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXIII) có thể được liên hợp với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của chất phản ứng hoạt hóa như ví dụ HATU và bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc DIPEA, dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XXI).



Sơ đồ 3

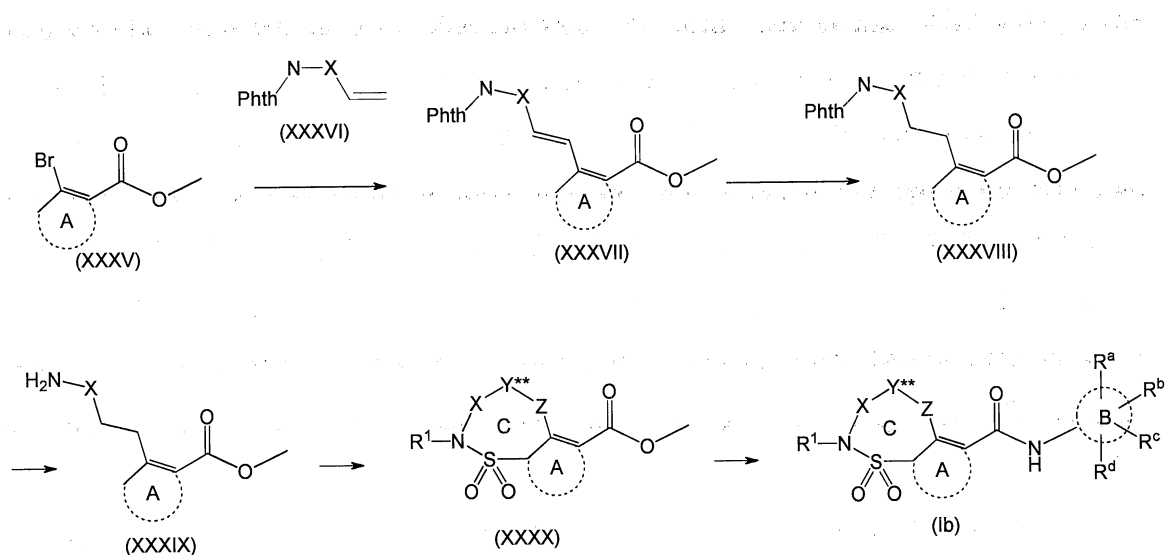
Theo cách khác, như được mô tả trên sơ đồ 4, hợp chất có công thức (II) có thể được xử lý bằng amoniac trong dung môi như dioxan, dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XXIV). Hợp chất tạo thành (XXIV) có thể được liên hợp với 1-3-diketoalkan như pentan-2,4-dion hoặc heptan-3,5-dion dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XXV) trong đó R_y là C_1 - C_4 alkyl hoặc trong điều kiện Stille với stannan như (Z)-1-etoxy-2-(tributylstannyl)eten dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XXIX). Các hợp chất có công thức chung (XXV) có thể được đóng vòng trong điều kiện axit sử dụng axit như TFA thành hợp chất có công thức chung (XXVI) trong đó R_z là C_1 - C_4 alkyl. Các hợp chất có công thức chung (XXIX) có thể được đóng vòng trong điều kiện axit sử dụng axit như TFA thành hợp chất có công thức chung (XXVI) trong đó R_z là hydro. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXVI) có thể được hydro hóa để tạo thành hợp chất có công thức chung (XXVII) hoặc được liên hợp với

và amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (XXX). Hợp chất có công thức chung (XXVII) có thể được alkyl hóa ví dụ với alkylbromua, sau đó là liên hợp với và amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó Y^{**} là alkandiyl và Z là liên kết đơn. Hợp chất có công thức chung (XXX) có thể được hydro hóa thành hợp chất có công thức chung (Id), trong đó Y^{**} là alkandiyl và Z là liên kết đơn. Hợp chất có công thức chung (XXVII) có thể được liên hợp với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo ra hợp chất có công thức chung (Id), trong đó Y^{**} là alkandiyl và Z là liên kết đơn.



Theo cách khác, như được mô tả trên sơ đồ 5, hợp chất có công thức (XXXV) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXXVI), trong đó X có nghĩa như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ, ví dụ C₁-C₆alkandiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và oxo, ví dụ trong dung môi như DMF trong điều kiện Suzuki với phối tử như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) trong sự có mặt của bazơ

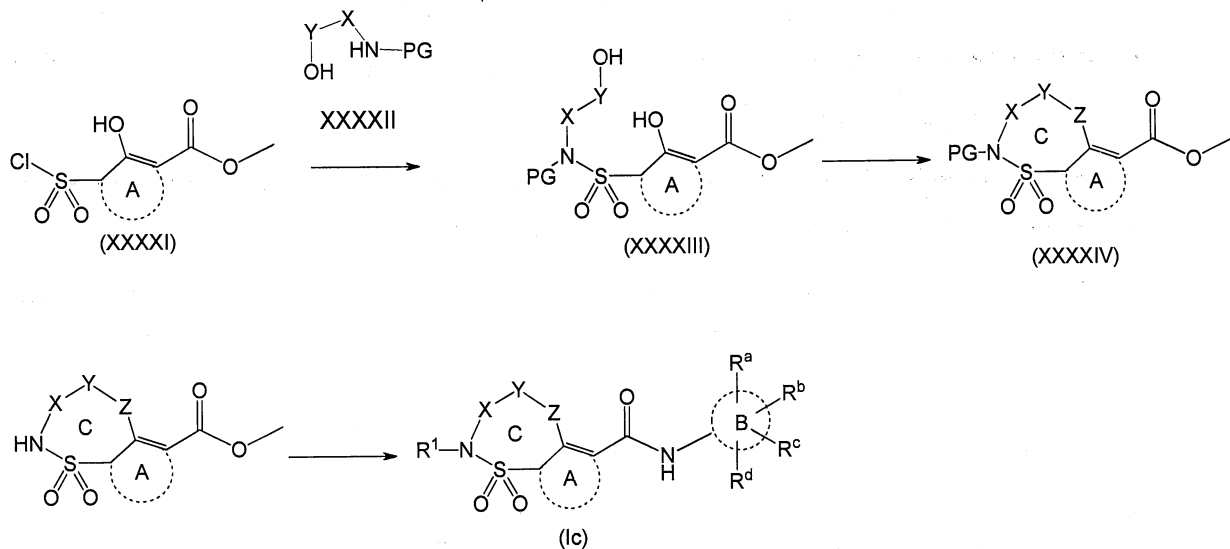
hữu cơ như bazơ Hunig. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXXVII) có thể được khử trong điều kiện xúc tác sử dụng paladi trên cacbon trong môi trường khí hydro. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXXVIII) có thể được khử bảo vệ với chất phản ứng như etylendiamin trong dung môi như n-butanol để tạo thành hợp chất có công thức chung (XXXIX). Hợp chất có công thức chung (XXXIX) có thể được closulfon hóa trong sự có mặt của axit closulfonic và thionyl clorua và sau đó được đóng vòng thông qua việc làm dừng trong dung dịch chứa nước bão hòa của bazơ vô cơ như NaHCO_3 hoặc Na_2CO_3 thành hợp chất có công thức chung (XXXX) trong đó trong đó Y^{**} là alkandiyl và Z là liên kết đơn. Hợp chất có công thức chung (XXXX) có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (Ib).



Sơ đồ 5

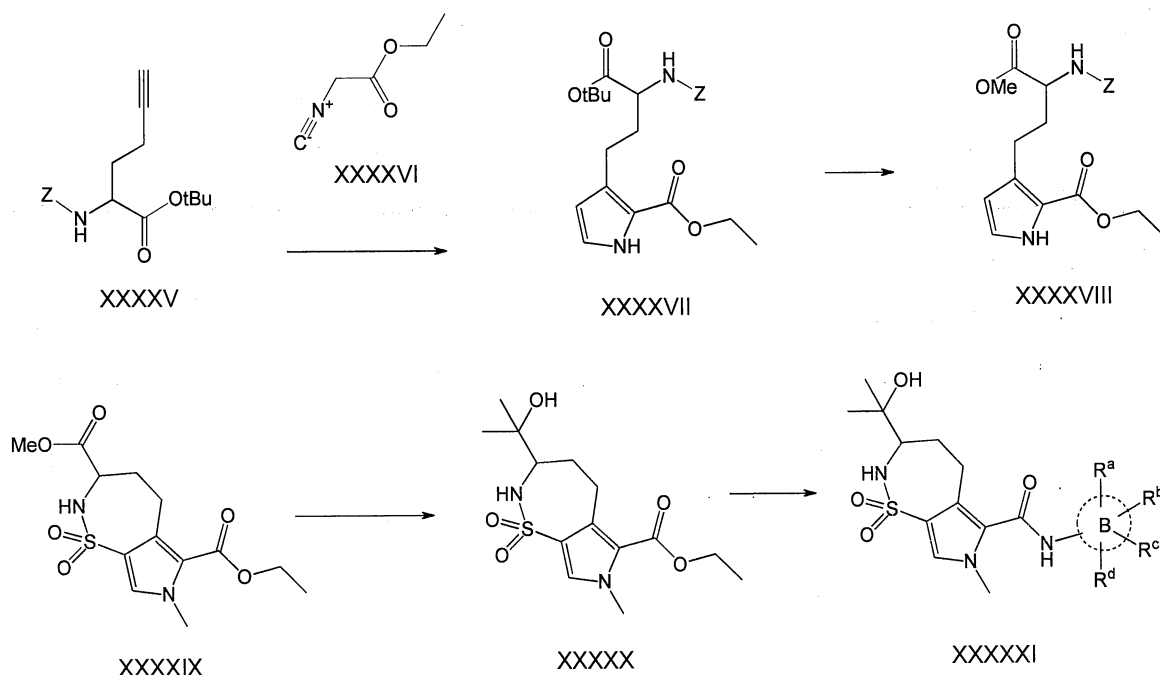
Theo cách khác, như được mô tả trên sơ đồ 6, hợp chất có công thức (XXXXI) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXXXII), trong đó X có nghĩa như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ, ví dụ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkandiyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và oxo, ví dụ trong dung môi như ACN trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như bazơ Hunig. Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXXXIII) có thể được đóng vòng thông qua điều kiện Mitsunobu. Sau khi khử bảo vệ hợp chất tạo

thành có công thức chung (XXXXIV) và phản ứng với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, hợp chất có công thức chung (Ic) có thể được tạo thành.



Sơ đồ 6

Theo cách khác, như được mô tả trên sơ đồ 7, hợp chất có công thức (XXXXV) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXXXVI), ví dụ trong dung môi như dioxan trong sự có mặt của bạc cacbonat. Tert-butyl este của hợp chất tạo thành có công thức chung (XXXXVII) có thể được phân cắt bằng cách sử dụng TFA trong dung môi như DCM. Este hóa nối tiếp trong dung môi như DMF với metyliodua trong sự có mặt của bazơ vô cơ như Cs₂CO₃ có thể tạo ra hợp chất có công thức chung (XXXXVIII). Hợp chất có công thức chung (XXXXVIII) có thể được closulfon hóa trong sự có mặt của axit closulfonic và thionyl clorua và sau đó được đóng vòng thông qua việc làm dừng trong dung dịch chứa nước bão hòa của bazơ vô cơ như NaHCO₃ hoặc Na₂CO₃. Hợp chất có công thức (XXXXIX) thu được có thể được cho phản ứng với chất phản ứng Grignard như metylmagie bromua trong dung môi như THF để tạo thành hợp chất có công thức chung (XXXXX). Hợp chất tạo thành có công thức chung (XXXXX) có thể được cho phản ứng với amin có công thức chung (VI) trong sự có mặt của bazơ như ví dụ lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như ví dụ THF, dẫn đến tạo thành hợp chất có công thức chung (XXXXXI).



Sơ đồ 7

Quy trình chung đối với phương pháp LCMS

Phép đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện sử dụng bơm LC, đầu dò mảng diốt (DAD) hoặc đầu dò UV và cột như được chỉ rõ trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, các đầu dò khác cũng được bao gồm (xem bảng các phương pháp dưới đây).

Dòng chảy từ cột được đưa qua khối phổ kế (MS) được tạo cấu hình có nguồn ion áp suất khí quyển. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rõ cách thiết lập các thông số điều chỉnh (ví dụ khoảng quét, thời gian dừng...) để thu được các ion cho phép xác định trọng lượng phân tử (MW) đơn đồng vị theo danh nghĩa của hợp chất. Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Hợp chất được mô tả bởi thời gian lưu (R_t) thử nghiệm và các ion của chúng. Nếu không được chỉ rõ trong bảng dữ liệu, ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử được thêm proton) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử bị lấy đi proton). Trong trường hợp hợp chất không có khả năng ion hóa trực tiếp, kiểu sản phẩm cộng sẽ được chỉ rõ (nghĩa là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Tất cả các kết quả thu được với các rủi ro thử nghiệm thường đi kèm với phương pháp sử dụng.

Sau đây, “SQD” nghĩa là đầu dò tứ cực đơn, “MSD” là đầu dò chọn lọc khối lượng, “RT” là nhiệt độ trong phòng, “BEH” là hỗn hợp etylsiloxan/silic oxit được tạo cầu, “DAD” là đầu dò mảng diốt, “HSS” là silic oxit nồng độ cao, “Q-ToF” là khối phổ kế thời gian bay tứ cực, “CLND” là đầu dò nitơ phát quang hóa học, “ELSD” là đầu dò quét ánh sáng bay hơi,

Phương pháp LCMS

(Dòng chảy được biểu thị theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; thời gian chạy theo phút).

Mã phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng chảy ----- Cột T	Thời gian chạy
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : HSS T3 (1,8µm, 2,1*100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 phút, đến 0% A trong 0,90 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,8 ----- 55	3,5
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : BEH C18 (1,7µm, 2,1*50m m)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, được giữ trong 0,7 phút.	0,8 ----- 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : HSS T3 (1,8µm, 2,1*100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 0% A trong 2,5 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,8 ----- 55	3
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : HSS T3 (1,8µm, 2,1*100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 phút, đến 0% A trong 0,90 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,7 ----- 55	3,5
Z	Waters: Alliance® -DAD – ZMD và CLND 8060 Antek	cột Atlantis T3 (5 µm, 4,6 x 100 mm)	A: 70% CH ₃ OH, 30% H ₂ O B: 0,1 axit formic trong H ₂ O/ CH ₃ OH 95/5	100% B đến 5% B trong 9 phút, được giữ 3,0 phút to 100% B trong 1 phút và được giữ 0,5 phút	1,5 ----- 45	13,5

Quy trình chung đối với phương pháp SFC-MS

Phép đo bằng SFC được thực hiện sử dụng hệ thống sắc ký chất lưu siêu tới hạn phân tích (SFC) bao gồm bơm hai thành phần để phân phối cacbon dioxit (CO₂) và bộ chuyển đổi, bộ lấy mẫu tự động, lò dạng cột, đầu dò mảng điốt được trang bị buồng chứa mẫu đứng yên áp suất cao lên đến 400 bar. Nếu được tạo kết cấu có khối phổ kế (MS), dòng chảy từ cột sẽ được đưa qua (MS). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rõ cách thiết lập các thông số điều chỉnh (ví dụ khoảng quét, thời gian dừng...) để thu được các ion cho phép xác định trọng lượng phân tử (MW) đơn đồng vị theo danh nghĩa của hợp chất. Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Phương pháp SFC-MS phân tích (Dòng chảy được biểu thị theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; Thời gian chạy theo phút, Áp suất ngược (BPR) theo bar).

Mã phương pháp	Cột	Pha động	Gradien	Dòng chảy ----- Cột T	Thời gian chạy ----- BPR
E	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	25% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
F	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	30% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
G	Whelk®-O-(R,R) cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH+0,2% iPrNH ₂	35% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
H	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	10% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110

Mã phương pháp	Cột	Pha động	Gradient	Dòng chảy	Thời gian chạy
				----- Cột T	----- BPR
I	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	20% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
J	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	45% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
K	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	40% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
L	Whekk®-O-(R,R) cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	40% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
M	Whekk®-O-(R,R) cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH+0,2% iPrNH ₂	40% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
N	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	35% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
O	Daicel Chiralpak® ID-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	35% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
P	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH- iPrOH+0,2% iPrNH ₂	35% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110

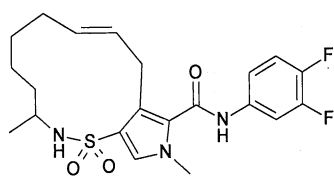
Mã phương pháp	Cột	Pha động	Gradient	Dòng chảy ----- Cột T	Thời gian chạy ----- BPR
			phút		
Q	Daicel Chiralpak® AD-H cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	5% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
R	Daicel Chiralpak® AD3 cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
S	Whelk®-O-(R,R) cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH-iPrOH+0,2% iPrNH ₂	35% B được giữ 4 phút, đến 50% trong 1 phút được giữ 2 phút	5 ----- 40	7 ----- 110
T	Daicel Chiralpak® AS3 cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
U	Daicel Chiralpak® ID-H cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
V	Daicel Chiralpak® AD-H cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
W	Daicel Chiralpak® AD-H cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
X	Whelk®-O-(R,R) cột (5,0 µm, 250 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
Y	Daicel Chiralpak® OD-H cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110

Mã phương pháp	Cột	Pha động	Gradient	Dòng chảy	Thời gian chạy
				Cột T	BPR
AA	Daicel Chiralpak® IC-H cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂ +3%H ₂ O	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
AB	Daicel Chiralpak® AS3 cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH+0,2% iPrNH ₂	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
AC	Daicel Chiralpak® AS3 cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH+0,2% iPrNH ₂	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
AD	Daicel Chiralpak® AD-H cột (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH-iPrOH+0,2% iPrNH ₂	10%-50% B trong 6 phút, được giữ 3,5 phút	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110

Điểm nóng chảy (MP) được báo cáo theo °C chỉ pic quan sát được trong phép phân tích nhiệt quét vi sai (DSC): từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT

Hợp chất 1: (9E)-N-(3,4-diflophenyl)-4,14-dimetyl-2,2-dioxo-2λ⁶-thia-3,14-diazabicyclo[10.3.0]pentadeca-1(15),9,12-trien-13-carboxamit.



Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500 mg, 1,58 mmol), oct-7-en-2-amin (221 mg, 1,74 mmol) và bazơ Hunig (0,82 mL, 0,75 g/mL, 4,74 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-1-metyl-4-(1-metylhept-6-enylsulfamoyl)pyrol-2-carboxylat (507 mg) dưới dạng dầu, dầu này hóa rắn khi để yên. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,22 - 1,36 (m, 4 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,89 - 2,06 (m, 2 H),

3,11 - 3,38 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,92 - 3,95 (m, 3 H), 4,53 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 4,89 - 5,01 (m, 2 H), 5,76 (ddt, $J=17,1, 10,3, 6,7, 6,7$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H).

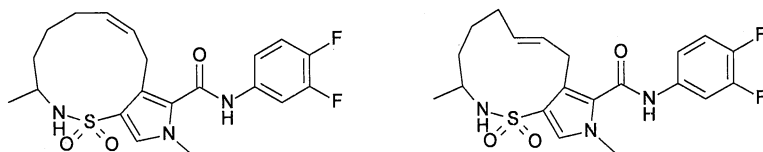
Metyl 3-bromo-1-metyl-4-(1-metylhept-6-enylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (100 mg, 0,25 mmol), kali alyltrifloborat (109 mg, 0,74 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (12,6 mg, 0,025 mmol) và Cs_2CO_3 (240 mg, 0,74 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa DME (5 mL) và nước (1 mL) và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-allyl-1-metyl-4-(1-metylhept-6-enylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (62 mg) dưới dạng dầu trong suốt.

Metyl 3-allyl-1-metyl-4-(1-metylhept-6-enylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (62 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong DCE (50 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong khi sục khí N_2 qua hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (14,3 mg, 0,017 mmol) được bổ sung và tiếp tục gia nhiệt trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl (9Z)-4,14-dimetyl-2,2-dioxo-2-thia-3,14-diazabicyclo[10,3,0]pentadeca-1(15),9,12-trien-13-carboxylat (35 mg). Phương pháp B; Rt: 1,19 phút. m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 340,1.

Metyl (9Z)-4,14-dimetyl-2,2-dioxo-2-thia-3,14-diazabicyclo[10,3,0]pentadeca-1(15),9,12-trien-13-carboxylat (35 mg, 0,1 mmol) và 3,4-difloanilin (12,4 μL , 1,29 g/mL, 0,12 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,31 mL, 1 M trong THF, 0,31 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc. Sản phẩm thu được được kết tinh từ hỗn hợp DCM:DIPE tạo ra hợp chất 1 dưới dạng bột màu trắng nhạt. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1,15 - 1,21 (m, 1 H) 1,22 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H) 1,23 - 1,30 (m, 1 H) 1,41 - 1,49 (m, 3 H) 1,66 - 1,73 (m, 1 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 2,32 (br d, $J=13,5$ Hz, 1 H) 3,27 (dt, $J=12,3, 6,2$ Hz, 1 H) 3,64 (br d, $J=18,5$ Hz, 1 H) 3,85 (br dd, $J=18,3, 5,0$ Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,24 (d, $J=6,2$ Hz, 1

H) 5,28 - 5,36 (m, 1 H) 5,93 (br d, $J=15,6$ Hz, 1 H) 7,01 - 7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,58 (ddd, $J=12,0, 7,1, 2,6$ Hz, 1 H) 7,94 (br s, 1 H). Phương pháp B; Rt: 1,17 phút. m/z : 438 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 437,2.

Hợp chất 2a và 2b: 8Z-N-(3,4-diflophenyl)-4,13-dimetyl-2,2-dioxo-2λ⁶-thia-3,13-diazabixyclo[9,3,0]tetradeca-1(14),8,11-trien-12-carboxamit và 8E-N-(3,4-diflophenyl)-4,13-dimetyl-2,2-dioxo-2λ⁶-thia-3,13-diazabixyclo[9,3,0]tetradeca-1(14),8,11-trien-12-carboxamit.



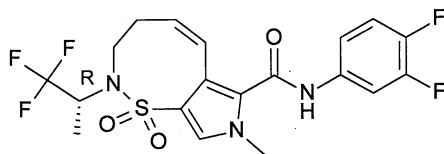
Metyl 3-bromo-1-metyl-4-(1-metylhept-6-enylsulfamoyl)pyrol-2-carboxylat (420 mg, 1,03 mmol), kali alyltrifloborat (458 mg, 3,09 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (52,7 mg, 0,1 mmol) và Cs₂CO₃ (1008 mg, 3,09 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa DME (5 mL) và nước (1 mL) và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-alyl-1-metyl-4-[[*(E)*-1-metylhept-5-enyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (258 mg) dưới dạng dầu trong suốt.

Metyl 3-alyl-1-metyl-4-[[*(E)*-1-metylhept-5-enyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (258 mg, 0,7 mmol) được hòa tan trong DCE (50 mL) và N₂ được sục qua hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (38,7 mg, 0,046 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl (8Z)-4,13-dimetyl-2,2-dioxo-2-thia-3,13-diazabixyclo[9,3,0]tetradeca-1(14),8,11-trien-12-carboxylat dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Metyl (8Z)-4,13-dimetyl-2,2-dioxo-2-thia-3,13-diazabixyclo[9,3,0]tetradeca-1(14),-8,11-trien-12-carboxylat (22 mg, 0,067 mmol) và 3,4-difloanilin (8,2 μL, 1,29 g/mL, 0,081 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (202 μL, 1 M trong THF, 0,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản

ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc. Sản phẩm thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm , 30x250mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 2a (7,2 mg) ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,48 (m, 4 H), 1,84 (br dd, $J=13,0, 5,1$ Hz, 1 H), 1,93 - 2,10 (m, 1 H), 3,30 - 3,41 (m, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,02 - 4,26 (m, 1 H), 5,54 - 5,74 (m, 2 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 8,11 (br s, 1 H). Phương pháp D; Rt: 2,05 phút. m/z : 424 $(\text{M}+\text{H})^+$ Khối lượng chính xác: 423,1 và hợp chất 2b (18,2 mg) ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm -0,05 - 0,05 (m, 1 H), 1,25 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,45 (m, 1 H), 1,47 - 1,65 (m, 3 H), 2,00 - 2,27 (m, 2 H), 3,05 (br s, 1 H), 3,48 - 3,69 (m, 2 H), 3,75 - 3,90 (m, 3 H), 4,34 (br s, 1 H), 5,34 (dt, $J=15,6, 7,5$ Hz, 1 H), 5,84 (dt, $J=15,7, 4,1$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,91 (br s, 1 H). Phương pháp D; Rt: 2,09 phút. m/z : 424 $(\text{M}+\text{H})^+$ Khối lượng chính xác: 423,1.

Hợp chất 3: (5Z)-N-(3,4-diflophenyl)-8-metyl-1,1-dioxo-2-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]-3,4-dihydropyrol[3,4-g]thiazoxin-7-carboxamit.



Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (5 g, 15,79 mmol), (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (2,68 g, 23,7 mmol), NaHCO_3 (3,98 g, 47,4 mmol) và sàng phân tử (10 g) được phân phối trong ACN (75 mL) trong bình áp lực dung tích 150 mL. Huyền phù này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc. Các phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi đến khô tạo ra metyl 3-bromo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (4,89 g) dưới dạng bột màu trắng.

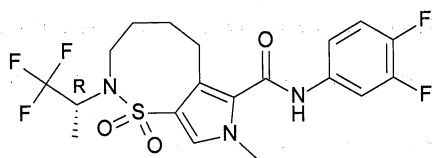
Metyl 3-bromo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (2 g, 5,09 mmol), kali alyltrifloborat (2,26 g, 15,3 mmol), bis(*tri-tert*-butylphosphin)paladi(0) (260 mg, 0,51 mmol) và Cs_2CO_3 (4,97 g, 15,3 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa DME (15 mL) và nước (3 mL) và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1,18 g) dưới dạng bột màu nâu nhạt.

Metyl 1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]-sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1,18 g, 3,33 mmol) và 3,4-difloanilin (404 μL , 1,29 g/mL, 4 mmol) được hòa tan trong THF (25 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (10 mL, 1 M trong THF, 10 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 10 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (1,08 g) dưới dạng bột màu nâu.

DIAD (0,12 mL, 1,04 g/mL, 0,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (180 mg, 0,4 mmol), 3-buten-1-ol (31,6 mg, 0,44 mmol) và triphenylphosphin (157 mg, 0,6 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy hiệu suất chuyển hóa 60% thành sản phẩm mong muốn. 3-buten-1-ol (31,6 mg, 0,44 mmol), triphenylphosphin (157 mg, 0,6 mmol) và DIAD (0,12 mL, 1,04 g/mL, 0,6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra 4-[but-3-enyl]-[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]pyrol-2-carboxamit (120 mg) dưới dạng dầu trong suốt.

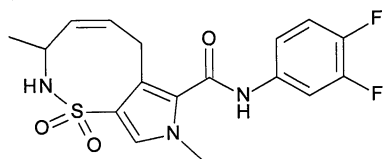
4-[but-3-enyl-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]pyrol-2-carboxamit (120 mg, 0,24 mmol) được hòa tan trong DCE (150 mL) và N₂ được sục qua hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (20,2 mg, 0,024 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra hợp chất **3** (92 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,37 (br d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,39 (br s, 2 H), 3,49 - 3,61 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,71 (dt, *J*=14,9, 7,6 Hz, 1 H), 6,24 (dt, *J*=10,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. *m/z* : 464 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 463,1.

Hợp chất **4**: *N*-(3,4-diflophenyl)-8-metyl-1,1-dioxo-2-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]-3,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-*g*]thiazoxin-7-carboxamit.



Hợp chất **3** (80 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong MeOH (20 mL), Pd/C (10%) (18 mg, 0,017 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong môi trường khí hydro. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra hợp chất **4** (63,1 mg) dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ DCM:DIPE. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,36 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 3,13 - 3,34 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,76 (dt, *J*=15,1, 7,5 Hz, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (ddd, *J*=12,0, 7,2, 2,4 Hz, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,18 phút. *m/z* : 466 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 465,1; MP: 137,3 °C.

Hợp chất **5**: (4*Z*)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3,8-dimetyl-1,1-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrol[3,4-*g*]thiazoxin-7-carboxamit.



Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (1000 mg, 3,16 mmol) và 3-buten-2-amin, hydroclorua (374 mg, 3,47 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Bazơ Hunig (1,63 mL, 0,75 g/mL, 9,48 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-1-metyl-4-(1-metylallylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (981 mg) dưới dạng bột màu trắng.

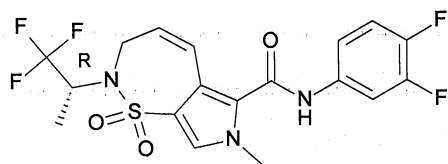
Metyl 3-bromo-1-metyl-4-(1-metylallylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (200 mg, 0,57 mmol), kali alyltrifloborat (253 mg, 1,71 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (29 mg, 0,057 mmol) và Cs_2CO_3 (557 mg, 1,71 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa DME (5 mL) và nước (1 mL) và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-allyl-1-metyl-4-(1-metylallylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (47 mg) và metyl 3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (79 mg).

Metyl 3-allyl-1-metyl-4-(1-metylallylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (47 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong DCE (100 mL) và N_2 được sục qua hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (26 mg, 0,03 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl (4*Z*)-3,8-dimetyl-1,1-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-*g*]thiazoxin-7-carboxylat (31 mg).

Metyl (4*Z*)-3,8-dimetyl-1,1-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-*g*]thiazoxin-7-carboxylat (31 mg, 0,11 mmol) và 3,4-difloanilin (13,2 μL , 1,29 g/mL, 0,13 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,33 mL, 1 M trong THF,

0,33 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). L lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc. Sản phẩm thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất **5** (9,7 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 3,16 - 3,29 (m, 1 H), 3,58 (dd, *J*=13,5, 10,2 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 5,30 (dd, *J*=10,0, 7,6 Hz, 1 H), 5,69 (q, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,28 (br d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 10,56 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,97 phút. *m/z* : 382 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 381,1.

Hợp chất 6: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]-3H-pyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.

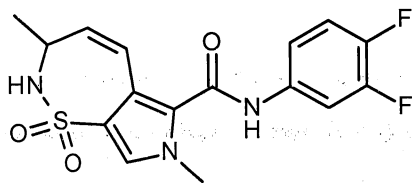


DIAD (0,16 mL, 1,04 g/mL, 0,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (180 mg, 0,4 mmol), 2-propen-1-ol (25,5 mg, 0,44 mmol) và triphenylphosphin (209 mg, 0,8 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc. Phần cặn thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra 4-[alyl-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]pyrol-2-carboxamit (81 mg).

4-[alyl-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-3-[(*E*)-prop-1-enyl]pyrol-2-carboxamit (81 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong DCE (100 mL) và N₂ được sục qua hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai

(28 mg, 0,033 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất **6** (50,1 mg) dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ DCM:DIPE. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,10 (dd, *J*=21,2, 4,8 Hz, 1 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 4,37 - 4,45 (m, 1 H), 5,68 - 5,75 (m, 1 H), 6,57 (br d, *J*=12,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,49 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. *m/z* : 450 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 449,1.

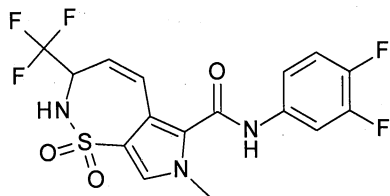
Hợp chất **7**: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



Metyl 3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (79 mg, 0,29 mmol) và 3,4-difloanilin (36 μ L, 1,29 g/mL, 0,35 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,88 mL, 1 M trong THF, 0,88 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc. Sản phẩm thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30x250mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất **7**. ¹H NMR (360 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,71 (q, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,40 (br s, 1 H), 5,61 (dd, *J*=12,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J*=12,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,10 - 7,26 (m, 3 H), 7,71 (ddd, *J*=12,0, 7,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,20 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,72 phút. *m/z* : 368 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 367,1. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành chất đồng phân đối ảnh **7a** (19,5 mg) và **7b** (13,4

mg) bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% iPrNH₂). Phương pháp E; Rt : 7a:1,80 phút, 7b: 2,33 phút.

Hợp chất 8: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydro-pyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



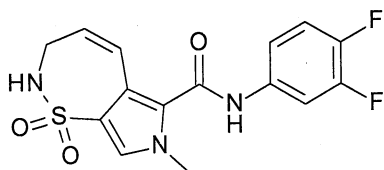
Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1000 mg, 3,16 mmol), 1,1,1-triflobut-3-en-2-ylamin (612 mg, 3,79 mmol), NaHCO₃ (1062 mg, 12,64 mmol) và sàng phân tử (2 g) được phân phối trong ACN (30 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy 4 ngày ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-1-metyl-4-[1-(triflometyl)-alylsulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (894 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Metyl 3-bromo-1-metyl-4-[1-(triflometyl)alylsulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (837 mg, 2,07 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (211 mg, 0,41 mmol) và TEA (286 µL, 0,73 g/mL, 2,07 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3-dihidropyrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (470 mg).

Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3-dihidropyrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (470 mg, 1,45 mmol) và 3,4-difloanilin (176 µL, 1,29 g/mL, 1,74 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (4,35 mL, 1 M trong THF, 4,35 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 30x150mm, Pha động:

dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 8 (28,1 mg) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,75 (s, 3 H), 4,88 (br s, 1 H), 5,80 (dd, $J=12,2$, 3,0 Hz, 1 H), 6,77 - 6,83 (m, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 8,64 (br d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 10,83 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,89 phút. m/z : 420 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 421,1; MP: 245,6 °C.

Hợp chất 9: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]-thiazepin-6-carboxamit.



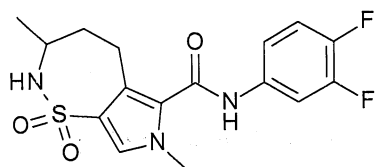
Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500 mg, 1,58 mmol) và alylamin (223 mg, 3,79 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Bazơ Hunig (1,63 mL, 0,75 g/mL, 9,48 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 4-(alylsulfamoyl)-3-bromo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (488 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Metyl 4-(alylsulfamoyl)-3-bromo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (430 mg, 1,28 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (130 mg, 0,26 mmol) và TEA (177 μL , 0,73 g/mL, 1,28 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL) và được gia nhiệt trong vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra metyl 7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (75 mg).

Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (75 mg, 0,29 mmol) và 3,4-difloanilin (36 μL , 1,29 g/mL, 0,35 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,88 mL, 1 M trong THF, 0,88 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp hữu cơ được

loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra hợp chất 9 dưới dạng bột màu nâu nhạt sau khi kết tinh từ hỗn hợp DCM:DIPE. ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 3,89 (ddd, $J=6,4, 3,9, 1,8$ Hz, 2 H), 5,65 (dt, $J=12,5, 4,0$ Hz, 1 H), 6,52 (dt, $J=12,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,62 (t, $J=6,5$ Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 352 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 353,1; MP: 221,9 $^\circ\text{C}$.

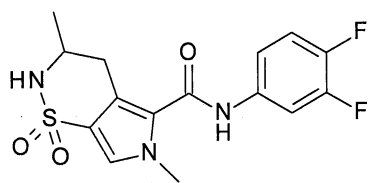
Hợp chất 10: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 7a (120 mg, 0,33 mmol) và Pd/C (10%) (35 mg, 0,033 mmol) được phân phối trong MeOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 10a (111 mg) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,23 - 1,40 (m, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,2, 6,5$ Hz, 1 H), 2,78 - 3,01 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,89 - 7,17 (m, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,49 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 368 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 369,1; MP: 231,6 $^\circ\text{C}$.

Hợp chất 10b (35,6 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 10a, sử dụng hợp chất 7b thay vì hợp chất 7a. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,2, 6,5$ Hz, 1 H), 2,78 - 3,02 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,01 (br s, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 10,48 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 368 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 369,1; MP: 229,8 $^\circ\text{C}$.

Hợp chất 11: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,6-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxamit.



Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,2 g, 6,95 mmol) được hòa tan trong amoniac (60 mL, 0,5 M trong dioxan, 30 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại thời điểm 4 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ và phần cặn được hòa tan trong 2-Me-THF và được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), được lọc, và được làm bay hơi đến khô để thu được metyl 3-bromo-1-metyl-4-sulfamoyl-pyrol-2-carboxylat (2 g) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,55 phút. m/z : 295 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 296.

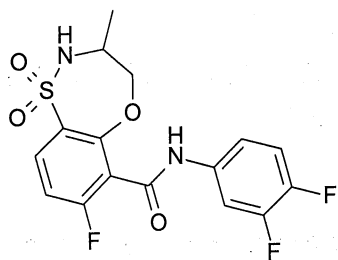
Hỗn hợp chứa metyl 3-bromo-1-metyl-4-sulfamoyl-pyrol-2-carboxylat (1,20 g, 3,92 mmol), pentan-2,4-dion (1,18 g, 11,8 mmol), đồng(I) iodua (74,6 mg, 0,39 mmol) và kali phosphat ba lần (1,66 g, 7,83 mmol) trong DMSO (18 mL) được khuấy trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp được làm dừng bằng HCl (chứa nước, 1M, 20 mL), dung dịch được chiết bằng EtOAc (3 X 50 mL). Lốp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn màu nâu được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3-axetonyl-4-(axetylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,22 g) dưới dạng bột màu nâu nhạt. Phương pháp B; Rt: 0,41 phút. m/z : 315 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 316,0.

Metyl 3-axetonyl-4-(axetylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,22 g, 3,86 mmol) được hòa tan trong TFA và được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được hòa tan trong DCM (20 mL) và được rửa bằng NaHCO_3 (chứa nước, bão hòa, 2 X 5 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3,6-dimetyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-e]thiazin-5-carboxylat (203 mg). ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,02 (d, $J=1,1$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,24 (br s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 10,52 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,59 phút. m/z : 255 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 256,0.

Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (3,17 mL, 1 M trong THF, 3,17 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3,6-dimethyl-1,1-dioxo-2H-pyrido[3,4-e]thiazin-5-carboxylat (203 mg, 0,79 mmol) và 3,4-difloanilin (123 mg, 0,95 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút và được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (3 X 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), được cô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra bột màu nâu mà được nghiền thành bột trong metanol. Chất kết tủa được lọc và chất rắn được rửa bằng metanol để thu được *N*-(3,4-diflophenyl)-3,6-dimethyl-1,1-dioxo-2H-pyrido[3,4-e]thiazin-5-carboxamid (33 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,80 phút. m/z : 354 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 353,0.

N-(3,4-diflophenyl)-3,6-dimethyl-1,1-dioxo-2H-pyrido[3,4-e]thiazin-5-carboxamid (33 mg, 0,093 mmol) được hòa tan trong THF (40 mL) và trong môi trường khí nitơ Pd/C (10%) (56 mg, 0,053 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit. Thiết bị lọc được rửa bằng THF (3 x 50 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được hợp chất 11 (18 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 2,83 (dd, *J*=16,3, 3,5 Hz, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,77 (br s, 3 H), 7,08 (br d, *J*=10,9 Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 10,15 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,87 phút. m/z : 354 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 355,0.

Hợp chất 12: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-flo-3-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-5,1□⁶,2-benzoxathiazepin-6-carboxamid.



Na₂CO₃ (2,06 g, 19,5 mmol) được hòa tan trong nước (30 mL). Bổ sung DL-alaninol (2,93 g, 39,0 mmol) vào dung dịch này ngay sau đó là THF (30 mL).

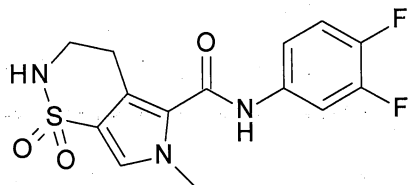
Dung dịch thu được được khuấy và được làm lạnh trong bể đá. Axit 3-(closulfonyl)-2,6-diflobenzoic (5,00 g, 19,5 mmol) được hòa tan trong THF (40 mL) và nó được bổ sung từng giọt vào dung dịch đang khuấy. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút trong khi tiếp tục làm lạnh. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không cho đến khi chỉ còn lại nước. Sau đó, 20 mL nước được bổ sung và hỗn hợp được axit hóa bằng chính xác 20 mL HCl (chứa nước, 1M). Hỗn hợp này được chiết bằng cách sử dụng 2-Me-THF (3 X 50 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không để tạo ra axit 2,6-diflo-3-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]benzoic dưới dạng bột màu vàng (4,9g). Phương pháp D; Rt: 0,75 phút. m/z : 294 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 295,0.

Axit 2,6-diflo-3-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]benzoic (1,00 g, 3,18 mmol), 3,4-difloanilin (623 mg, 4,78 mmol), HATU (1,33 mg, 3,5 mmol) và DIPEA (1,65 mL, 0,75 g/mL, 9,55 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phun trực tiếp lên trên nút silic oxit và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-2,6-diflo-3-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]benzamid (987 mg) dưới dạng dầu.

N-(3,4-diflophenyl)-2,6-diflo-3-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]benzamid (887 mg, 2,18 mmol) trong DMF (8 mL) được xử lý bằng NaH (437 mg, thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 10,9 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 2 phút. Sau đó, nó được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng đến nhiệt độ 110°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (100 mL) và hỗn hợp được chiết bằng cách sử dụng EtOAc (3 X 100 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 30:70) tạo ra dầu mà kết tinh ra khỏi diisopropylete/axetonitril đang sôi tạo ra hợp chất 12 (191 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,66 (dd, *J*=12,32, 9,68 Hz, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 4,45 (dd, *J*=12,43, 2,31 Hz, 1 H) 7,32 (t,

$J=8,69$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 3 H) 10,97 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,89 phút. m/z : 387 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 386,1.

Hợp chất 13: *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxamit.



Bổ sung (Z)-1-etoxy-2-(tributylstannyl)eten (490 μ L, 1,08 g/mL, 1,47 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3-bromo-1-metyl-4-sulfamoyl-pyrol-2-carboxylat (300 mg, 0,98 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục nitơ trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (150 mg, 0,29 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô để tạo ra dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong axetonitril và được rửa bằng heptan. Dung dịch được cô đến khô để thu được methyl 3-[(E)-2-etoxyvinyl]-1-metyl-4-sulfamoyl-pyrol-2-carboxylat (707 mg) dưới dạng dầu màu nâu. Phương pháp B; Rt: 0,63 phút. m/z : 289 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 288,0.

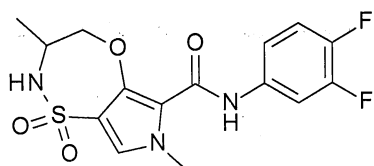
Methyl 3-[(Z)-2-etoxyvinyl]-1-metyl-4-sulfamoyl-pyrol-2-carboxylat (707 mg, 1,15 mmol) được hòa tan TFA (5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được hòa tan trong THF (50 mL) và được cô thành methyl 6-metyl-1,1-dioxo-2H-pyrololo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (600 mg) dưới dạng dầu màu nâu. Phương pháp D; Rt: 1,10 phút. m/z : 243 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 242,0.

Methyl 6-metyl-1,1-dioxo-2H-pyrololo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (70 mg, 0,29 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL) và trong môi trường khí nitơ, Pd/C (10%) (26,4 mg, 0,025 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit. Thiết bị lọc được rửa bằng THF (3 x 20 mL). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu

được metyl 6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-e]thiazin-5-carboxylat (73 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,62 phút. m/z : 243 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 244,0.

Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,31 mL, 1 M trong THF, 0,31 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-e]thiazin-5-carboxylat (20 mg, 0,078 mmol) và 3,4-difloanilin (12,1 mg, 0,093 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 2 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (3 x 5 mL) và etyl axetat (15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và phần cặn được tinh chế hai lần trên silic oxit (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) và thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 13 (15 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,72 - 2,79 (m, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,78 (br s, 3 H), 7,18 (br s, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 10,21 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,82 phút. m/z : 340 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 341,0.

Hợp chất 14: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



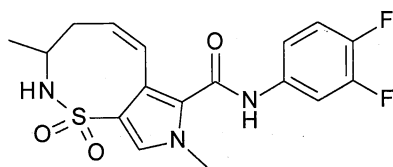
Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500 mg, 1,85 mmol), DL-alaninol (209 mg, 2,78 mmol) và bazơ Hunig (0,96 mL, 0,75 g/mL, 5,56 mmol) được hòa tan trong THF và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa đã được tạo thành được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra etyl 3-flo-4-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (513 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Etyl 3-flo-4-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (240 mg, 0,78 mmol) và 3,4-difloanilin (0,094 mL, 1,29 g/mL, 0,93 mmol) được hòa

tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (2,34 mL, 1 M trong THF, 2,34 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,5 mL, 1 M trong THF, 0,5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ. NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (225 mg) dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp DCM:DIPE.

N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (183 mg, 0,47 mmol) và xesi florua (15,5 mg, 0,94 mmol) được phân phối trong DMF (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 2 giờ ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 14 (130 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 3 H), 3,78 - 3,86 (m, 5 H), 4,51 - 4,59 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,61 (br s, 1 H), 7,85 (ddd, *J*=13,1, 7,4, 2,3 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,82 phút. *m/z* : 372 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 371,1. Hỗn hợp raxemic này được phân tách thành chất đồng phân đối ảnh 14a (40,6 mg) và 14b (36,9 mg) bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% *i*PrNH₂). Metod F; Rt : 14a:1,52 phút, 14b: 2,14 phút.

Hợp chất 15: (5*Z*)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3,8-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*g*]thiazoxin-7-carboxamit.



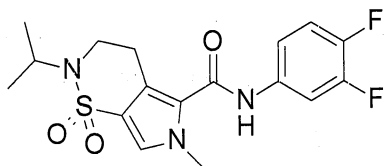
Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1000 mg, 3,16 mmol) và pent-4-en-2-ylamin hydroclorua (423 mg, 3,47 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Bazơ Hunig (1,63 mL, 0,75 g/mL, 9,48 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. NH₄Cl (bão hòa, chứa

nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra methyl 3-bromo-1-methyl-4-(1-methylbut-3-enylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (965 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Methyl 3-bromo-1-methyl-4-(1-methylbut-3-enylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylat (97 mg, 0,28 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (13,6 mg, 0,027 mmol) và TEA (36,8 μ L, 0,73 g/mL, 0,27 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL) và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, ACN) tạo ra methyl (5Z)-3,8-dimethyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-g]thiazoxin-7-carboxylat (41 mg).

Methyl (5Z)-3,8-dimethyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-g]thiazoxin-7-carboxylat (41 mg, 0,14 mmol) và 3,4-difloanilin (17,5 μ L, 1,29 g/mL, 0,17 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (433 μ L, 1 M trong THF, 0,43 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 15. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,46 (ddd, $J=13,6, 8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 3,51 (quind, $J=6,9, 6,9, 6,9, 6,9, 1,8$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 6,08 (dt, $J=11,0, 8,8$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H), 7,31 (dt, $J=10,4, 9,0$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,89 (ddd, $J=13,0, 7,4, 2,6$ Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,78 phút. m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 381,1. Hỗn hợp raxemic này được phân tách thành chất đồng phân đối ảnh 15a (4,7 mg) và 15b (4,2 mg) bằng SFC điều chế (Pha cố định: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Pha động: CO_2 , MeOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$). Phương pháp G; Rt : 15a: 2,31 phút, 15b: 2,75 phút.

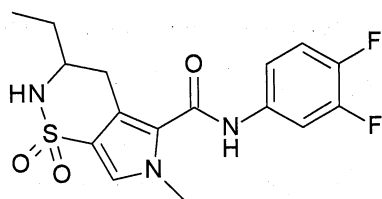
Hợp chất 16: *N*-(3,4-diflophenyl)-2-isopropyl-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-pyrolo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxamit.



Metyl 6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (40 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL) và 2-bromopropan (17,2 μ L, 2,28 g/mL, 0,32 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô đến khô. Chất rắn màu trắng được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 2-isopropyl-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-pyrolo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (20 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 287 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 286,0.

Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,28 mL, 1 M trong THF, 0,28 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-isopropyl-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-pyrolo[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (20 mg, 0,07 mmol) và 3,4-difloanilin (10,82 mg, 0,084 mmol) trong THF (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,28 mL, 1 M trong THF, 0,28 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 2 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được bột màu nâu. Bột này được nghiền trong metanol nóng. Huyền phù màu trắng được lọc để thu được hợp chất 16 (18 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (d, J =6,8 Hz, 6 H), 2,83 - 2,90 (m, 2 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 10,08 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,98 phút. m/z : 384 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 383,0.

Hợp chất 17: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-etyl-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*e*]thiazin-5-carboxamit.



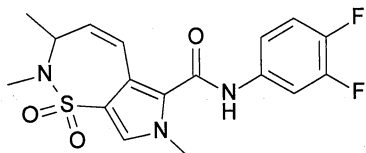
Metyl 3-etyl-6-metyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat được điều chế tương tự như được mô tả đối với metyl 3,6-dimetyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat, sử dụng heptan-3,5-dion thay vì pentan-2,4-dion.

Metyl 3-etyl-6-metyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (128 mg, 0,18 mmol) được hòa tan trong MeOH (10 mL) và trong môi trường khí nitơ Pd/C (10%) (20 mg, 0,018 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 18 giờ. Pd/C (10%) (20 mg, 0,018 mmol) được bổ sung trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 18 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit. Bánh lọc được rửa bằng MeOH (3 x 20 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3-etyl-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (20 mg). Phương pháp B; Rt: 0,74 phút. m/z : 271 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 272,0.

Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,29 mL, 1 M trong THF, 0,29 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-etyl-6-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*e*]thiazin-5-carboxylat (20 mg, 0,073 mmol) và 3,4-difloanilin (9,5 mg, 0,073 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 2 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 17 (4,5 mg) dưới dạng bột màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (tt, *J*=7,3, 1,0 Hz, 3 H), 1,54 - 1,63 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 1 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 3,16 - 3,44 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 6,92 - 7,05 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,77 -

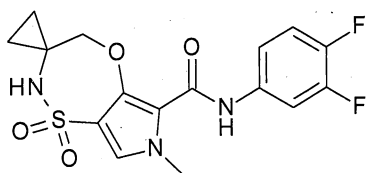
7,84 (m, 1 H), 10,09 - 10,19 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 368 (M-H)⁻
 Khối lượng chính xác: 369,1.

Hợp chất 18: *N*-(3,4-diflophenyl)-2,3,7-trimetyl-1,1-dioxo-3H-pyrrolo-[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



Trimetylsulfoxoni iodua (123 mg, 0,56 mmol) và kali *tert*-butoxit (58 mg, 0,52 mmol) được hòa tan trong DMSO (5 mL) ở nhiệt độ 50°C. Hợp chất 7 (100 mg, 0,27 mmol) đã được hòa tan trong DMSO (5 mL) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Trimetylsulfoxoni iodua (123 mg, 0,56 mmol) và kali *tert*-butoxit (58 mg, 0,52 mmol) được hòa tan trong DMSO (5 mL) và hợp chất này được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng mà được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 18 (23,7 mg). ¹H NMR (400 MHz, AXETONE-*d*₆) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,5 Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,88 (qt, *J*=7,5, 2,6 Hz, 1 H), 5,40 (dd, *J*=12,4, 2,5 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J*=12,5, 2,9 Hz, 1 H), 7,34 (dt, *J*=10,4, 9,0 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,94 (ddd, *J*=12,9, 7,5, 2,6 Hz, 1 H), 9,84 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,99 phút. m/z : 382 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 381,1.

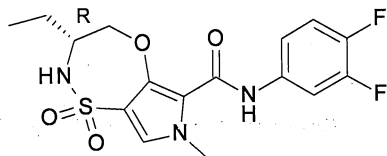
Hợp chất 19: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihydropyrrolo-[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-3,1'-xyclopropan]-6-carboxamit.



Hợp chất 19 (18,1 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 1-amino-xyclopropanmetanol thay vì DL-alaninol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 - 1,04 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 7,36 - 7,47 (m, 2

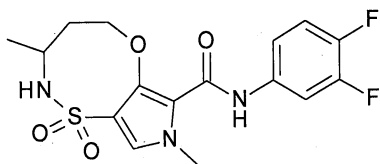
H), 7,49 (s, 1 H), 7,84 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,2$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H);
 Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 384 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 383,1.

Hợp chất 20: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-3-etyl-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



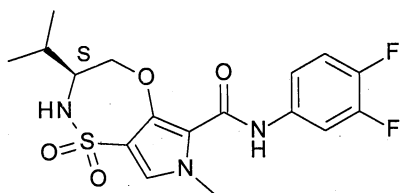
Hợp chất 20 (36,6 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (R)-(-)-2-amino-1-butanol thay vì DL-alaninol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,89 (m, 1 H), 4,56 - 4,62 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,54 (br d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,85 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,99 phút. m/z : 386 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 385,1.

Hợp chất 21: N-(3,4-diflophenyl)-3,8-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazoxin-7-carboxamit.



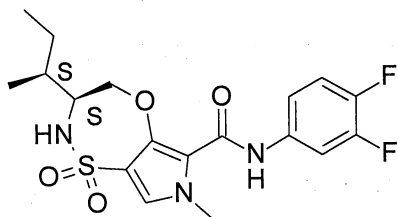
Hợp chất 21 (137,3 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 3-aminobutan-1-ol thay vì DL-alaninol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (d, $J=5,9$ Hz, 3 H), 1,21 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,66 - 1,76 (m, 1 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 3,78 - 3,85 (m, 4 H), 4,21 (ddd, $J=11,8, 8,4, 3,2$ Hz, 1 H), 4,31 - 4,38 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,63 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,3, 7,4, 2,4$ Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,96 phút. m/z : 386 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 385,1.

Hợp chất 22: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



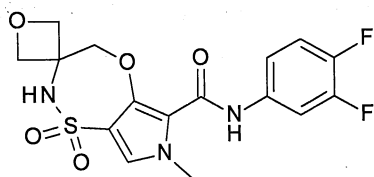
Hợp chất 22 (46,5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (S)-(+)-2-amino-3-metyl-1-butanol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,97 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,85 (dq, $J=13,4$, 6,8 Hz, 1 H), 3,46 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,7$, 9,1 Hz, 1 H), 4,70 (dd, $J=12,5$, 1,5 Hz, 1 H), 7,36 - 7,55 (m, 4 H), 7,86 (ddd, $J=13,1$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,05 phút. m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 399,1.

Hợp chất 23: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-3-[(1S)-1-metylpropyl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



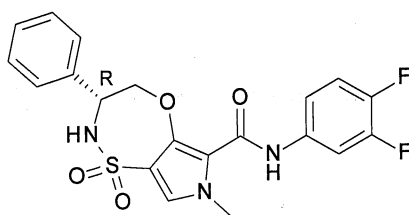
Hợp chất 23 (30,8 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng L-isoleuxinol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,65 (m, 1 H), 3,53 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,8$, 9,0 Hz, 1 H), 4,71 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,2$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,10 phút. m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 413,1.

Hợp chất 24: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihydropyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit.



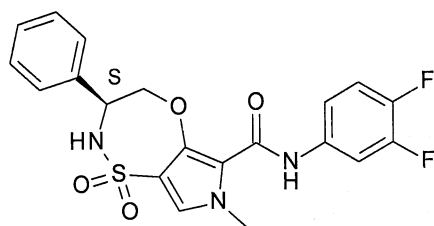
Hợp chất 24 (51,6 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (3-aminooxetan-3-yl)metanol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 4,47 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 4,65 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 7,89 (ddd, $J=13,1, 7,4, 2,5$ Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 399,1.

Hợp chất 25: (3R)-*N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



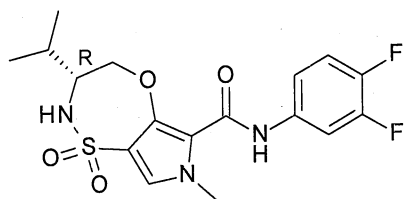
Hợp chất 25 (5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng rượu (D)-beta-aminophenetylic thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,86 (br s, 3 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 4,74 (br d, $J=11,7$ Hz, 1 H), 4,92 (br d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,44 (m, 4 H), 7,48 (br s, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,85 (br s, 1 H), 9,43 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,07 phút. m/z : 432 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Khối lượng chính xác: 433,1.

Hợp chất 26: (3S)-*N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



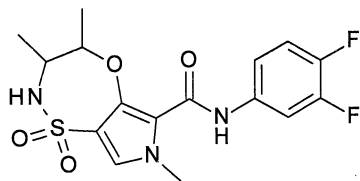
Hợp chất 26 (8,8 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (S)-(+)-2-phenylglyxinol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,86 (s, 3 H), 4,20 (dd, $J=12,8$, 9,7 Hz, 1 H), 4,74 (dd, $J=12,8$, 2,0 Hz, 1 H), 4,92 (br d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,44 - 7,51 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,85 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 9,43 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,07 phút. m/z : 432 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 433,1.

Hợp chất 27: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



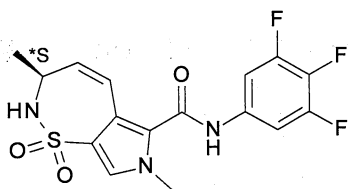
Hợp chất 27 (22,7 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, D-valinol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (dd, $J=12,1$, 6,8 Hz, 6 H), 1,85 (dq, $J=13,3$, 6,7 Hz, 1 H), 3,46 (br d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,8$, 9,2 Hz, 1 H), 4,69 (dd, $J=12,8$, 1,5 Hz, 1 H), 7,36 - 7,54 (m, 4 H), 7,86 (ddd, $J=13,2$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,00 phút. m/z : 400 (M+H) $^+$ Khối lượng chính xác: 399,1.

Hợp chất 28: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,4,7-trimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 28 (18,1 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 3-amino-2-butanol thay vì DL-alaninol. Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 384 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 383,1.

Hợp chất 29: (*S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-pyrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.

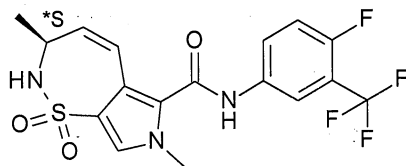


3-clo-1-buten (88,1 g, 973 mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy trên bề mặt của kali phtalimit (157 g, 848 mmol) và K₂CO₃ (23,5 g, 170 mmol) trong DMF (1,3 L). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng trong nước lạnh đá (6 L) và được lọc. Bã lọc được rửa bằng nước lạnh (300 mL) và được làm khô trong không khí trong một giờ và sau đó trong lò chân không trong 3 ngày để tạo ra 2-(1-metylalyl)isoindolin-1,3-dion (148g) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 4,79 - 4,87 (m, 1 H), 5,10 - 5,20 (m, 2 H), 6,11 (ddd, *J*=17,3, 10,5, 5,7 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 4 H). Hỗn hợp racemic này được phân tách thành chất đồng phân đối ảnh (*R)-2-(1-metylalyl)isoindolin-1,3-dion (43,6 g) và (*S)-2-(1-metylalyl)isoindolin-1,3-dion (48 g) bằng HPLC không đối xứng điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 microhm 2000 gr, Pha động: Đẳng dung ly 100% MeOH), trong đó *R nghĩa là chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất và *S nghĩa là chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai.

Bổ sung etanolamin (6,34 mL, 1,01 g/mL, 105 mmol) vào dung dịch chứa (*S)-2-(1-metylalyl)isoindolin-1,3-dion (5,03 g, 25 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 20 giờ và được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và sau đó ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Bình được trang bị thiết bị chưng cất đường dẫn ngắn và etanol và amin tự do được chưng cất dưới dạng hỗn hợp đồng sôi ở áp suất khí quyển. Nhiệt độ bình là 120°C và điểm sôi của phần chưng cất etanol + amin là 80°C. Bổ sung dung dịch chứa metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (5,00 g, 15,8 mmol) trong DCM (100 mL) và bazơ Hunig (5,44 mL, 0,75 g/mL, 31,6 mmol) vào phần chưng cất này (6,8 mol% trong etanol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ) và được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3-bromo-1-metyl-4-[(1*S)-1-metylalyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (4,08 g) dưới dạng bột màu trắng.

Hợp chất 29 (139 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 8, sử dụng metyl 3-bromo-1-metyl-4-[(1*S)-1-metylalyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat thay vì metyl 3-bromo-1-metyl-4-[1-(triflometyl)alylsulfamoyl]pyrol-2-carboxylat và gia nhiệt 5 phút thay vì 30 phút, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 5,59 (dd, *J*=12,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,43 (dd, *J*=12,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,68 (m, 4 H), 10,86 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,97 phút. *m/z* : 384 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 385,1.

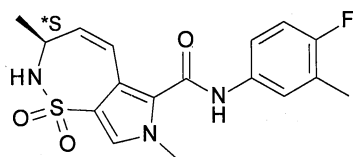
Hợp chất 30: (*S)-*N*-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 30 (126 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 4-flo-3-(triflometyl)anilin thay vì 3,4,5-trifloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,22 - 4,32 (m, 1 H), 5,58

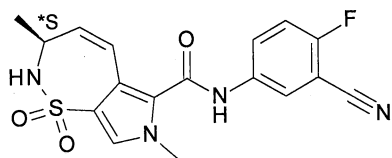
(dd, $J=12,6$, $2,4$ Hz, 1 H), 6,48 (dd, $J=12,6$, $2,6$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 3 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,5$, $2,7$ Hz, 1 H), 10,84 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,00 phút. m/z : 416 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 417,1.

Hợp chất 31: (*S)-*N*-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



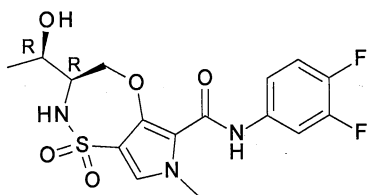
Hợp chất 31 (106 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 4-flo-3-metylanilin thay vì 3,4,5-trifloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,19 - 2,26 (m, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,22 - 4,31 (m, 1 H), 5,55 (dd, $J=12,5$, $2,4$ Hz, 1 H), 6,43 (dd, $J=12,6$, $2,6$ Hz, 1 H), 7,11 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,79 (m, 4 H), 10,50 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,92 phút. m/z : 362 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 363,1.

Hợp chất 32: (*S)-*N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



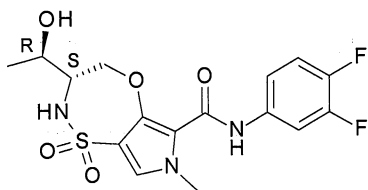
Hợp chất 32 (78 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 3,4,5-trifloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,23 - 4,32 (m, 1 H), 5,58 (dd, $J=12,6$, $2,4$ Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J=12,6$, $2,6$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 3 H), 7,97 (ddd, $J=9,2$, $4,9$, $2,7$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8$, $2,7$ Hz, 1 H), 10,86 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 373 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 374,1.

Hợp chất 33: (3R)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-[(1R)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



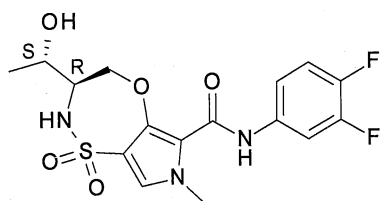
Hợp chất 33 (44,1 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng L-threoninol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 4,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 4,96 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,87 phút. m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 401,1.

Hợp chất 34: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-[(1R)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrollo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



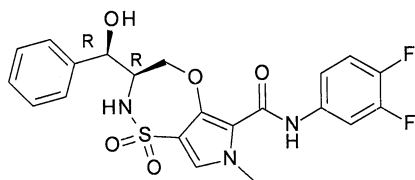
Hợp chất 34 (93,6 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng D-allo-threoninol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,5, 9,0$ Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,8, 2,0$ Hz, 1 H), 5,05 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 401,1.

Hợp chất 35: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrollo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



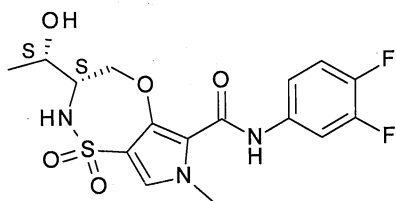
Hợp chất 35 (68,5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng L-allo-threoninol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,60 (dt, $J=8,1, 6,1$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,7, 1,9$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,1, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 401,1.

Hợp chất 36: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-3-[(R)-hydroxy(phenyl)methyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



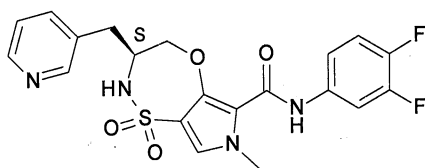
Hợp chất 36 (81,4 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (1R,2R)-(-)-2-amino-1-phenyl-1,3-propandirol thay vì DL-alaninol. Phương pháp B; Rt: 1,00 phút. m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 463,1.

Hợp chất 37: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



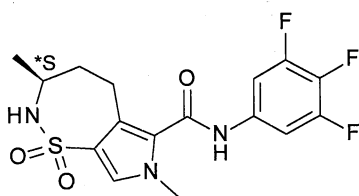
Hợp chất 37 (105,5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng D-threoninol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,85 - 3,99 (m, 2 H), 4,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 4,96 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,6$ Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,87 phút. m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 401,1.

Hợp chất 38: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



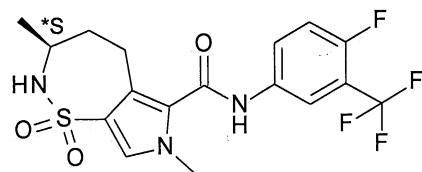
Hợp chất 38 (7,1 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (2S)-2-amino-3-(3-pyridyl)propan-1-ol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,86 - 3,10 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,13 (br s, 1 H), 4,36 (dd, $J=13,0$, 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (dd, $J=12,9$, 3,0 Hz, 1 H), 5,35 (br s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 8,45 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,51 (dd, $J=4,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 448,1.

Hợp chất 39: (3*S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



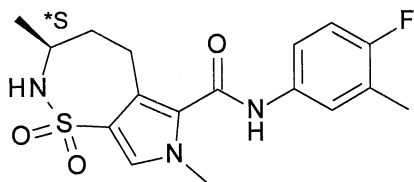
Hợp chất 39 (41 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 10, sử dụng hợp chất 29 thay vì hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,34 (q, $J=12,2$ Hz, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,0$, 6,4 Hz, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 1 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,03 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 386 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ Khối lượng chính xác: 387,1.

Hợp chất 40: (3*S)-*N*-[4-flò-3-(triflometyl)phenyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



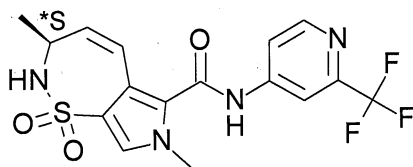
Hợp chất 40 (49 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 10, sử dụng hợp chất 30 thay vì hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,41 (m, 1 H), 1,81 - 1,88 (m, 1 H), 2,80 - 2,89 (m, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,51 (t, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,6, 2,7$ Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,01 phút. m/z : 418 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 419,1.

Hợp chất 41: (3*S)-*N*-(4-flu-3-metyl-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 41 (52 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 10, sử dụng hợp chất 31 thay vì hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,35 (q, $J=12,3$ Hz, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,0, 6,4$ Hz, 1 H), 2,20 - 2,24 (m, 3 H), 2,78 - 2,98 (m, 2 H), 3,59 - 3,73 (m, 4 H), 7,00 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,62 (dd, $J=7,1, 2,7$ Hz, 1 H), 10,23 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,92 phút. m/z : 364 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 365,1.

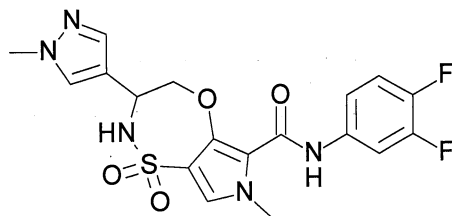
Hợp chất 42: (3*S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-*N*-[2-(triflometyl)-4-pyridyl]-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 42 (115 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 4-amino-2-triflometylpyridin thay vì 3,4,5-trifloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,22 - 4,34 (m, 1 H), 5,61 (dd, $J=12,6, 2,4$ Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J=12,6, 2,6$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 2 H), 7,89 (dd, $J=5,5, 2,0$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H),

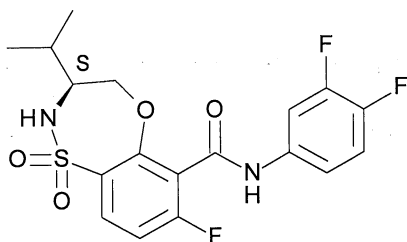
11,21 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z : 401 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 400,1.

Hợp chất 43: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



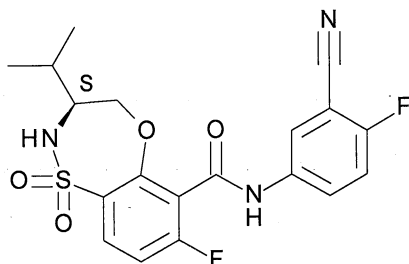
Hợp chất 43 (53,6 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 2-amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)ethan-1-ol thay vì DL-alaninol. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 140°C trong DMA và hợp chất 43 được tinh chế bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc:EtOH 3:1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 4,72 (dd, *J*=12,5, 2,2 Hz, 1 H), 4,86 (td, *J*=9,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 438 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 437,1.

Hợp chất 44: (3*S*)-*N*-(3,4-diflophenyl)-7-flo-3-isopropyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-5,1λ⁶,2-benzoxathiazepin-6-carboxamit.



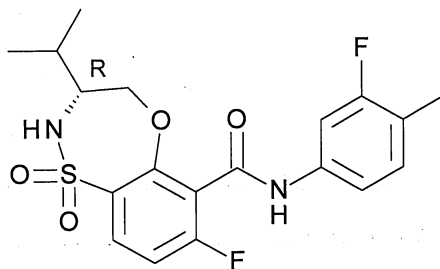
Hợp chất 44 (11,5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 12, sử dụng L-valinol thay vì DL-alaninol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,71, 1,65 Hz, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,70, 6,80 Hz, 1 H) 3,43 - 3,56 (m, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,43, 10,01 Hz, 1 H) 4,55 (dd, *J*=12,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,31 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 2 H) 7,70 (br d, *J*=8,58 Hz, 1 H) 7,80 - 7,92 (m, 2 H) 10,98 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,03 phút. m/z : 413 ($M-H$)⁻ Khối lượng chính xác: 414,1.

Hợp chất 45: (3S)-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-7-fluoro-3-isopropyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-5, 1⁶,2-benzoxathiazepin-6-carboxamid.



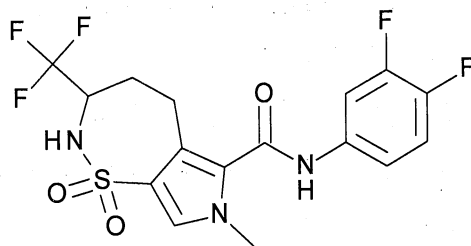
Hợp chất 45 (378,5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 44, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 2,20 Hz, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,78, 6,78 Hz, 1 H) 3,48 (br s, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,54, 10,12 Hz, 1 H) 4,56 (dd, *J*=12,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,33 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=9,13 Hz, 1 H) 7,70 (br s, 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 2 H) 8,20 (dd, *J*=5,72, 2,64 Hz, 1 H) 11,14 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,98 phút. *m/z* : 420 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 421,1.

Hợp chất 46: (3R)-7-fluoro-N-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-isopropyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-5, 1⁶,2-benzoxathiazepin-6-carboxamid.



Hợp chất 46 (155,1 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 44, sử dụng 4-fluoro-3-metylanilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 1,98 Hz, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,78, 6,78 Hz, 1 H) 2,24 (d, *J*=1,54 Hz, 3 H) 3,41 - 3,60 (m, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,32, 9,90 Hz, 1 H) 4,53 (dd, *J*=12,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,13 (t, *J*=9,24 Hz, 1 H) 7,29 (t, *J*=8,58 Hz, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,63 (dd, *J*=6,93, 2,53 Hz, 1 H) 7,68 (br d, *J*=7,48 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J*=8,80, 6,38 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,04 phút. *m/z* : 409 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 410,1.

Hợp chất 47: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



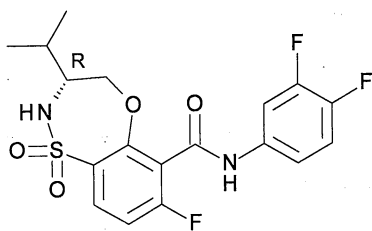
1,1,1-triflobut-3-en-2-ylamin (306 mg, 1,90 mmol) được hòa tan trong pyridin (5 mL). Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500 mg, 1,58 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan trên 15 thể tích cột. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-bromo-1-metyl-4-[1-(triflometyl)alylsulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (385 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp D; Rt: 1,74 phút. m/z : 405 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 404,0.

Metyl 3-bromo-1-metyl-4-[1-(triflometyl)alylsulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (385 mg), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (211 mg, 0,41 mmol) và trimetylamin (286 μ L, 2,07 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan trên 15 thể tích cột. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (152 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp D; Rt: 1,64 phút. m/z : 405 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 404,0.

Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (152 mg) và Pd/C (10%) (50 mg, 0,047 mmol) được phân phối trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (153 mg) dưới dạng bột màu trắng.

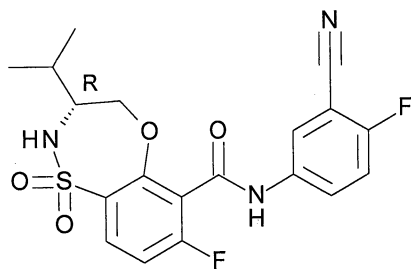
Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (153 mg) và 3,4-difloanilin (57 μ L, 0,56 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,41 mL, 1 M trong THF, 1,41 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 47 (73 mg) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 2,11 (br dd, $J=13,8, 6,3$ Hz, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 1 H), 3,12 (br dd, $J=15,6, 6,2$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 1 H), 8,04 (d, $J=10,4$ Hz, 1 H), 10,54 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,82 phút. m/z : 422 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 423,1.

Hợp chất 48: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-7-flo-3-isopropyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-5, 1 λ^6 ,2-benzoxathiazepin-6-carboxamit.



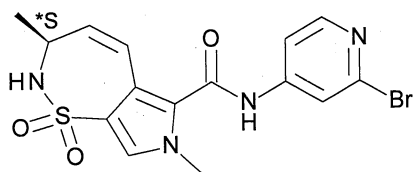
Hợp chất 48 (75,5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 12, sử dụng D-valinol thay vì DL-alaninol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,94 (dd, $J=6,71, 1,87$ Hz, 6 H) 1,66 - 1,94 (m, 1 H) 3,48 (br t, $J=7,59$ Hz, 1 H) 3,80 (dd, $J=12,43, 10,01$ Hz, 1 H) 4,55 (dd, $J=12,54, 2,20$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 10,97 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,02 phút. m/z : 413 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 414,1.

Hợp chất 49: (3R)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-flo-3-isopropyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-5, 1 λ^6 ,2-benzoxathiazepin-6-carboxamit.



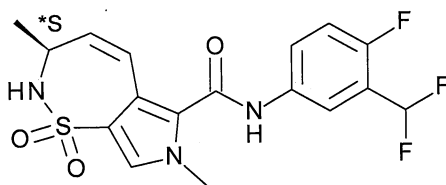
Hợp chất 49 (39,7 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 48, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,94 (dd, $J=6,82, 2,20$ Hz, 6 H) 1,80 (dq, $J=13,64, 6,82$ Hz, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,81 (dd, $J=12,43, 10,01$ Hz, 1 H) 4,56 (dd, $J=12,54, 2,20$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=8,58$ Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=9,13$ Hz, 1 H) 7,71 (br s, 1 H) 7,84 - 8,04 (m, 2 H) 8,20 (dd, $J=5,61, 2,75$ Hz, 1 H) 11,15 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,97 phút. m/z : 420 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 421,1.

Hợp chất 50: (3*S)-N-(2-bromo-4-pyridyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-pyrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



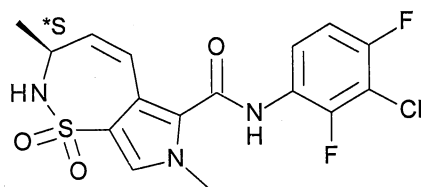
Hợp chất 50 (42 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 4-amino-2-bromopyridin thay vì 3,4,5-trifloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,19 - 4,33 (m, 1 H), 5,61 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H), 6,45 (dd, $J=12,8, 2,6$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,63 (dd, $J=5,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 11,05 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,52 phút. m/z : 411 (M+H) $^+$ Khối lượng chính xác: 410,0.

Hợp chất 51: (3*S)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



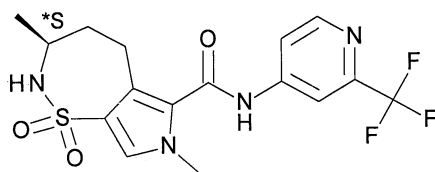
Hợp chất 51 (46 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4,5-trifloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 5,57 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H), 6,46 (dd, $J=12,6, 2,6$ Hz, 1 H), 7,23 (br t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,77 - 7,87 (m, 1 H), 8,06 (dd, $J=6,3, 2,7$ Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 398 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 399,1.

Hợp chất 52: (3*S)-N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 52 (40 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 29, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin thay vì 3,4,5-trifloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J=7,5$ Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 5,60 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H), 6,58 (dd, $J=12,7, 2,5$ Hz, 1 H), 7,36 (td, $J=9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,57 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,64 (td, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1 H), 10,45 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z : 400 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 401,0.

Hợp chất 53: (3*S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-N-[2-(triflometyl)-4-pyridyl]-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



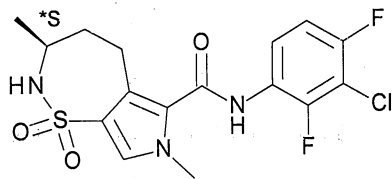
Bổ sung bazơ Hunig (1,89 mL, 0,75 g/mL, 11,0 mmol) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (0,76 g, 1,49 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-bromo-1-metyl-4-[[[(1*S)-1-metylalyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (3,5 g, 10 mmol) trong DMA (200 mL), trong ống áp suất, đã được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 10 phút ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào HCL (chứa nước, 0,5 M, 150 mL). Huyền phù thu được được chiết bằng etyl axetat (3 X 100 mL).

Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được cô và phần cặn (8 g) được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 40%). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô. Các phân đoạn này được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra methyl (3*S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (640 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,74 phút. m/z : 269 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 270,1.

Methyl (3*S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (400 mg, 1,48 mmol) được hòa tan trong MeOH (40 mL). Trong môi trường khí nitơ Pd/C (10%) (157 mg, 0,15 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được methyl (3S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (360 mg) dưới dạng bột màu trắng.

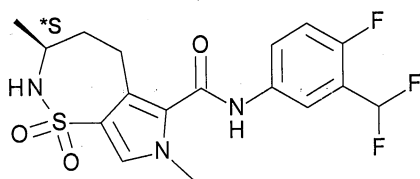
Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,06 mL, 1 M trong THF, 1,06 mmol) vào dung dịch chứa methyl (3S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (72 mg) và 4-amino-2-triflometylpyridin (51 mg, 0,32 mmol) trong THF (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 53 (60 mg) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 1 H), 2,80 - 2,91 (m, 1 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,04 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,86 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 10,94 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,63 phút. m/z : 403 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 402,1.

Hợp chất 54: (3*S)-N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



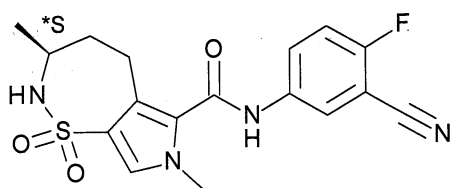
Hợp chất 54 (24 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 53, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin thay vì 4-amino-2-triflometylpyridin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,38 (q, $J=12,4$ Hz, 1 H), 1,87 (br dd, $J=14,1, 6,6$ Hz, 1 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 3,12 (br dd, $J=15,5, 6,6$ Hz, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J=9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,65 (td, $J=8,8, 5,8$ Hz, 1 H), 10,18 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 402 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 403,1.

Hợp chất 55: (3*S)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



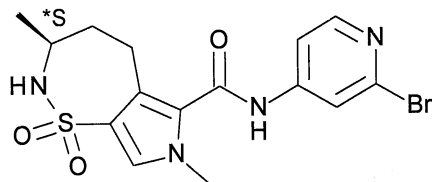
Hợp chất 55 (55 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 53, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 4-amino-2-triflometylpyridin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,36 (q, $J=12,3$ Hz, 1 H), 1,85 (br dd, $J=13,9, 6,4$ Hz, 1 H), 2,76 - 2,90 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,57 - 3,74 (m, 4 H), 7,01 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,74 - 7,86 (m, 1 H), 8,06 (dd, $J=6,4, 2,7$ Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 400 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 401,1.

Hợp chất 56: (3*S)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



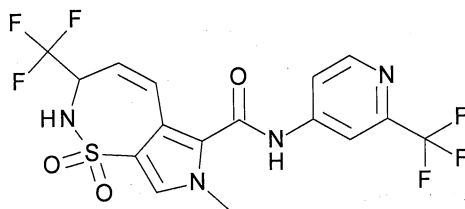
Hợp chất 56 (53 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 53, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 4-amino-2-triflometylpyridin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,35 (br q, $J=12,5$ Hz, 1 H), 1,84 (br dd, $J=14,1, 6,4$ Hz, 1 H), 2,78 - 2,89 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,95 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,7$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 375 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 376,1.

Hợp chất 57: (3*S)-*N*-(2-bromo-4-pyridyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 57 (25 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 53, sử dụng 4-amino-2-bromopyridin thay vì 4-amino-2-triflometylpyridin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,35 (q, $J=12,3$ Hz, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,79 - 2,89 (m, 1 H), 2,91 - 3,00 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 7,04 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,61 (dd, $J=5,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 411 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 412,0.

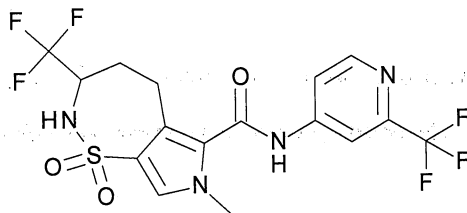
Hợp chất 58: 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-*N*-[2-(triflometyl)-4-pyridyl]-2,3-dihydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (200 mg) và 4-amino-2-triflometylpyridin (102 mg, 0,62 mmol) được hòa tan trong THF (4 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,85 mL, 1 M trong THF, 1,85 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong

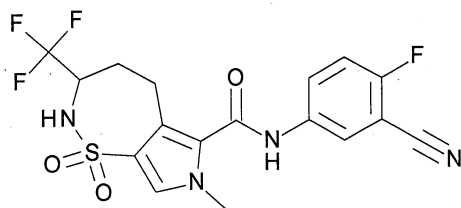
phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO_4), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 58 (10 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 4,89 (br dd, $J=11,1$, 8,2 Hz, 1 H), 5,82 (dd, $J=12,2$, 3,0 Hz, 1 H), 6,86 (dd, $J=12,2$, 2,7 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J=5,5$, 2,0 Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 11,27 - 11,32 (m, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z : 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 454,1.

Hợp chất 59: 7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-*N*-[2-(triflometyl)-4-pyridyl]-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



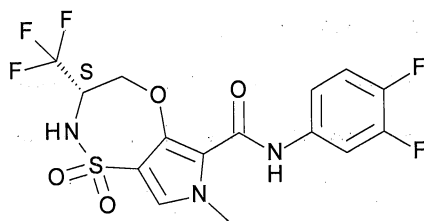
Hợp chất 59 (118 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 47, sử dụng 4-amino-2-triflometylpyridin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,64 (q, $J=12,2$ Hz, 1 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 3,13 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 3 H), 4,20 - 4,32 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,87 (dd, $J=5,5$, 2,0 Hz, 1 H), 8,07 (br d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 11,03 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,75 phút. m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 456,1. Hỗn hợp raxemic này được phân tách thành chất đồng phân đối ảnh 59a và 59b bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH với 0,4% $i\text{PrNH}_2$). Phương pháp H; Rt : 59a:1,65 phút, 59b: 2,36 phút.

Hợp chất 60: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 60 (139 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 47, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 1 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 3 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 10,61 - 10,71 (m, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,73 phút. m/z : 429 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 430,1. Hỗn hợp raxemic này được phân tách thành chất đồng phân đối ảnh 60a và 60b bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH với 0,4% $i\text{PrNH}_2$). Phương pháp I; Rt : 60a:1,16 phút, 60b: 1,61 phút.

Hợp chất 61: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(triflometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



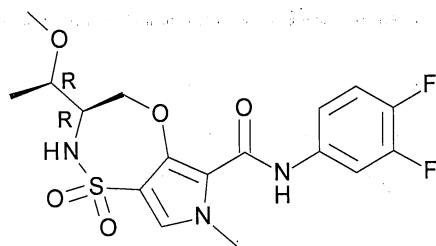
Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (250 mg) và (2S)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (153 mg, 0,93 mmol) được hòa tan trong pyridin (2 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra etyl 3-flo-1-metyl-4-[[1-(1S)-2,2,2-triflo-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (254 mg).

Etyl 3-flo-1-metyl-4-[[1-(1S)-2,2,2-triflo-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (254 mg) và 3,4-difloanilin (0,071 mL, 0,7 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (2,8 mL, 1 M trong THF, 2,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bảo

hòa, chứa nước, 50 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc:EtOH 3:1 tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (198 mg). Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 446 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 445,1.

N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (198 mg) và xesi florua (173 mg, 1,14 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL) và được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 61 dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 4,29 (dd, *J*=12,7, 9,4 Hz, 1 H), 4,49 - 4,62 (m, 1 H), 4,91 (dd, *J*=13,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,86 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,75 (br s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,99 phút. m/z : 426 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 425,1.

Hợp chất 62: (3*R*)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-[(1*R*)-1-metoxetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrulo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (250 mg), O-metyl-L-threonin (119 mg, 0,89 mmol) và bazơ Hunig (0,46 mL, 2,68 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit và gradien từ heptan đến EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,1 được áp dụng tạo ra axit (2*S*,3*R*)-2-[(5-etoxy-carbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl)sulfonylamino]-3-metoxi-butanoic dưới dạng bột màu trắng nhạt (310 mg).

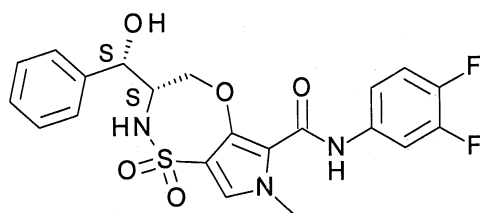
Axit (2*S*,3*R*)-2-[(5-etoxy-carbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl)sulfonylamino]-3-metoxi-butanoic (310 mg) và 3,4-difloanilin (86 μ L, 0,85 mmol) được hòa tan trong

THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (4,23 mL, 1 M trong THF, 4,23 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 50 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,1 tạo ra axit (2S,3R)-2-[[5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl]sulfonylamino]-3-metoxi-butanoic dưới dạng bột màu trắng nhạt (324 mg).

Axit (2S,3R)-2-[[5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl]sulfonylamino]-3-metoxi-butanoic được hòa tan trong THF (10 mL) và dung dịch lithi nhôm hydrua (1,44 mL, 1 M trong THF, 1,44 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Natri sulfat decahydrat (348 mg, 1,08 mmol) được bổ sung sau đó là Na_2SO_4 . Hỗn hợp phản ứng được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng gradien heptan đến EtOAc:EtOH 3:1 tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[[(1R,2R)-1-(hydroxymetyl)-2-metoxi-propyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (50 mg).

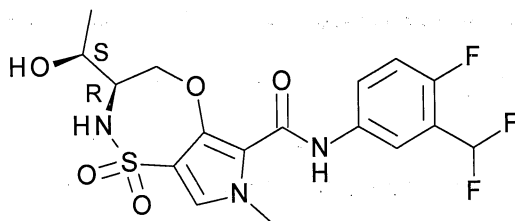
N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[[(1R,2R)-1-(hydroxymetyl)-2-metoxi-propyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (50 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL). Xesi florua (70 mg, 0,46 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit và gradien từ heptan đến EtOAc được áp dụng tạo ra hợp chất 62 (23,9 mg) dưới dạng bột màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,77 (br dd, $J=7,9, 3,3$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (dd, $J=12,5, 9,0$ Hz, 1 H), 4,70 (dd, $J=12,7, 1,2$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,3, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,99 phút. m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 415,1.

Hợp chất 63: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-[(S)-hydroxy(phenyl)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 63 (32,7 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng (1S,2S)-(+)-2-amino-1-phenyl-1,3-propandirol thay vì DL-alaninol. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong DMF và hợp chất 63 được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 3,85 - 3,96 (m, 1 H), 4,01 (dd, J=12,4, 9,1 Hz, 1 H), 4,72 (br d, J=11,9 Hz, 1 H), 4,86 (t, J=4,3 Hz, 1 H), 5,67 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,31 - 7,48 (m, 8 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,98 phút. m/z : 462 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 463,1.

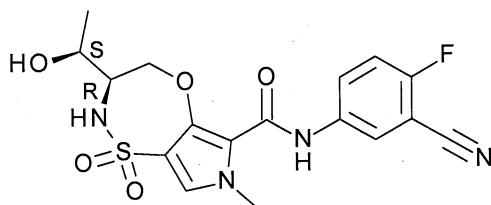
Hợp chất 64: (3R)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 64 (124,8 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 35, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin và gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,05 (br s, 1 H), 7,21 (t, J=54,4 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=9,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,61 (br s, 1 H), 7,82 (dt, J=8,1, 4,1 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3,

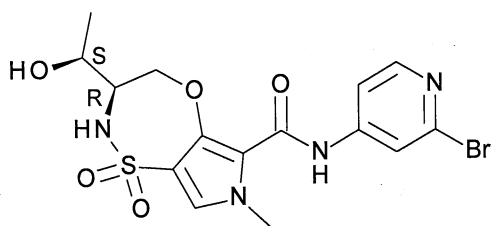
2,5 Hz, 1 H), 9,41 - 9,51 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,87 phút. m/z : 432 (M-H)⁻
 Khối lượng chính xác: 433,1.

Hợp chất 65: (3R)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



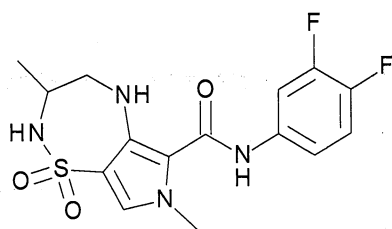
Hợp chất 65 (29,2 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 64, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 3-(diflometyl)-4-flo-anilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,41 (br t, J=8,0 Hz, 1 H), 3,61 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,9, 9,1 Hz, 1 H), 4,88 - 4,96 (m, 1 H), 5,06 (br s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,51 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,64 (br s, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,81 phút. m/z : 407 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 408,1.

Hợp chất 66: (3R)-N-(2-bromo-4-pyridyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 66 (82,9 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 64, sử dụng 4-amino-2-bromopyridin thay vì 3-(diflometyl)-4-flo-anilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 5,07 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,72 (dd, J=5,6, 1,9 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,75 phút. m/z : 443 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 444,0.

Hợp chất 67: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrol[3,4-*f*][1,2,5]thiadiazepine-6-carboxamit.



Axit carbamic, este *n*-(2-aminopropyl)-, 1,1-dimetyletyl (850 mg, 4,64 mmol) được hòa tan trong DCM (20 mL). Bazơ Hunig (1,92 mL, 11,1 mmol) được bổ sung và sau đó Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1 g) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan trên 15 thể tích cột. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra etyl 4-[[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,3 g) dưới dạng bột màu trắng.

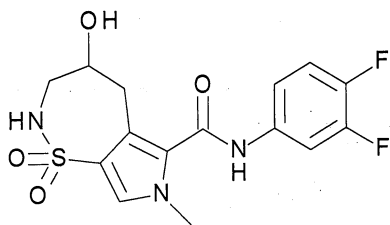
Etyl 4-[[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,3 g) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 mL). HCl (8 mL, 4 M trong dioxan, 31,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm đã kết tủa được lọc và được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra etyl 4-[(2-amino-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat hydroclorua (1 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,50 phút. *m/z* : 208 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 307,1.

Etyl 4-[(2-amino-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat hydroclorua (539 mg) và 3,4-difloanilin (0,19 mL, 1,88 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (7,8 mL, (1M trong THF), 7,8 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 15 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 2-MeTHF và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO₄), được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột trong DIPE, được lọc và được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra 4-[(2-amino-1-

metyl-etyl)sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (500 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Lọ vi sóng được nạp 4-[(2-amino-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (200 mg), nước (15 mL) và 1,4-dioxan (3 mL). Lọ được đậy nắp và hỗn hợp được chiếu xạ ở nhiệt độ 150°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng HCl (chứa nước, 1M). Hỗn hợp được chiết bằng DCM và pha hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 67 (16 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 2,80 (dd, *J*=14,1, 8,5 Hz, 1 H), 3,39 (dd, *J*=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 5,45 (br s, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,78 (ddd, *J*=13,4, 7,4, 2,2 Hz, 1 H), 10,45 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. *m/z* : 369 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 370,1.

Hợp chất 68: *N*-(3,4-diflophenyl)-4-hydroxy-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



1-penten-4-yn (6,2 g) và etyl isoxyanoaxetat (35,3 g, 297 mmol) đã hòa tan trong dioxan (100 mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa bạc cacbonat (3,88 g, 14,1 mmol) trong dioxan (200 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 90°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan trên 10 thể tích cột tạo ra etyl 3-allyl-1H-pyrol-2-carboxylat (15,7 g) dưới dạng dầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 3,48 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 4,22 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,93 - 4,98 (m, 1 H), 4,98 - 5,06 (m, 1 H), 5,93 (ddt, *J*=16,9, 10,1, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 6,01 (t, *J*=2,4 Hz, 1 H), 6,88 (t, *J*=2,9 Hz,

1 H), 11,51 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,83 phút. m/z : 180 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 179,1.

Etyl 3-allyl-1H-pyrol-2-carboxylat (15,7 g) và metyl iodua (14,3 g, 100 mmol) được hòa tan trong DMF (150 mL) và được khuấy trong bể nước đá. NaH (4,37 g, thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 109 mmol) được bổ sung từng phần trong 10 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ. Lượng khác của NaH (2,27 g, thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 56,8 mmol) được bổ sung từng phần sau đó là metyl iodua (7,19 g, 50,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng ethanol (10mL) và được pha loãng với nước (500 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 X 200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan trên 10 thể tích cột tạo ra etyl 3-allyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (13,2 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,45 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,93 - 5,04 (m, 2 H), 5,86 - 5,97 (m, 2 H), 6,97 (d, J=2,4 Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,07 phút. m/z : 194 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 193,1.

Osmi tetroxit (2,43 g, 2,5 % trong t-butanol, 0,239 mmol) được bổ sung vào etyl 3-allyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1156 mg, 5,982 mmol) trong ACN (50 mL) và được khuấy 10 phút. Nước (10 mL) được bổ sung sau đó là benzyloxycarbonylamino 4-clobenzoat (1,83 g, 5,98 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ và sau đó được làm dừng bằng K₂S₂O₅ (chứa nước, bão hòa, 10mL), được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 X 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan trên 10 thể tích cột tạo ra etyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,25 g) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,67 (dd, J=14,0, 7,2 Hz, 1 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,19 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,57 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 6,01 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,06 (br t, J=5,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 5 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z : 361 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 360,1.

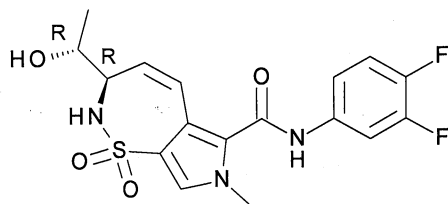
Etyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (920 mg) được hòa tan trong EtOH (100 mL). Trong môi trường khí nito Pd/C (10%) (100 mg, 0,094 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được etyl 3-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (549 mg) dưới dạng dầu. Phương pháp D; Rt: 1,00 phút. m/z : 227 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 226,1.

Axit closulfonic (2,06 g, 17,7 mmol) đã được hòa tan trong diclometan (10 mL) được bổ sung vào etyl 3-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500 mg) trong DCM (25 mL) trong bể nước đá và được khuấy trong 1 giờ. ACN (150 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ. Na₂CO₃ (2,58 g, 24,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ. Na₂CO₃ (2,58 g, 24,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. 5g Na₂CO₃ được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua tuần. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong DMF (5mL), được lọc và được cho như vậy qua sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan trên 10 thẻ tích cột tạo ra etyl 4-hydroxy-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (51 mg) dưới dạng nhựa trong suốt.

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,4 mL, 1 M trong THF, 1,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-hydroxy-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (51 mg) và 3,4-difloanilin (40 mg, 0,31 mmol) trong THF (10 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 25 mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (5mL), nước được bổ sung cho đến khi sản phẩm kết tinh. Hợp chất 68 (15,5 mg) được lọc dưới dạng tinh thể màu be và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,92 - 3,09 (m, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,49 - 3,59 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 5,06 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,34 (br t, J=6,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 3 H), 7,82 - 7,90 (m, 1

H), 10,48 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z : 372 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 371,1; MP: 229,0 °C.

Hợp chất 69: (3R)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-[(1R)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit.



Bổ sung 2-metoxypopen (8,22 mL, 85,7 mmol) và axit camphorsulfonic (100 mg, 0,43 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ vào dung dịch chứa *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-threonin metyl este (10 g, 42,9 mmol) trong CH₂Cl₂ (100 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng Et₃N (5 mL) và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Tinh chế phân cận thông qua sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 15% EtOAc trong heptan) thu được O3-*tert*-butyl O4-metyl (4*S*,5*R*)-2,2,5-trimetyloxazolidin-3,4-dicarboxylat (10,5 g) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25 - 1,54 (m, 18 H), 3,66 - 3,72 (m, 3 H), 3,86 - 3,91 (m, 1 H), 4,06 - 4,13 (m, 1 H) (rotame).

Bổ sung KOtBu (8,39 g, 74,8 mmol) trong một phần vào dung dịch được khuấy chứa metyltriphenylphosphoni bromua (27,4 g, 76,7 mmol) trong THF (77 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong một giờ nữa ở cùng nhiệt độ trước khi sử dụng. Bổ sung DIBAL-H (1 M trong hexan, 77 mL) từng giọt trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ vào dung dịch được khuấy chứa O3-*tert*-butyl O4-metyl (4*S*,5*R*)-2,2,5-trimetyloxazolidin-3,4-dicarboxylat (10,5 g, 38,42 mmol) trong CH₂Cl₂ (125 mL). Sau 2 giờ nữa ở cùng nhiệt độ, huyền phù ylit THF được bổ sung từng giọt trong 40 phút. Sau 15 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và sau 3 giờ nữa ở cùng nhiệt độ, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 50°C. Sau 14 giờ nữa ở cùng nhiệt độ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (50 mL), sau đó là HCl trong nước (chứa nước, 1 M, 150 mL), và các lớp được phân tách. Phần cận chứa nước được chiết bằng EtOAc (4 X 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 X 250 mL), được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cận thu

được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (1 đến 23% EtOAc trong heptan) trên silica gel để tạo ra *tert*-butyl (4R,5R)-2,2,5-trimetyl-4-vinyl-oxazolidin-3-carboxylat (4,5 g). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,28 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 9 H), 1,49 - 1,53 (m, 3 H), 1,57 - 1,63 (m, 3 H), 3,72 (br s, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 5,08 - 5,29 (m, 2 H), 5,44 - 5,92 (m, 1 H).

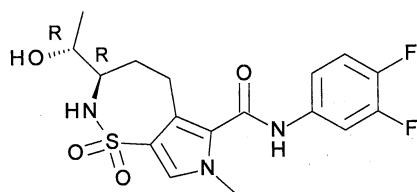
Tert-butyl (4R,5R)-2,2,5-trimetyl-4-vinyl-oxazolidin-3-carboxylat (4,5 g) được hòa tan trong dietyl ete (150 mL) và HCl (47 mL, 4 M trong dioxan, 186 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được cô đến khô. Phần cặn được nghiền thành bột trong dietyl ete và được cô đến khô. Bổ sung dung dịch đã được trộn trước chứa 4,7 mL H_2O trong 47 mL HCl 4 M trong dioxan đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C sử dụng bể nước đá/nước vào phần cặn này và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với toluen (50 mL) và được cô đến khô dưới áp suất giảm. Phần cặn sau đó được đồng sôi với toluen (3 X 50 mL) để loại bỏ tất cả các vết nước để thu được (2R,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol hydroclorua (3,35 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H), 3,32 - 3,48 (m, 1 H), 3,62 - 3,78 (m, 1 H), 5,22 - 5,50 (m, 2 H), 5,80 (ddd, $J=17,3, 10,5, 7,9$ Hz, 1 H), 8,16 (br s, 3 H).

Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,12 g) được hòa tan trong DCM (200 mL) và (2R,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol (3,35 g, 32,1 mmol) và bazơ Hunig (13,9 mL, 80,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 40 mL). Các lớp được phân tách và các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô để thu được phần cặn màu nâu mà được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100 %) để thu được metyl 3-bromo-4 [[(1R)-1-[(1R)-1-hydroxyetyl]alyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,60 g) dưới dạng bột màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,57 - 4,77 (m, 1 H), 4,97 - 5,10 (m, 2 H), 5,71 (ddd, $J=17,3, 10,5, 5,7$ Hz, 1 H), 7,35 (br s, 1 H), 7,70 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,70 phút. m/z : 379 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 380,0.

Bổ sung bazơ Hunig (0,3 mL, 1,73 mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (0,16 g, 0,31 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3-bromo-4-[[[(1R)-1-[(1R)-1-hydroxyetyl]etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (600 mg) trong DMA (5 mL) đã được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng trong 5 phút ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metanol (60 mL) và được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30x250mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra methyl (3R)-3-[(1R)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (160 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 3,73 - 3,87 (m, 6 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 4,09 (br s, 1 H) 4,94 (br d, J=4,0 Hz, 1 H) 5,93 (dd, J=12,8, 2,6 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=12,9, 2,8 Hz, 1 H) 7,31 (br s, 1 H) 7,69 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,60 phút. m/z : 299 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 300,1.

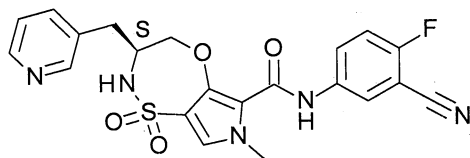
Metyl (3R)-3-[(1R)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (160 mg) và 3,4-difloanilin (76 mg, 0,59 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (2,4 mL, 1 M trong THF, 2,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. 3,4-difloanilin (21 mg, 0,16 mmol) được bổ sung sau đó là lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 mL, 1 M trong THF, 1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel hai lần (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100 %) và sau đó bằng HPLC điều chế (Hypersyl C18 BDS-3 μ m, 100 x 4,6 mm) Pha động (NH₄HCO₃ 0,2% trong nước, ACN) để tạo ra hợp chất 69 (68 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 4,11 (br s, 1 H), 4,92 (br s, 1 H), 5,81 (dd, J=12,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,22 (br s, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 10,74 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,79 phút. m/z : 396 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 397,1.

Hợp chất 70: (3R)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-[(1R)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit.



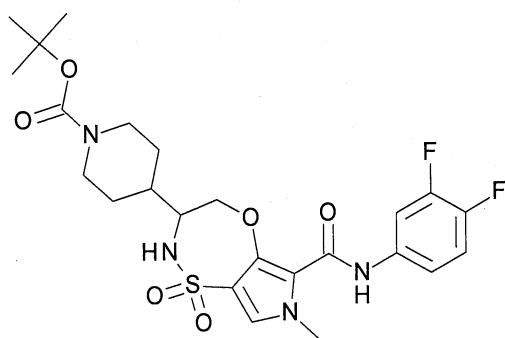
Hợp chất 69 (32 mg) được hòa tan trong MeOH (40 mL). Trong môi trường khí nitơ Pd/C (10%) (24 mg, 0,022 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được phần cặn màu trắng, phần cặn này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%) để tạo ra hợp chất 70 (23 mg) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,44 (q, $J=12,1$ Hz, 1 H), 1,90 (br dd, $J=14,1$, 6,6 Hz, 1 H), 2,78 (br t, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,02 (br dd, $J=15,3$, 5,4 Hz, 1 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 4 H), 4,61 (br d, $J=3,7$ Hz, 1 H), 6,69 (br d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 3 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,48 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,79 phút. m/z : 398 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 399,1

Hợp chất 71: (3S)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridyl-metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 71 (11,2 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 38, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 2,88 (dd, $J=14,1$, 4,8 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,86 - 3,98 (m, 1 H) 4,03 (dd, $J=12,7$, 9,1 Hz, 1 H) 4,67 (br d, $J=12,3$ Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J=7,7$, 4,8 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,68 - 7,81 (m, 2 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,18 (dd, $J=5,7$, 2,6 Hz, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 2 H) 9,55 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 456 (M+H) $^+$ Khối lượng chính xác: 455,1.

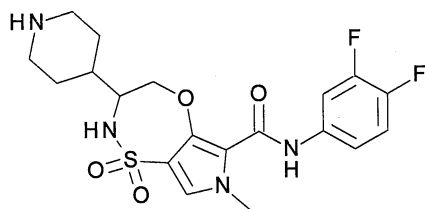
Hợp chất 72: *tert*-butyl 4-[6-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-3-yl]piperidin-1-carboxylat.



Bổ sung từng giọt lithi nhôm hydrua (3,56 mL, 1 M trong THF, 3,562 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa *tert*-butyl 4-(1-amino-2-methoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-carboxylat (1 g) trong THF (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 3 giờ và hỗn hợp được để tăng đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Natri sulfat decahydrat (1,72 g, 5,34 mmol) được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Na_2SO_4 được bổ sung và hỗn hợp được lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% MeOH/ NH_3 (90/10) trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 4-(1-amino-2-hydroxy-ethyl)piperidin-1-carboxylat (513 mg) dưới dạng dầu.

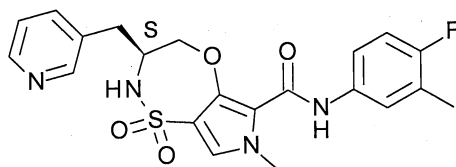
Hợp chất 72 (127 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng *tert*-butyl 4-(1-amino-2-hydroxy-ethyl)piperidin-1-carboxylat thay vì DL-alaninol và gia nhiệt 6 giờ ở nhiệt độ 110°C thay vì 2 giờ ở nhiệt độ 140°C . ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,71 (br t, $J=12,7$ Hz, 3 H), 2,67 (br s, 2 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,90 - 4,05 (m, 2 H), 3,96 - 4,01 (m, 1 H), 4,71 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,62 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,85 (ddd, $J=13,2, 7,4, 2,4$ Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z : 539 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 540,2.

Hợp chất 73: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(4-piperidyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



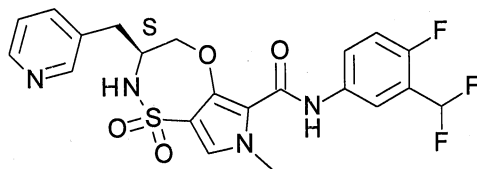
Hợp chất 72 (119 mg) được tạo huyền phù trong DCM (5 mL). TFA (0,25 mL, 3,30 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Các phân đoạn sản phẩm được thu gom để tạo ra hợp chất 73 (21 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 - 1,25 (m, 2 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,75 (s, 1 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 3 H), 3,95 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J=12,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 - 7,57 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,34 - 9,48 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,72 phút. m/z : 441 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 440,1.

Hợp chất 74: (3S)-N-(4-fluorophenyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid.



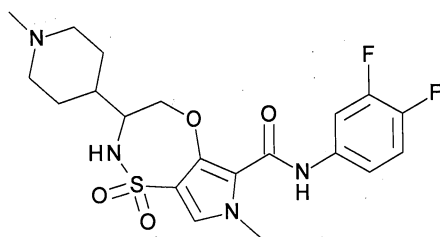
Hợp chất 74 (29 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 38, sử dụng 4-flo-3-metylanilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 2,66 - 2,75 (m, 1 H), 2,85 - 2,92 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,93 (br s, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 4,67 (dd, $J=12,5, 2,0$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,7, 5,1$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,49 (br d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 8,46 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 444,1.

Hợp chất 75: (3S)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Hợp chất 75 (5 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 38, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 - 2,76 (m, 1 H), 2,87 (br dd, $J=14,3, 4,8$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (br s, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 4,65 (dd, $J=12,8, 2,2$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J=48,0$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,70 - 7,83 (m, 3 H), 8,02 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 8,46 (dd, $J=4,8, 1,5$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 481 ($M+H$) $^+$ Khối lượng chính xác: 480,1.

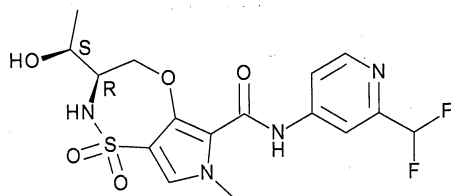
Hợp chất 76: N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-3-(1-metyl-4-piperidyl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 73 (109 mg) được hòa tan trong MeOH (1 mL) và DCE (2 mL). Hỗn hợp được làm lạnh trên bề nước đá và formaldehyt (22 μL , 1,09 g/mL, 0,297 mmol) được bổ sung sau đó là natri xyanoborohydrua (33 mg, 0,50 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa NaOH (chứa nước, 1M) và Me-THF. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO_4), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% DCM/dung dịch NH_3 trong MeOH (90/10) trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không. Sản phẩm được kết tinh từ nước:MeOH để tạo ra hợp chất 76 (51 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 - 1,47 (m, 3 H), 1,64 - 1,83

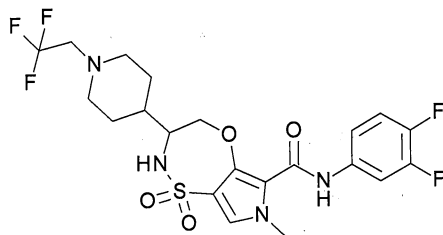
(m, 4 H), 2,09 - 2,16 (m, 3 H), 2,71 - 2,84 (m, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (dd, $J=12,9$, 9,1 Hz, 1 H), 4,73 (dd, $J=13,0$, 2,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,53 (m, 3 H), 7,58 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,2$, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,38 - 9,43 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,75 phút. m/z : 455 ($M+H$)⁺ Khối lượng chính xác: 454,1.

Hợp chất 77: (3R)-*N*-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 77 (72,7 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 64, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3-(diflometyl)-4-flo-anilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 2,12 (s, 1 H), 3,85 (tdd, $J=9,2$, 9,2, 4,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,19 (quin, $J=6,1$ Hz, 1 H), 4,35 (dd, $J=13,0$, 8,8 Hz, 1 H), 4,90 (dd, $J=13,0$, 2,4 Hz, 1 H), 5,18 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 6,62 (t, $J=55,5$ Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,71 - 7,73 (m, 1 H), 7,74 - 7,75 (m, 1 H), 8,53 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,71 phút. m/z : 415 ($M-H$)⁻ Khối lượng chính xác: 416,1.

Hợp chất 78: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)-4-piperidyl]-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit

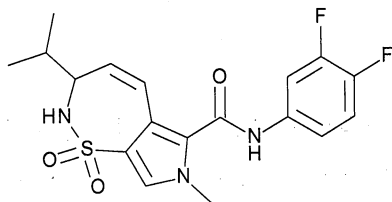


Lọ vi sóng được nạp hợp chất 73 (50 mg, 0,11 mmol), 2,2,2-trifloetyl triclometansulfonat (34 mg, 0,11 mmol), K₂CO₃ (19 mg, 0,14 mmol) trong axeton (1 mL). Lọ được đậy nắp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân

không. Sản phẩm được nghiền thành bột trong DIPE, được lọc và được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất 78 (38 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 1 H), 1,64 - 1,76 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,59 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 9,38 - 9,43 (m, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,06 phút. m/z : 521 ($M+H$) $^+$ Khối lượng chính xác: 522,1.

Hợp chất 79: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-pyrulo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



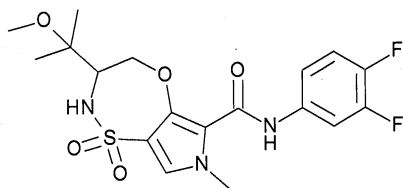
Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2 g, 6,32 mmol) được hòa tan trong DCM (100 mL). Bổ sung bazơ Hunig (4,36 mL, 25,3 mmol) vào dung dịch này. Bổ sung 4-metyl-1-penten-3-amin (1,71 g, 12,6 mmol) trong DCM (100 mL) vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm và được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra metyl 3-bromo-4-(1-isopropylalylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,88 g) dưới dạng bột màu be mà được sử dụng như vậy. Phương pháp B; Rt: 0,98 phút. m/z : 379 ($M+H$) $^+$ Khối lượng chính xác: 378,0.

Metyl 3-bromo-4-(1-isopropylalylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,70 g, 4,48 mmol) và TEA (0,62 mL, 0,73 g/mL, 4,48 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy và được sục nitơ trong 5 phút. Sau đó bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (458 mg, 0,90 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy và sục trong 5 phút nữa. Hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng đến 100°C trong 75 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua đệm dicalit và được rửa bằng 150 mL EtOAc. Sau đó, phần dịch lọc được cô trong chân không và

được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra hỗn hợp chứa 2 chất đồng phân. Hỗn hợp này được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra metyl 3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (203 mg). Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z: 299 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 298,1.

Hỗn hợp chứa metyl 3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (101 mg, 0,34 mmol) và 3,4-difloanilin (49 mg, 0,37 mmol) trong THF (5 mL) được xử lý bằng LiHMDS (0,64 mL, 1,06 M trong THF, 0,68 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa trong nước, 5 mL). Sau đó nước muối (5 mL) được bổ sung và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng cách sử dụng EtOAc (2 X 10 mL). Các chất chiết kết hợp được cô trong chân không và phần thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và phần cần thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 79 dưới dạng chất rắn màu trắng sáng (60,3 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,51 (m, 3 H) 1,51 - 1,56 (m, 3 H) 3,20 - 3,24 (m, 1 H) 3,20 - 3,24 (m, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 4,53 - 4,63 (m, 1 H) 6,21 (dd, *J*=12,32, 2,86 Hz, 1 H) 6,49 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J*=12,32, 2,64 Hz, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,43 (ddd, *J*=12,87, 7,37, 2,64 Hz, 1 H) 10,23 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,90 phút. m/z: 396 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 395,1. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 79a và 79b. Phương pháp E; Rt : 79a:1,22 phút, 79b: 2,09 phút.

Hợp chất 80: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(1-metoxi-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (250 mg, 0,89 mmol), axit 2-amino-3-metoxi-3-metylbutanoic (131 mg, 0,89 mmol) và bazơ Hunig (0,46 mL, 0,75 g/mL, 2,68 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit và gradien từ heptan đến EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,02 được áp dụng tạo ra axit 2-[(5-etoxycarbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl)sulfonylamino]-3-metoxi-3-metyl-butanoic (143 mg).

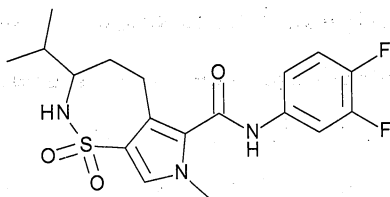
Axit 2-[(5-etoxycarbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl)sulfonylamino]-3-metoxi-3-metyl-butanoic (143 mg, 0,38 mmol) và 3,4-difloanilin (38 μ L, 1,29 g/mL, 0,38 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,88 mL, 1 M trong THF, 1,88 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,02 tạo ra axit 2-[[5-[(3,4-diflophenyl)-carbamoyl]-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl)sulfonylamino]-3-metoxi-3-metyl-butanoic (123 mg).

Axit 2-[[5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-4-flo-1-metyl-pyrol-3-yl)sulfonylamino]-3-metoxi-3-metyl-butanoic (123 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và LAH (0,27 mL, 1 M trong THF, 0,27 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LAH (0,27 mL, 1 M trong THF, 0,27 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng natri sulfat decahydrat (128 mg, 0,4 mmol) sau đó là bổ sung Na_2SO_4 . Sau khi lọc và làm bay hơi, thu được phần cặn dạng dầu, phần cặn này được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc:EtOH 3:1

tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-metoxi-2-metyl-propyl]-sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (17 mg).

N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-metoxi-2-metyl-propyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (17 mg, 0,038 mmol) và xesi florua (23 mg, 0,15 mmol) được phân phối trong DMF (5 mL) và được gia nhiệt đến 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 80 (6,3 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 - 1,43 (m, 6 H), 3,19 (s, 3 H), 3,85 (br s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,04 (dd, *J*=12,8, 8,8 Hz, 1 H), 4,82 - 4,93 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,04 phút. *m/z*: 428 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 429,1.

Hợp chất 81: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrololo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit

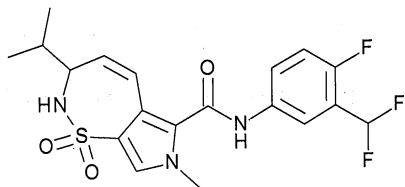


Bình hydro hóa được súc rửa bằng nitơ và sau đó được nạp Pd/C (10%) (10 mg, 0,0094 mmol). Bổ sung trong điều kiện nitơ hợp chất 79 (50 mg, 0,13 mmol) trong MeOH (30 mL) vào hỗn hợp này. Huyền phù thu được sau đó được khuấy trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó, hỗn hợp được lọc trên đệm dicalit trong dòng khí nitơ không đổi và đệm này được rửa bằng MeOH (50 mL). Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 55°C tạo ra hợp chất 81 (36 mg) dưới dạng bột màu trắng sáng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (d, *J*=3,74 Hz, 3 H) 0,90 (d, *J*=3,52 Hz, 3 H) 1,31 - 1,48 (m, 1 H) 1,68 (dq, *J*=12,90, 6,56 Hz, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,72 - 2,86 (m, 1 H) 2,94 - 3,07 (m, 1 H) 3,18 - 3,29 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 6,90

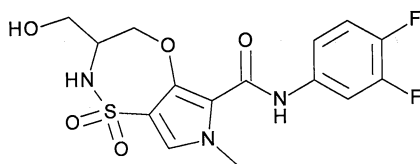
(d, $J=10,12$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 3 H) 7,78 - 7,92 (m, 1 H) 10,48 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,03 phút. m/z : 396 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 397,1.

Hợp chất 82: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrololo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



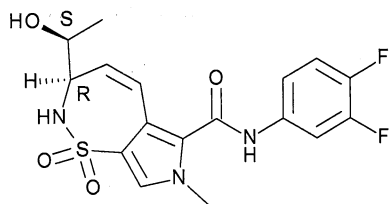
Hợp chất 82 (70,9 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 79, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 0,98 (d, $J=6,60$ Hz, 3 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 5,70 (dd, $J=12,43$, 2,75 Hz, 1 H) 6,57 (dd, $J=12,43$, 2,75 Hz, 1 H) 7,06 - 7,43 (m, 3 H) 7,58 (s, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 8,06 (dd, $J=6,27$, 2,53 Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,02 phút. m/z : 426 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 427,1.

Hợp chất 83: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 83 (216 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 2-amino-1,3-propandirol thay vì DL-alaninol. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong DMF và hợp chất 83 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc:EtOH 3:1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 3,56 (dt, $J=10,8$, 5,2 Hz, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,8$, 8,8 Hz, 1 H), 4,74 (dd, $J=12,7$, 1,9 Hz, 1 H), 5,10 (dd, $J=6,5$, 5,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,61 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,6 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,81 phút. m/z : 386 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 387,1.

Hợp chất 84: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



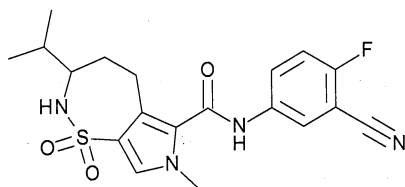
Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (10,8 g, 34,1 mmol) được hòa tan trong ACN (200 mL) và (2S,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol hydroclorua (4,99 g, 36,2 mmol) và bazơ Hunig (14,7 mL, 0,75 g/mL, 85,3 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100 %) để thu được metyl 3-bromo-4-[[[(1R)-1-[(1S)-1-hydroxyetyl]alyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (11,4 g) dưới dạng bột màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,62 (br d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 4,91 - 4,95 (m, 1 H), 4,97 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H), 5,63 - 5,74 (m, 1 H), 7,33 (br s, 1 H), 7,69 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,68 phút. m/z : 379 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 380,0.

Bổ sung bazơ Hunig (0,55 mL, 0,75 g/mL, 3,17 mmol) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (147 mg, 0,29 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-bromo-4-[[[(1R)-1-[(1S)-1-hydroxyetyl]alyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,10 g, 2,89 mmol) trong DMF (5 mL) đã được sục nito. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng trong 10 phút ở nhiệt độ 130°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra metyl (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (380 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 3,76 - 3,88 (m, 7 H), 4,98 (br d, $J=3,7$ Hz, 1 H), 6,07 (dd, $J=12,9$, 2,8 Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=12,8$, 2,6 Hz, 1 H), 7,49 (br s, 1 H), 7,69 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,59 phút. m/z : 299 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 300,1 và metyl 3-axetyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) ppm 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,77 - 2,87 (m, 1 H), 3,58 (br dd, $J=15,7$, 7,7 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,19 (br t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,68 (br d, $J=9,3$ Hz, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,67 phút. m/z : 299 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 300,1

Metyl (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (95 mg, 0,32 mmol) và 3,4-difloanilin (53 mg, 0,41 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (2 mL, 1 M trong THF, 2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng sau 1 giờ bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 4 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 50x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Sản phẩm thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100 %) để thu được hợp chất 84 (62 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 4,97 (br d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 5,96 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,73 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,78 phút. m/z : 396 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 397,1.

Hợp chất 85: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Metyl 3-bromo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,44 g, 11,1 mmol), tert-butyl *N*-(1-isopropylalyl)carbammat (2,65 g, 13,3 mmol) và TEA (3 mL, 0,73 g/mL, 22,2 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy và được sục nitơ trong 5 phút. Sau đó, bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (1,13 g, 2,22 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy và sục trong 5 phút nữa. Hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng đến 100°C trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được

lọc qua đệm dicalit và được rửa bằng EtOAc (150 mL). Sau đó phần dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra methyl 3-[(E)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-pent-1-enyl]-1-methyl-pyrol-2-carboxylat (3,31 g) dưới dạng dầu. Phương pháp B; Rt: 1,18 phút. m/z: 335 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 336,2.

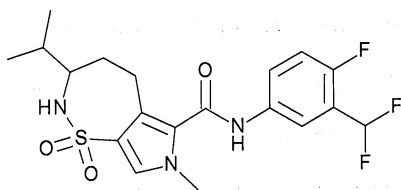
Bình hydro hóa được súc rửa bằng nitơ và sau đó được nạp Pd/C (10%) (733 mg, 0,69 mmol). Bỏ sung dưới điều kiện nitơ methyl 3-[(E)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-pent-1-enyl]-1-methyl-pyrol-2-carboxylat (2,20 g, 6,54 mmol) trong MeOH (35 mL) vào bình này. Huyền phù thu được sau đó được khuấy trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó, hỗn hợp được lọc trên đệm dicalit trong dòng khí nitơ không đổi và đệm này được rửa bằng MeOH (150 mL). Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không tạo ra methyl 3-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-pentyl]-1-methyl-pyrol-2-carboxylat (2,16 g) dưới dạng bột màu trắng sáng.

Methyl 3-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-pentyl]-1-methyl-pyrol-2-carboxylat (250 mg, 0,74 mmol) trong DCM (10 mL) được xử lý bằng axit closulfonic (246 µL, 1,75 g/mL, 3,69 mmol) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, nó được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp được bổ sung từng giọt vào nước đá (20 mL) và dung dịch này được chiết bằng 2-MeTHF (2 X 20 mL). Các chất chiết kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không tạo ra methyl 3-isopropyl-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (80mg).

Methyl 3-isopropyl-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (80 mg, 0,27 mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (36 mg, 0,27 mmol) trong THF khô (5 mL) được xử lý bằng lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,3 mL, 1 M trong THF, 1,3 mmol) và dung dịch này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL). Sau đó, nước muối (5 mL) được bổ sung và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng

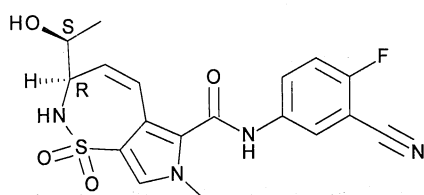
cách sử dụng EtOAc (2 X 20 mL). Các chất chiết kết hợp được cô trong chân không và phần thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và phần cần thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 85 (17 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sáng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (d, J=3,30 Hz, 3 H) 0,90 (d, J=3,08 Hz, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 1 H) 1,69 (dq, J=12,96, 6,54 Hz, 1 H) 1,79 - 1,93 (m, 1 H) 2,72 - 2,85 (m, 1 H) 2,98 - 3,11 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 6,91 (d, J=10,34 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,54 (t, J=9,13 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,24, 4,84, 2,64 Hz, 1 H) 8,18 (dd, J=5,83, 2,75 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,97 phút. m/z: 403 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 404,1.

Hợp chất 86: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-isopropyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



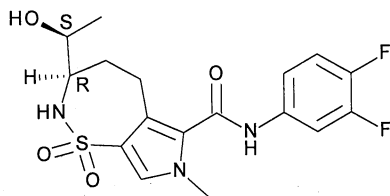
Hợp chất 86 (17 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 81, sử dụng hợp chất 82 thay vì hợp chất 79. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (d, J=3,30 Hz, 3 H) 0,90 (d, J=3,30 Hz, 3 H) 1,32 - 1,46 (m, 1 H) 1,69 (dq, J=13,04, 6,73 Hz, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,71 - 2,88 (m, 1 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 6,89 (d, J=10,34 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=54,36 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=9,46 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 - 8,08 (m, 1 H) 10,49 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,02 phút. m/z: 428 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 429,1.

Hợp chất 87: (3R)-*N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 87 (55 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 4,97 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 5,97 (dd, $J=12,5, 2,6$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H), 7,40 (br d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,98 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,85 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,74 phút. m/z : 403 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 404,1.

Hợp chất 88: (3R)-N-(3,4-difluorophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid

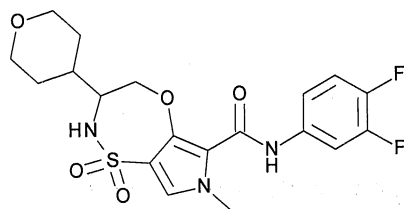


Methyl (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (200 mg, 0,67 mmol) được hòa tan trong MeOH (30 mL). Trong môi trường khí nitơ, Pd/C (10%) (71 mg, 0,067 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit và chất rắn được rửa bằng metanol (4 x 100 mL) và THF (4 x 100 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được methyl (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (180 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp B; Rt: 0,59 phút. m/z : 301 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 302,1.

Methyl (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (90 mg, 0,24 mmol) và 3,4-difluoranilin (40 mg, 0,31 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,6 mL, 1 M trong THF, 1,6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 4 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 50x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Sản phẩm thu

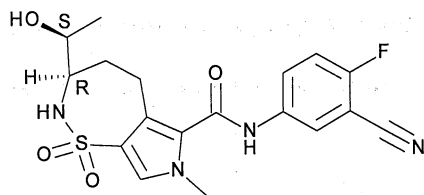
được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100 %) tạo ra hợp chất 88 (35 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 2,18 (br dd, $J=14,3$, 6,8 Hz, 1 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 3,02 (br dd, $J=14,9$, 6,5 Hz, 1 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 10,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,78 phút. m/z : 398 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 399,1.

Hợp chất 89: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-tetrahydropyran-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



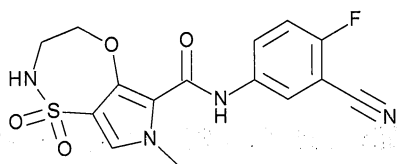
Hợp chất 89 (320 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 2-amino-2-(oxan-4-yl)ethan-1-ol hydroclorua thay vì DL-alaninol. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 90 phút ở nhiệt độ 110°C trong DMF và hợp chất 83 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,24 - 1,44 (m, 2 H), 1,60 - 1,79 (m, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 3,81 - 4,04 (m, 6 H), 4,72 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,62 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,86 (ddd, $J=13,2$, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,80 phút. m/z : 440 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 441,1. Hỗn hợp raxemic này được phân tách thành chất đồng phân đối ảnh 89a (101 mg) và 89b (75 mg) bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH $_2$). Phương pháp J; Rt : 89a: 1,39 phút, 89b: 2,96 phút.

Hợp chất 90: (3R)-*N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 90 (38 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 88, sử dụng 5-amino-2-fluor-benzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, $J=14,2, 6,9$ Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, $J=15,0, 6,4$ Hz, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 3,47 (sxt, $J=6,4$ Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=9,1, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,73 phút. m/z : 405 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 406,1.

Hợp chất 91: *N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid



Etyl 3-hydroxy-1-methyl-pyrrol-2-carboxylat (200 mg, 1,0 mmol) được hòa tan trong THF (8 mL) trong điều kiện nitơ và NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (64 mg, 1,61 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 10 phút trước khi 2-(tert-butoxycarbonylamino)etyl metansulfonat (361 mg, 1,51 mmol) được bổ sung. Dung dịch được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 80°C . Dung dịch được làm dừng bằng nước đá đã được pha loãng bằng EtOAc, được chiết hai lần bằng EtOAc, và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng rửa giải gradien (heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) để tạo ra etyl 3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)etoxy]-1-methyl-pyrrol-2-carboxylat (238 mg) dưới dạng dầu.

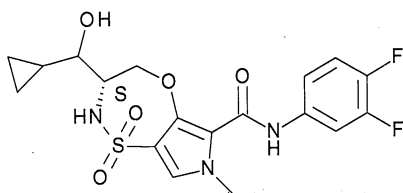
Etyl 3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)etoxy]-1-methyl-pyrrol-2-carboxylat (235 mg, 0,68 mmol) được hòa tan trong DCM (4 mL) và axit closulfonic (0,090 mL, 1,75 g/mL, 1,354 mmol) được bổ sung trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô trong chân không để tạo ra axit 4-(2-aminoetoxy)-5-etoxy-carbonyl-1-methyl-pyrrol-3-sulfonic (197 mg).

Axit 4-(2-aminoetoxy)-5-etoxy-carbonyl-1-methyl-pyrrol-3-sulfonic (197 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong DCM (4 mL) và SOCl_2 (0,218 mL, 1,64 g/mL, 2,999

mmol) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt trong 2 giờ ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch được đông làm bay hơi với toluen cho đến khô. Phần cặn được tái hòa tan trong MeOH và được làm dừng bằng NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước). Muối dư được lọc và phần cặn được cô trong chân không. Phần thô sau đó được tinh chế tiếp trên silic oxit sử dụng gradien DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10 để tạo ra etyl 7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxylat (85 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 3,62 - 3,70 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,28 - 4,36 (m, 4 H) 4,87 (br s, 1 H) 7,03 (s, 1 H).

Etyl 7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxylat (67 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong THF (4 mL) và 5-amino-2-flo-benzonitril (33 mg, 0,24 mmol) được bổ sung sau đó là lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,87 mL, 1 M trong THF, 0,87 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước) và các chất hữu cơ được loại bỏ trong chân không, được pha loãng bằng DCM, được tách riêng, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Phần thô sau đó được tinh chế thông qua HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 91 (15 mg). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 3,77 - 3,83 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,43 - 4,47 (m, 2 H), 4,72 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,72 (ddd, J=9,1, 4,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=5,4, 2,8 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,82 phút. m/z: 363 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 364,1.

Hợp chất 92: (3S)-3-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Bổ sung xyclopropylmagie bromua (4,83 mL, 1M trong THF, 4,83 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh chứa (S)-(-)-3-boc-2,2-dimetyloxazolidin-4-carboxaldehyt trong THF khô (20 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với nước (20 ml) và sau đó EtOAc được bổ sung (10 ml) để chiết sản phẩm (một số

NaCl được bổ sung để lấy toàn bộ THF ra khỏi lớp nước). Lớp nước được chiết một lần nữa với EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô và dầu thô được tinh chế trên silic oxit (từ 0% đến 40% EtOAc trong heptan). Tất cả các phân đoạn thô được thu gom và được làm bay hơi để thu được tert-butyl (4S)-4-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat (679 mg) dưới dạng dầu màu vàng trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,20 - 0,65 (m, 4 H), 0,75 - 0,99 (m, 1 H), 1,38 - 1,78 (m, 15 H), 2,98 - 3,57 (m, 2 H), 3,87 - 4,35 (m, 3 H).

HCl (2,35 mL, 4 M trong dioxan, 9,41 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4S)-4-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat (679 mg, 2,35 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra (2S)-2-amino-1-xyclopropyl-propan-1,3-diol hydroclorua (308 mg) mà được sử dụng như vậy.

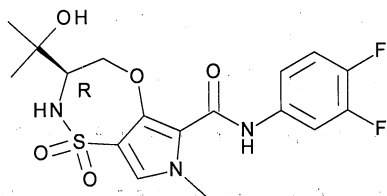
Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (667 mg, 2,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-2-amino-1-xyclopropyl-propan-1,3-diol hydroclorua (308,26 mg, 2,35 mmol) và bazơ Hunig (2,56 mL, 0,75 g/mL, 14,8 mmol) trong DCM (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một phần DCM được cô và hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp trên silic oxit (heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100) để thu được etyl 4-[[[(1S)-2-xyclopropyl-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (756 mg). Phương pháp B; Rt: 0,66 phút. m/z: 363 (M-H)⁺. Khối lượng chính xác: 364,1.

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (5,5 mL, 1 M trong THF, 5,5 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa etyl 4-[[[(1S)-2-xyclopropyl-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (400 mg, 1,1 mmol) và 3,4-difloanilin (0,13 mL, 1,29 g/mL, 1,32 mmol) trong THF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước và được pha loãng trong etyl axetat. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit

(heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100) để thu được 4-[[[(1S)-2-xyclopropyl-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (250 mg).

Xesi florua (272 mg, 1,79 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-[[[(1S)-2-xyclopropyl-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (200 mg, 0,45 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế trên silic oxit (heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100). Sản phẩm thu được được tinh chế thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH-*i*PrOH (50-50) + 0,4% *i*PrNH₂) để tạo ra hợp chất 92a (34 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,25 - 0,50 (m, 4 H), 0,98 - 1,10 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J*=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (dd, *J*=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,35 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,78 phút. *m/z*: 426 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 427,1, và 92b (11 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,17 - 0,47 (m, 4 H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 3,04 - 3,18 (m, 1 H), 3,82 (s, 4 H), 3,93 - 4,10 (m, 1 H), 4,74 (dd, *J*=12,7, 1,4 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 4 H), 7,86 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,35 - 9,48 (m, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,77 phút. *m/z*: 426 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 427,1 là 2 epime của hợp chất 92. Phương pháp P; Rt : 92a: 1,88 phút, 92b: 2,27 phút.

Hợp chất 93: (3R)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit

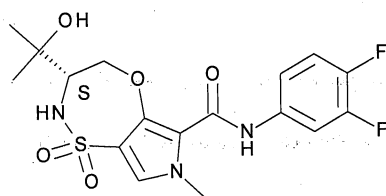


Metylmagie bromua (12,7 mL, 3 M, 38,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-3-*tert*-butyl 4-metyl 2,2-dimetyloxazolidin-3,4-dicarboxylat (3 g, 1,08 g/mL, 11,6 mmol) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ -20°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước) và được pha loãng trong EtOAc. Hai lớp

này được tách riêng và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit (heptan/EtOAc 100/0 đến 70/30 để thu được tert-butyl (4R)-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat (2,11 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

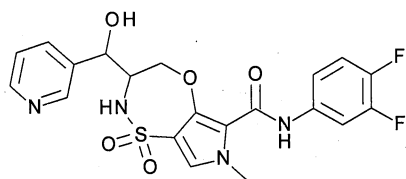
Hợp chất 93 (188 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 92, sử dụng tert-butyl (4R)-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat thay vì tert-butyl (4S)-4-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, $J=14,2, 6,9$ Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, $J=15,0, 6,4$ Hz, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 3,47 (sxt, $J=6,4$ Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=9,1, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,73 phút. m/z : 405 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 406,1.

Hợp chất 94: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 94 (300 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng (S)-(-)-3-tert-butoxycarbonyl-4-metoxycarbonyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin thay vì (R)-3-tert-butyl 4-metyl 2,2-dimetyloxazolidin-3,4-dicarboxylat. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92 (dd, $J=12,5, 9,0$ Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,96 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,54 (m, 4 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z : 414 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 415,1. MP: 234,1 $^{\circ}\text{C}$.

Hợp chất 95: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-[hydroxy(3-pyridyl)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Bổ sung 3-pyridincarboxaldehyt (4,66 mL, 1,14 g/mL, 48,6 mmol) và etyl isoxyanoaxetat (4,85 mL, 1,03 g/mL, 44,2 mmol) vào dung dịch chứa KOH (2,48 g, 44,2 mmol) trong EtOH (100 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ và sau đó được cô để tạo ra dầu. Dầu này được tái hòa tan trong HCl (37% trong H₂O, 50 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Chất kết tủa đã được tạo thành được lọc để tạo ra axit 2-amino-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanoic (8,3 g).

Trong bình dung tích 250 mL, axit 2-amino-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanoic (8,3 g, 32,5 mmol) được hòa tan trong MeOH khô (50 mL) và được làm lạnh xuống 5°C. SOCl₂ (11,8 mL, 1,64 g/mL, 163 mmol) được bổ sung từng giọt và sau khi bổ sung, phản ứng được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và được phân bố giữa DCM và NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô tạo ra metyl 2-amino-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanoat (8,76 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Metyl 2-amino-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanoat (8,76 g, 32,5 mmol), BOC-anhydrua (7,32 g, 32,5 mmol) và Et₃N (22,6 mL, 0,73 g/mL, 163 mmol) được hòa tan trong THF (150 mL) và được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tách riêng giữa nước và 2-MeTHF. Lớp hữu cơ được loại bỏ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan đến EtOAc:EtOH 3:1 tạo ra metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanoat (3,3 g). Phương pháp B; Rt: 0,65 phút. m/z: 295 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 296,1.

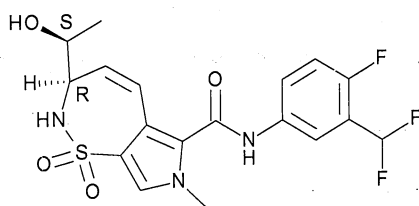
Metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanoat (3,3 g, 11,1 mmol) được phân phối trong dioxan (100 mL). LAH (12 mL, 1 M trong THF, 12 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng natri sulfat decahydrat (550 mg, 1,7 mmol) và sau

đó được làm khô bằng MgSO_4 . Chất rắn được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan đến EtOAc:EtOH 3:1 tạo ra tert-butyl *N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-2-(3-pyridyl)etyl]-carbammat (763 mg) dưới dạng bột màu trắng.

tert-butyl *N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-2-(3-pyridyl)etyl]carbammat (350 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL). TFA (300 μL , 1,49 g/mL, 3,91 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. TFA (300 μL , 1,49 g/mL, 3,91 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 40°C . Bazơ Hunig (2,25 mL, 0,75 g/mL, 13,04 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được sử dụng như vậy trong quy trình tổng hợp tiếp theo.

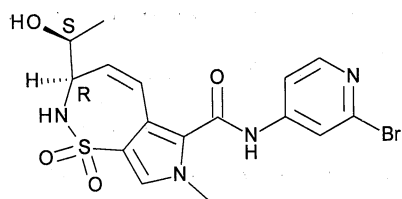
Hợp chất 95 (15,2 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 63, sử dụng hỗn hợp phản ứng đã được mô tả trước đây thay vì (1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-1-phenyl-1,3-propandi-ol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 3,97 (m, 1 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,82 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H), 5,91 (br s, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 4 H), 7,53 (br s, 1 H), 7,78 (dt, $J=7,7$, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 8,48 (dd, $J=4,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 463 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 464,1.

Hợp chất 96: (3*R*)-*N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-[(1*S*)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



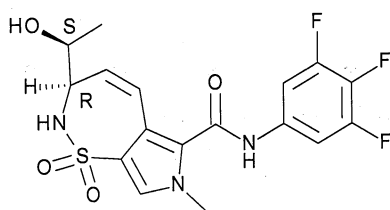
Hợp chất 96 (177 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,64 - 3,76 (m, 4 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,96 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 5,96 (dd, $J=12,5$, 2,9 Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,80 - 7,85 (m, 1 H), 8,07 (dd, $J=6,4$, 2,4 Hz, 1 H), 10,75 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,81 phút. m/z : 428 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 429,1. MP: $182,3^\circ\text{C}$.

Hợp chất 97: (3R)-N-(2-bromo-4-pyridyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



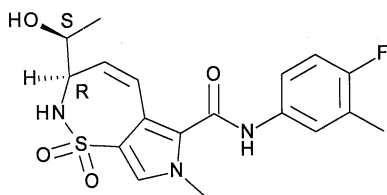
Hợp chất 97 (134 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 4-amino-2-bromopyridin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,64 - 3,91 (m, 5 H), 4,98 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 5,99 (dd, $J=12,5$, 2,9 Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,97 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 11,04 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,69 phút. m/z : 439 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 440,0.

Hợp chất 98: (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydropyrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



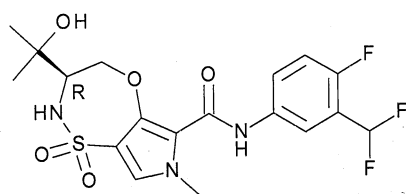
Hợp chất 98 (146 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,54 - 3,74 (m, 4 H), 3,76 - 3,90 (m, 1 H), 4,98 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 5,98 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J=12,5$, 2,4 Hz, 1 H), 7,40 (br d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 3 H), 10,85 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z : 414 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 415,1. MP: 244,0°C.

Hợp chất 99: (3R)-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



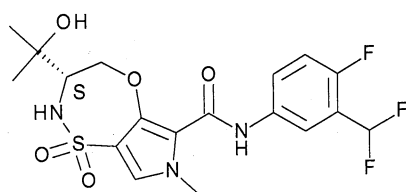
Hợp chất 99 (134 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 4-flo-3-metylanilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,64 - 3,76 (m, 4 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,96 (br d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 5,94 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J=12,5$, 2,6 Hz, 1 H), 7,12 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,37 (br d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (dd, $J=6,9$, 2,3 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,80 phút. m/z : 392 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 393,1.

Hợp chất 100: (3R)-*N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 100 (216 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, $J=12,5$, 8,8 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,37 (m, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,04 (dd, $J=6,3$, 2,5 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 446 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 447,1.

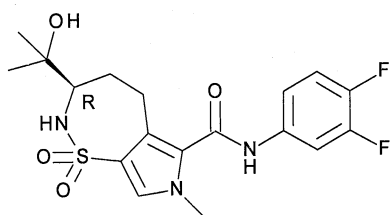
Hợp chất 101: (3S)-*N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 101 (132,8 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, $J=12,5, 9,0$ Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,39 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,04 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,89 phút. m/z : 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,1. MP: 214,4 °C.

Hợp chất 102: (3R)-N-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Dung dịch chứa tert-butyl (2R)-2-(benzyloxycarbonylamino)hex-5-ynoat (5,03 g, 15,8 mmol) và etyl isoxyanoaxetat (5,10 g, 42,8 mmol) trong dioxan (15 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 90°C trong 45 phút vào dung dịch chứa etyl isoxyanoaxetat (1,50 g, 12,6 mmol) trong dioxan (20 mL) trong đó bạc cacbonat (947 mg, 3,44 mmol) được tạo huyền phù. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt và được khuấy tiếp ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong khi vẫn nóng và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột silic oxit sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan dẫn đến tạo ra etyl 3-[(3R)-3-(benzyloxycarbonylamino)-4-tert-butoxy-4-oxo-butyl]-1H-pyrol-2-carboxylat (1,98 g) dưới dạng dầu trong suốt.

TFA (5,3 mL, 1,49 g/mL, 69 mmol) được bổ sung vào etyl 3-[(3R)-3-(benzyloxycarbonylamino)-4-tert-butoxy-4-oxo-butyl]-1H-pyrol-2-carboxylat (1,98 g, 4,6 mmol) trong DCM (50 mL) và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tái hòa tan trong DMF (50 mL). MeI (6,24 mL, 2,28 g/mL, 100 mmol) và Cs₂CO₃ (13 g, 40 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit. Gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan được áp dụng tạo ra etyl 3-[(3R)-3-(benzyloxycarbonylamino)-4-metoxi-4-oxo-butyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,70 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 1 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,94 - 4,06 (m, 1 H), 4,19 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 5,93 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H),

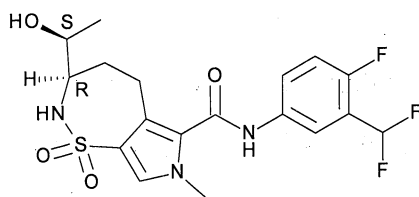
7,27 - 7,42 (m, 5 H), 7,77 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,07 phút. m/z : 401 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 402,2.

Axit closulfonic (112 mg, 0,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3-[(3R)-3-(benzyloxycarbonylamino)-4-metoxycarboxylat (193 mg, 0,48 mmol) trong DCM (20 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Thionyl clorua (285 mg, 2,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy và được hồi lưu 2 giờ và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng metanol (1mL). Hỗn hợp được rót trong NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước, 100mL). Hỗn hợp được chiết bằng DCM (2 X 50mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra O6-etyl O3-metyl (3R)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-3,6-dicarboxylat (58,8 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 2,16 - 2,26 (m, 1 H), 2,81 (br dd, $J=14,1, 12,1$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,72 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,22 - 4,30 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,74 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,60 phút. m/z : 329 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 330,1.

Metylmagie clorua (0,12 mL, 3 M, 0,35 mmol) được bổ sung vào O6-etyl O3-metyl (3R)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-3,6-dicarboxylat (58,8 mg, 0,168 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được để trực tiếp đạt đến nhiệt độ trong phòng. Lượng giống như vậy nữa của metyilmagie clorua (0,12 mL, 3 M, 0,35 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Metylmagie clorua (0,04 mL, 3 M, 0,12 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 20°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng HCl (chứa nước, 1M, 30mL) được pha loãng bằng nước muối (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 X 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột silica gel sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra etyl (3R)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (26 mg) dưới dạng dầu trong suốt. Phương pháp D; Rt: 1,46 phút. m/z : 329 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 330,1.

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,32 mL, 1 M trong THF, 0,32 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl (3R)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (26 mg, 0,0787 mmol) và 3,4-difloanilin (21 mg, 0,16 mmol) trong THF (2 mL) và được khuấy trong 30 phút. Lượng 3,4-difloanilin (21 mg, 0,16 mmol) và lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,32 mL, 1 M trong THF, 0,32 mmol) này được bổ sung ba lần nữa và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 10 mL), được pha loãng bằng nước muối (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được cho qua sắc ký cột silica gel sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được cho qua sắc ký cột silica gel sử dụng gradien từ 5 đến 30% iPrOH trong heptan tạo ra hợp chất 102 (12 mg) dưới dạng nhựa màu be. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 6 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 1,70 (br s, 1 H), 2,09 - 2,18 (m, 1 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 3,17 (td, J=7,7, 5,5 Hz, 1 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,67 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,70 (ddd, J=12,0, 7,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,58 phút. m/z: 412 (M-H)⁺ Khối lượng chính xác: 413,1; MP: 218,2 °C.

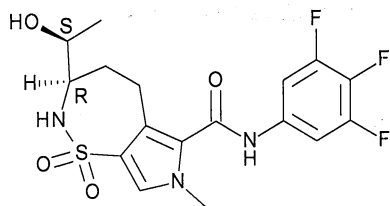
Hợp chất 103: (3R)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 96 (109 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong MeOH (30 mL). Trong môi trường khí nitơ, Pd/C (10%) (27 mg, 0,025 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit và chất rắn được rửa bằng THF (4 x 80 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được hợp chất 103 (70 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,19 - 1,37 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,3, 6,1 Hz, 1 H), 3,16 -

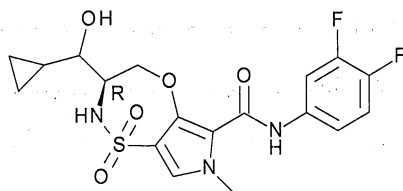
3,29 (m, 1 H), 3,40 - 3,54 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,2$ Hz, 1 H), 7,37 (t, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,80 phút. m/z : 430 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 431,1. MP: 274,7 °C.

Hợp chất 104: (3R)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 98 (75 mg, 0,18 mmol) được hòa tan trong MeOH (30 mL). Trong môi trường khí nitơ, Pd/C (10%) (19 mg, 0,018 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit và chất rắn được rửa bằng THF (4 x 80 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được hợp chất 104 (37 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 1 H), 2,18 (br dd, $J=14,2, 7,2$ Hz, 1 H), 2,71 - 2,80 (m, 1 H), 3,02 (br dd, $J=15,4, 5,9$ Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,33 - 3,54 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,58 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 416 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 417,1.

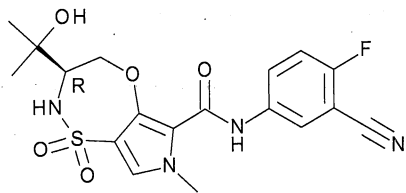
Hợp chất 105: (3R)-3-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 105 (310 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 92, sử dụng (R)-(-)-3-boc-2,2-dimetyloxazolidin-4-carboxaldehyt thay vì (S)-(-)-3-boc-2,2-dimetyloxazolidin-4-carboxaldehyt. Sản phẩm thu được được tinh chế thông

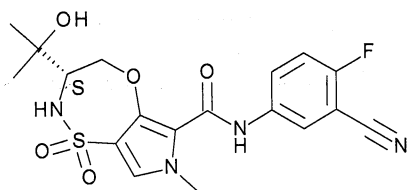
qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4% iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 105a (60 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,16 - 0,27 (m, 1 H), 0,27 - 0,36 (m, 1 H), 0,36 - 0,48 (m, 2 H), 0,94 - 1,09 (m, 1 H), 3,13 (dt, J=7,5, 4,0 Hz, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=12,7, 1,4 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,77 phút. m/z: 426 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 427,1; MP: 243,0 °C, và 105b (203 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,22 - 0,41 (m, 3 H), 0,41 - 0,53 (m, 1 H), 0,98 - 1,11 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 3 H), 7,61 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,77 phút. m/z: 426 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 427,1; MP: 244,8 °C, là 2 epime của hợp chất 105. Phương pháp K; Rt : 105a: 1,98 phút, 105b: 1,68 phút.

Hợp chất 106: (3R)-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



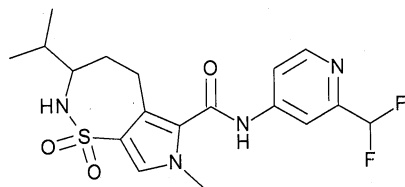
Hợp chất 106 (134 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=9,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 9,0 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,99 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,9 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,83 phút. m/z: 421 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 422,1; MP: 260,1 °C.

Hợp chất 107: (3S)-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid



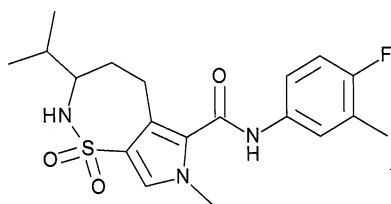
Hợp chất 107 (111,4 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,93 (dd, $J=12,4, 8,9$ Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,99 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 8,06 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,7, 2,9$ Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 421 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 422,1. MP: 259,8 $^\circ\text{C}$.

Hợp chất 108: N-[2-(difluoromethyl)-4-pyridyl]-3-isopropyl-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid



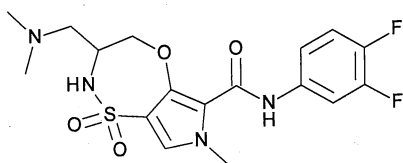
Hợp chất 108 (10,8 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 85, sử dụng 2-(difluoromethyl)pyridin-4-amin thay vì 5-amino-2-fluorobenzonitril. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 - 0,89 (m, 3 H) 0,89 - 0,92 (m, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 1 H) 1,62 - 1,74 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 2,99 - 3,10 (m, 1 H) 3,19 - 3,27 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 6,73 - 7,08 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 8,03 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=5,72$ Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z : 411 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 412,1.

Hợp chất 109: N-(4-fluorophenyl)-3-isopropyl-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid



Hợp chất 109 (16,1 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 85, sử dụng 4-flu-3-metylanilin thay vì 5-amino-2-flu-benzonitril. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (dd, $J=6,82, 3,52$ Hz, 6 H) 1,38 (q, $J=11,88$ Hz, 1 H) 1,62 - 1,74 (m, 1 H) 1,86 (br dd, $J=13,97, 6,71$ Hz, 1 H) 2,22 (d, $J=1,32$ Hz, 3 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,95 - 3,06 (m, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 6,87 (br d, $J=10,12$ Hz, 1 H) 7,10 (t, $J=9,13$ Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 10,23 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,03 phút. m/z : 392 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 393,1.

Hợp chất 110: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(dimetylaminometyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit

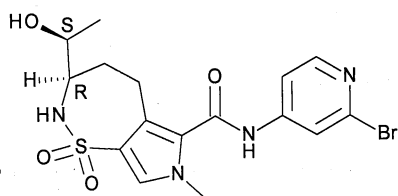


Hợp chất 83 (105 mg, 0,27 mmol), MsCl (31 μL , 1,48 g/mL, 0,41 mmol) và TEA (150 μL , 0,73 g/mL, 1,08 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL) và được khuấy trong 2 giờ. Nước được bổ sung và chất kết tủa xuất hiện. Chất kết tủa này được lọc, được nghiền thành bột với DIPE và được làm khô để tạo ra [6-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-3-yl]metyl metansulfonat (64 mg) dưới dạng bột màu trắng.

[6-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-3-yl]metyl metansulfonat (10 mg, 0,021 mmol) được hòa tan trong dimetylamin (3 mL, 2M trong THF) và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra hợp chất 110 (2 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,32 (s, 6 H), 2,42 (dd, $J=12,2, 5,8$ Hz, 1 H), 2,66 (dd, $J=12,2, 9,6$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,79 (m, 1 H), 3,86 - 3,97 (m, 4 H), 4,14 (dd,

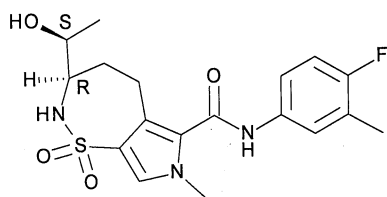
$J=13,0$, $5,7$ Hz, 1 H), $4,85$ (dd, $J=13,0$, $2,4$ Hz, 1 H), $7,05$ (s, 1 H), $7,07 - 7,15$ (m, 2 H), $7,61 - 7,67$ (m, 1 H), $8,72$ (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: $0,86$ phút. m/z : 413 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: $414,1$.

Hợp chất 111: (3R)-*N*-(2-bromo-4-pyridyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 111 ($20,5$ mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 90, sử dụng 4-amino-2-bromopyridin thay vì 5-amino-2-flo-benzonitril. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm $1,13$ (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), $1,22 - 1,34$ (m, 1 H), $2,18$ (br dd, $J=14,2$, $6,7$ Hz, 1 H), $2,72 - 2,81$ (m, 1 H), $3,03$ (br dd, $J=14,7$, $6,4$ Hz, 1 H), $3,16 - 3,28$ (m, 1 H), $3,47$ (sxt, $J=6,2$ Hz, 1 H), $3,70$ (s, 3 H), $4,68$ (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), $6,92$ (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), $7,47$ (s, 1 H), $7,62$ (dd, $J=5,6$, $1,9$ Hz, 1 H), $7,96$ (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), $8,27$ (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), $10,78$ (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: $0,67$ phút. m/z : 441 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: $442,0$.

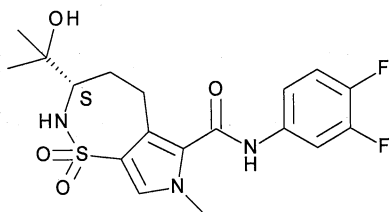
Hợp chất 112: (3R)-*N*-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 112 (56 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 90, sử dụng 4-flo-3-metylanilin thay vì 5-amino-2-flo-benzonitril. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm $1,13$ (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), $1,29$ (q, $J=11,9$ Hz, 1 H), $2,13 - 2,24$ (m, 4 H), $2,70 - 2,79$ (m, 1 H), $3,02$ (br dd, $J=14,9$, $6,5$ Hz, 1 H), $3,16 - 3,25$ (m, 1 H), $3,47$ (sxt, $J=6,2$ Hz, 1 H), $3,67$ (s, 3 H), $4,66$ (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), $6,87$ (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), $7,10$ (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), $7,39$ (s, 1 H), $7,47 - 7,52$ (m, 1 H), $7,62$ (dd, $J=7,0$, $2,2$

Hz, 1 H), 10,23 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,79 phút. m/z: 394 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 395,1. MP: 287,3 °C.

Hợp chất 113: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit

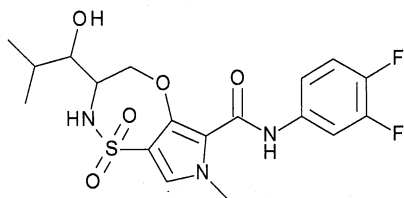


Bổ sung metylmagie bromua (2,55 mL, 3 M trong dietyl ete, 7,66 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-axetyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]-thiazepin-6-carboxylat (1000 mg, 3,33 mmol) trong THF (15 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 90 phút ở nhiệt độ -78°C. Metylmagie bromua (2,55 mL, 3 M trong dietyl ete, 7,66 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 4 mL) và được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng THF (3 x 100 mL). Phần dịch lọc được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na₂SO₄), và được cô để thu được bột màu trắng. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (910 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Metyl 3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (220 mg, 0,63 mmol) và 3,4-difloanilin (106 mg, 0,82 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis-(trimetylsilyl)amit (4,11 mL, 1 M trong THF, 4,11 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng 2-MeTHF (2 X 4 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Sản phẩm thu được (222 mg) được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động:

CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 113 (105 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,24 - 1,39 (m, 1 H), 2,16 (br dd, J=13,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,66 - 2,78 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,6, 6,1 Hz, 1 H), 3,22 - 3,35 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (br d, J=10,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 10,47 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,60 phút. m/z: 412 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 413,1; MP: 217,7°C và hợp chất 102 (105 mg). Phương pháp F; Rt : 113: 1,15 phút, 102: 1,85 phút.

Hợp chất 114: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxy-2-metyl-propyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (24,7 mL, 1 M trong THF, 24,7 mmol) trong khi giữ nhiệt độ dưới -50°C vào dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl 2-(dibenzylamino)axetat (2,0 g, 7,1 mmol) trong THF khô. Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C. Isobutyraldehyt (2,32 mL, 0,79 g/mL, 24,7 mmol) được bổ sung từ từ, giữ nhiệt độ dưới -50°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C và sau đó nó được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước). Sau đó, EtOAc được bổ sung để chiết sản phẩm. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế và được tách riêng thành 2 chất đồng phân không đối quang của nó bằng sắc ký cột silica gel (0% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra chất đồng phân không đối quang 1 (492 mg); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,60 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,87 - 1,02 (m, 3 H), 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 3,27 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 3,41 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 3,84 (dd, J=9,9, 3,1 Hz, 1 H), 4,04 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 4,21 - 4,40 (m, 2 H), 7,18 - 7,39 (m, 10 H); Phương pháp D; Rt: 2,54 phút. m/z: 356 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 355,2 và chất đồng phân không đối quang 2 (1,45 g); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,35 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,92 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 3,32 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 3,44 (d, J=13,4 Hz, 2 H), 3,83 - 3,87 (m, 1 H), 3,90 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 4,23 -

4,45 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 8 H); Phương pháp D; Rt: 2,47 phút. m/z: 356 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 355,2

Bổ sung LAH (2,29 mL, 1 M trong THF, 4,57 mmol) ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch chứa chất đồng phân không đối quang 2 (1,35 g, 3,81 mmol) trong THF khô (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. LAH (0,20 mL, 1 M trong THF, 0,20 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng từ từ bằng EtOAc (30 mL) và nó được khuấy trong 5 phút. Sau đó, Na₂SO₄.10H₂O được bổ sung và hỗn hợp lại được khuấy trong 15 phút. Sau đó, Na₂SO₄ khan được bổ sung. Chất rắn được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit (0% đến 50% EtOAc trong DCM) tạo ra 2-(dibenzylamino)-4-metyl-pentan-1,3-diol (1,19 g) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,65 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,44 - 1,73 (m, 2 H), 1,99 (dtd, J=13,6, 6,8, 6,8, 4,8 Hz, 1 H), 2,79 (q, J=5,9 Hz, 1 H), 3,61 - 3,86 (m, 6 H), 3,96 (dd, J=11,1, 6,3 Hz, 1 H), 7,14 - 7,45 (m, 10 H); Phương pháp D; Rt: 2,19 phút. m/z: 314 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 313,2.

Pd(OH)₂/C (50% khối lượng so với A) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(dibenzylamino)-4-metyl-pentan-1,3-diol trong MeOH đã được loại khí và huyền phù thu được được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm dicalit và được cô trong chân không để tạo ra 2-amino-4-metyl-pentan-1,3-diol (485 mg) ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,79 (dq, J=13,5, 6,8 Hz, 1 H), 2,44 (br s, 4 H), 3,00 (q, J=4,7 Hz, 1 H), 3,28 (dd, J=7,2, 5,0 Hz, 1 H), 3,65 - 3,81 (m, 2 H).

2-amino-4-metyl-pentan-1,3-diol (485 mg, 3,64 mmol) được tạo huyền phù trong DCM (20 mL) và DIPEA (1,26 mL, 0,75 g/mL, 7,28 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút. Ethyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (982 mg, 3,64 mmol) được bổ sung. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng một số DCM và sau đó được làm dừng bằng NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước). Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được

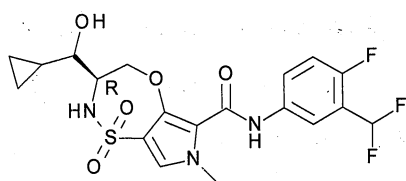
tinh chế bằng sắc ký silica gel (0% đến 100% EtOAc trong DCM) tạo ra etyl 3-flo-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-3-metyl-butyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (870 mg) dưới dạng chất rắn nhớt màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,27 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,33 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 4,53 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 7,28 (br d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,45 phút. m/z: 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 366,1.

Bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (5,3 mL, 1 M trong THF, 5,3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ vào dung dịch chứa etyl 3-flo-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-3-metyl-butyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (410 mg, 1,06 mmol) và 3,4-difloanilin (0,13 mL, 1,29 g/mL, 1,28 mmol) trong THF khô (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước) và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lốp chứa nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lốp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete để tạo thành *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-3-metyl-butyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (253 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-3-metyl-butyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (253 mg, 0,55 mmol) và xesi florua (335 mg, 2,21 mmol) được hòa tan trong DMF khô và được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào hỗn hợp nước đá/nước. Khi huyền phù đã đạt đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn màu vàng đã được tạo thành được lọc. Lốp nước được chiết bằng ete. Chất rắn và ete thô được tái hòa tan trong MeOH và được làm bay hơi cùng với dicalit, được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0% đến 75% EtOAc trong DCM) tạo ra hợp chất 114. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh 114a (69 mg); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,92 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,01 (quind, $J=6,8, 6,8, 6,8, 6,8, 3,0$ Hz, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,7, 8,9$ Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,7, 1,9$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,68 (m, 4 H), 7,87 (ddd,

$J=13,1, 7,4, 2,5$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,83 phút. m/z : 430 $(M+H)^+$ Khối lượng chính xác: 429,1; MP: 245,7 °C và 114b (62 mg) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,92 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,01 (quind, $J=6,8, 6,8, 6,8, 6,8, 3,1$ Hz, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,49 - 3,62 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,7, 8,9$ Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,5, 1,8$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,52 - 7,65 (m, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,84 phút. m/z : 430 $(M+H)^+$ Khối lượng chính xác: 429,1; MP: 247,3°C, bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% iPrNH₂). Phương pháp K; Rt : 114a:1,18 phút, 114b: 1,79 phút.

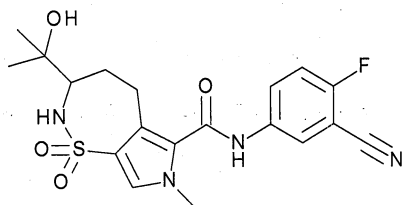
Hợp chất 115: (3R)-3-[xyclopropyl(hydroxy)methyl]-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 115 (541 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 105, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 115a (130 mg) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,20 - 0,55 (m, 4 H), 0,98 - 1,12 (m, 1 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,02 (dd, $J=12,9, 9,1$ Hz, 1 H), 4,90 (dd, $J=12,8, 1,8$ Hz, 1 H), 5,01 (br d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (br s, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z : 458 $(M-H)^-$ Khối lượng chính xác: 459,1 và 115b (44 mg) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,16 - 0,27 (m, 1 H), 0,27 - 0,36 (m, 1 H), 0,37 - 0,50 (m, 2 H), 0,95 - 1,09 (m, 1 H), 3,05 - 3,19 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (dd, $J=12,8, 9,2$ Hz, 1 H), 4,74 (dd, $J=12,8, 1,3$ Hz, 1 H), 5,00 (br d, $J=4,2$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,57 (m, 4 H), 7,75 - 7,86 (m, 1 H), 8,03 (dd, $J=6,4, 2,6$ Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z : 458 $(M-H)^-$

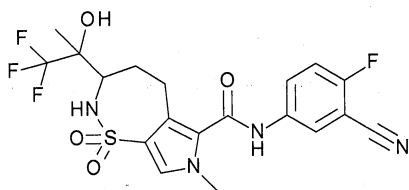
Khối lượng chính xác: 459,1; MP: 240,7 °C. Phương pháp N; Rt : 115a: 1,75 phút, 115b: 2,01 phút.

Hợp chất 116: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 116 (200 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 113, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. Hỗn hợp racemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 116a (54 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,0, 6,5 Hz, 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,9, 6,3 Hz, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,84 (br d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,49 phút. m/z: 419 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 420,1 và 116b (52 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (q, J=11,5 Hz, 1 H), 2,17 (br dd, J=13,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,68 - 2,78 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,5, 6,2 Hz, 1 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,84 (br d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,49 phút. m/z: 419 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 420,1. Phương pháp F; Rt : 116a: 1,29 phút, 116b: 2,03 phút.

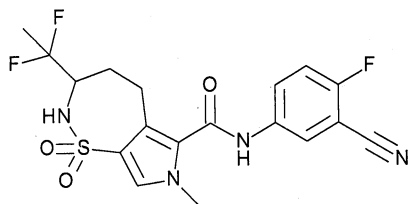
Hợp chất 117: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Dung dịch DMF (5 ml) chứa methyl 3-acetyl-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (156 mg, 0,52 mmol), (triflometyl)-trimetylsilan (220 mg, 1,55 mmol) và TBAF (13,5 mg, 0,052 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. (Triflometyl)trimetylsilan (220 mg, 1,55 mmol) và CsF (79 mg, 0,52 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và HCl (chứa nước, 1M, 2 ml) được bổ sung. Sau 18 giờ, hỗn hợp được làm dừng bằng NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước, 20 mL), và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (4 x 6 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, làm bay hơi và tinh chế thông qua sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) tạo ra methyl 7-methyl-1,1-dioxo-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (36 mg) dưới dạng bột màu vàng. Phương pháp B; Rt: 0,76 phút. m/z: 369 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 370,1.

Methyl 7-methyl-1,1-dioxo-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (36 mg, 0,097 mmol) và 5-amino-2-florobenzonitril (17 mg, 0,13 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,63 mL, 1 M trong THF, 0,63 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 X 10 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Sản phẩm thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được hợp chất 117 (18 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (s, 3 H), 1,38 - 1,46 (m, 1 H), 2,13 (br dd, *J*=13,8, 7,0 Hz, 1 H), 2,75 - 2,80 (m, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,78 (br t, *J*=10,8 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 7,23 (d, *J*=11,2 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,55 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, *J*=9,2, 4,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,19 (dd, *J*=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,63 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z: 473 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 474,1.

Hợp chất 118: *N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-(1,1-difluoethyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit

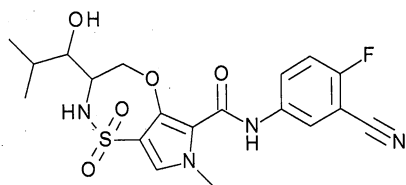


Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung DAST (0,69 mL, 1,32 g/mL, 5,7 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3-axetyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (518 mg, 1,72 mmol) trong DCM (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. DAST (0,69 mL, 1,32 g/mL, 5,7 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ, được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được làm dừng bằng cách bổ sung NaCl (bão hòa, chứa nước, 2 mL). Pha chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3 X 8 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan 0-50%) để tạo ra methyl 3-(1,1-difluoethyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (56 mg). Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z: 321 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 322,1.

Methyl 3-(1,1-difluoethyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxylat (56 mg, 0,15 mmol) và 5-amino-2-fluorobenzonitril (26 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong THF (3 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 mL, 1 M trong THF, 1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 X 10 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc trong heptan từ 0 đến 100%). Sản phẩm thu được được tinh chế thông qua HPLC (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) để tạo ra hợp chất 118 (21 mg). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,64 (t, J=19,3 Hz, 3 H), 2,04 - 2,11 (m, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,69 - 3,86 (m, 4 H), 7,50 - 7,70 (m, 3 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd,

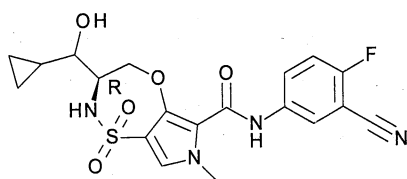
$J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,64 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z : 425 (M-H)⁻
Khối lượng chính xác: 426,1.

Hợp chất 119: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(1-hydroxy-2-metyl-propyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 119 (165 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 114, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 119a (49 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,92 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 1,95 - 2,08 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,48 - 3,62 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,87 - 4,99 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 7,60 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 8,05 (ddd, $J=9,1, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,75 phút. m/z : 435 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 436,1; MP: 213,7 °C và 119b (44 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,92 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,02 (quind, $J=6,8, 6,8, 6,8, 6,8, 3,0$ Hz, 1 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 3,56 (qd, $J=9,4, 1,7$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,86 - 5,01 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,60 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 8,05 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,75 phút. m/z : 435 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 436,1; MP: 213,7 °C. Phương pháp N; Rt : 119a:1,50 phút, 119b: 2,78 phút.

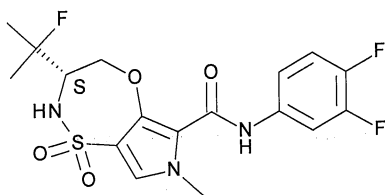
Hợp chất 120: (3R)-*N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 120 (225 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 105, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. Hỗn hợp racemic này được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 120a (84 mg) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,23 - 0,52 (m, 4 H), 0,98 - 1,11 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,62 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H)

; Phương pháp D; Rt: 1,69 phút. m/z: 433 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 434,1 và 120b (36 mg) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,15 - 0,28 (m, 1 H), 0,28 - 0,36 (m, 1 H), 0,36 - 0,49 (m, 2 H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,05 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J=12,5, 1,3 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 3 H), 8,04 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,69 phút. m/z: 433 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 434,1; MP: 233,9 °C. Phương pháp O; Rt : 120a:1,81 phút, 120b: 2,77 phút.

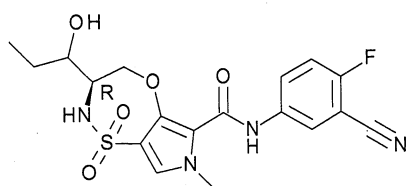
Hợp chất 121: (3S)-N-(3,4-difluorophenyl)-3-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid



Diethylamino lưu huỳnh triflorua (90 μL, 1 M, 0,09 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 94 (25 mg, 0,06 mmol) trong DCM (0,46 mL, 1,33 g/mL, 7,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP Vydac Denali C18 - 10μm, 200g, 5cm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH). Sản phẩm thu được được tinh chế bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 microhm 2000 gr, Pha động: CO₂,

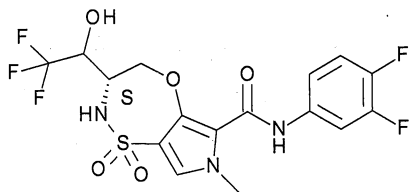
EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 121 (46,9 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (dd, J=39,2, 22,2 Hz, 6 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,4, 9,1 Hz, 1 H), 4,88 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,54 (m, 3 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H), 9,43 (s, 1 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 144,56 (d, J=23,1 Hz, 1 F), -141,28 (s, 1 F), -137,61 (d, J=23,1 Hz, 1 F); Phương pháp D; Rt: 1,96 phút. m/z: 416 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 417,1; MP: 239,8°C.

Hợp chất 122: (3R)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(1-hydroxypropyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 122 (262 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 105, sử dụng etylmagie bromua thay vì xyclopropylmagie bromua và 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Kromasil (R,R) Whelk-O 10/100, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4% iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 122a (113 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 1,65 - 1,79 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 4,98 (br d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,44 - 7,55 (m, 2 H), 7,61 (br d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,67 phút. m/z: 421 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 422,1; MP: 222,3°C, và 122b (102 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J=12,7, 1,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,37 (br s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,3, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,69 phút. m/z: 421 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 422,1; MP: 252,2°C. Phương pháp L; Rt : 122a: 2,81 phút, 122b: 3,50 phút.

Hợp chất 123: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



(Triflometyl)trimetylsilan (0,82 mL, 0,96 g/mL, 5,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4S)-4-formyl-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat (1,06 g, 4,62 mmol) và TBAF (0,11 mL, 1 M trong THF, 0,11 mmol) trong THF (28 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tetrabutylamoni florua (9,25 mL, 1 M, 9,25 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước), và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100) để thu được tert-butyl (4S)-2,2-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)oxazolidin-3-carboxylat (1,42 g) dưới dạng dầu.

HCl (4,6 mL, 4 M trong dioxan, 18 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl (4S)-2,2-dimetyl-4-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)oxazolidin-3-carboxylat (1,38 g, 4,62 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra (2S)-2-amino-4,4,4-triflo-butan-1,3-diol (735 mg).

Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,06 g, 3,93 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa (2S)-2-amino-4,4,4-triflo-butan-1,3-diol (735 mg, 4,62 mmol) và DIPEA (4,78 mL, 0,75 g/mL, 27,7 mmol) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước) và được pha loãng trong DCM. Hai lớp này được tách riêng và lớp chứa nước được chiết bằng DCM hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100) để thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[[3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-

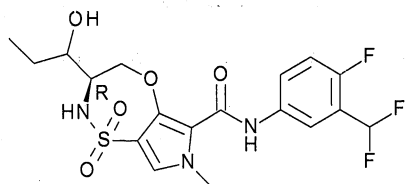
(hydroxymethyl)propyl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (610 mg) dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (s, 3 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,04 (dt, $J=7,0$, 3,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,56 (br t, $J=5,2$ Hz, 1 H), 6,51 (br d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,75 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,73 phút. m/z : 391 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 392,1.

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (7,8 mL, 1 M trong THF, 7,8 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa etyl 3-flo-1-metyl-4-[[3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (610 mg, 1,55 mmol) và 3,4-difloanilin (0,19 mL, 1,29 g/mL, 1,9 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (4,7 mL, 1 M trong THF, 4,7 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước), và được pha loãng bằng EtOAc. Hai lớp này được tách riêng và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được kết tủa trong DCM (lượng nhỏ) và dietyl ete để thu được *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (300 mg) dưới dạng chất rắn màu be. Loạt thứ hai (280 mg) thu được sau khi tinh chế phần dịch lọc thông qua sắc ký cột silica gel (heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100).

Xesi florua (741 mg, 4,88 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit (580 mg, 1,22 mmol) trong DMF (13 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế thông qua sắc ký cột silica gel (heptan/etyl axetat 100/0 đến 0/100). Sản phẩm thu được được tinh chế thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , iPrOH + 0,4 iPrNH $_2$) tạo ra 1 epime của hợp chất 123 (30,7 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,88 (m, 1 H), 4,08 (br s, 1 H), 4,18 (dd, $J=13,0$, 9,5 Hz, 1 H), 4,86 (dd, $J=12,9$, 2,5 Hz, 1 H), 6,93 (br d, $J=6,1$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,3$, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,00 (br

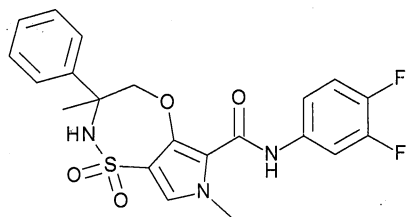
s, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,82 phút. m/z: 454 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 455,1.

Hợp chất 124: (3R)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(1-hydroxypropyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



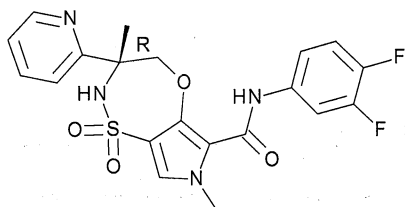
Hợp chất 124 (445 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 122, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 5-amino-2-flo-benzonitril. Hỗn hợp raxemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4% iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 124a (209 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,72 (dqđ, J=14,1, 7,2, 7,2, 7,2, 3,1 Hz, 1 H), 3,26 - 3,44 (m, 1 H), 3,49 (br t, J=7,9 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,03 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,58 (br s, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,74 phút. m/z: 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,1, và 124b (159 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,44 (m, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,62 - 4,76 (m, 1 H), 4,86 (br d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,04 - 7,41 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,77 - 7,87 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,77 phút. m/z: 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,1; MP: 224,5°C. Phương pháp M; Rt : 124a: 2,53 phút, 124b: 3,56 phút.

Hợp chất 125: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-phenyl-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



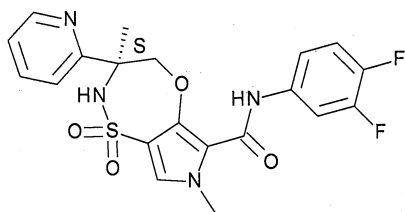
Hợp chất 125 (85 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 2-amino-2-phenylpropan-1-ol hydroclorua thay vì DL-alaninol và DCM thay vì THF làm dung môi trong bước thứ nhất. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 90 phút ở nhiệt độ 110°C trong DMF và hợp chất 125 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,89 - 5,00 (m, 2 H), 7,25 - 7,49 (m, 6 H), 7,58 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,05 phút. *m/z*: 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,1; MP: 256,6°C.

Hợp chất 126: (3*R*)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(2-pyridyl)-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



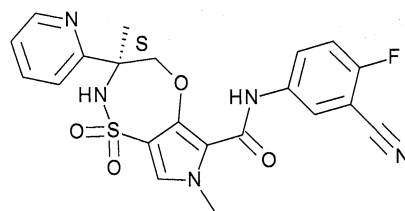
Hợp chất 126 (115 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 125, sử dụng (2*R*)-2-amino-2-(2-pyridyl)propan-1-ol thay vì 2-amino-2-phenylpropan-1-ol hydroclorua. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 3 giờ và hợp chất 126 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc:EtOH 3:1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, *J*=13,3 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J*=13,3 Hz, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 4 H), 7,78 - 7,92 (m, 3 H), 8,46 - 8,54 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,97 phút. *m/z*: 447 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 448,1; MP: 270,5°C.

Hợp chất 127: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(2-pyridyl)-2,4-dihydropyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



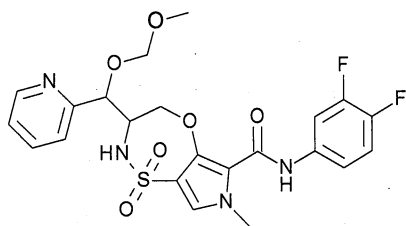
Hợp chất 127 (145 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 126, sử dụng (2S)-2-amino-2-(2-pyridyl)propan-1-ol thay vì (2R)-2-amino-2-(2-pyridyl)propan-1-ol hydroclorua. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 - 1,62 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 5,21 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 7,79 - 7,92 (m, 3 H), 8,47 - 8,53 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,98 phút. m/z : 447 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 448,1; MP: 270,8°C.

Hợp chất 128: (3S)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(2-pyridyl)-2,4-dihydropyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 128 (55 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 127, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,99 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 5,25 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 7,31 (ddd, $J=7,4, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,08 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,7$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,7, 2,7$ Hz, 1 H), 8,47 - 8,51 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,89 phút. m/z : 454 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 455,1; MP: 235,0°C

Hợp chất 129: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-[metoxymetoxymethyl(2-pyridyl)methyl]-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit.



Bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (24,7 mL, 1 M trong THF, 24,7 mmol) ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch đã được làm lạnh chứa etyl 2-(dibenzylamino)axetat (2,0 g, 7,1 mmol) trong THF khô (40 mL). Dung dịch được làm ấm từ từ đến -5°C và nó được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh xuống -70°C và 2-pyridincarboxaldehyt (2,36 mL, 24,7 mmol) được bổ sung từ từ và nó được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 50 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 X 75 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế và được tách riêng thành 2 chất đồng phân không đối quang của nó bằng sắc ký cột silica gel (0% đến 20% EtOAc trong heptan) tạo ra chất đồng phân không đối quang 1 (827 mg); Phương pháp B; Rt: 1,23 phút. m/z: 391 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 390,2 và chất đồng phân không đối quang 2 (813 mg); Phương pháp B; Rt: 1,19 phút. m/z: 391 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 390,2.

Bổ sung DIPEA (1,12 mL, 6,48 mmol) sau đó là clometyl metyl ete (0,49 mL, 6,48 mmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân không đối quang 1 (827 mg, 0,72 mmol) trong DCM khô (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. DIPEA (1,12 mL, 6,48 mmol) và clometyl metyl ete (0,49 mL, 6,48 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng lại được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO_3 (chứa nước, bão hòa, 25 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 X 25 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra etyl 2-(dibenzylamino)-3-(metoxymetoxymethyl(2-pyridyl)propanoat (418 mg) dưới dạng dầu trong suốt. Phương pháp B; Rt: 1,35 phút. m/z: 435 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 434,2.

Bổ sung LAH (0,72 mL, 2M trong THF, 1,44 mmol) ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch chứa ethyl 2-(dibenzylamino)-3-(metoxymethoxy)-3-(2-pyridyl)propanoat (418 mg, 0,96 mmol) trong THF khô. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng cẩn thận bằng EtOAc và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó, Na₂SO₄.10H₂O được bổ sung và hỗn hợp này lại được khuấy trong 15 phút. Sau đó, Na₂SO₄ khan được bổ sung. Chất rắn được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với EtOAc để tạo ra 2-(dibenzylamino)-3-(metoxymethoxy)-3-(2-pyridyl)propan-1-ol (316 mg) dưới dạng dầu màu vàng trong suốt.

Pd(OH)₂/C (150 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(dibenzylamino)-3-(methoxymethoxy)-3-(2-pyridyl)propan-1-ol (316 mg, 0,81 mmol) trong MeOH đã được loại khí và huyền phù thu được được khuấy dưới H₂ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm dicalit và được cô trong chân không tạo ra 2-amino-3-(methoxymethoxy)-3-(2-pyridyl)propan-1-ol (119 mg).

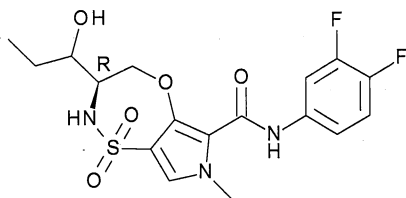
2-amino-3-(metoxymetoxy)-3-(2-pyridyl)propan-1-ol (119 mg, 0,56 mmol) được hòa tan trong DCM (4 mL) và bazơ Hunig (0,193 mL, 1,12 mmol) được bổ sung sau đó là etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (151 mg, 0,56 mmol). Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (5 mL) và sau đó được làm dừng bằng NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi để thu được bột màu vàng. Phần thô được tái kết tinh/nghiền thành bột trong DCM và nó được khuấy trong 3 ngày. Chất rắn màu trắng đã tạo thành được lọc và được rửa bằng một số DIPE để thu được etyl 3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(metoxymetoxy)-2-(2-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (140 mg).

Bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,88 mL, 1 M trong THF, 0,88 mmol) trong môi trường khí nitơ vào dung dịch chứa etyl 3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(metoxymetoxi)-2-(2-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (98 mg, 0,22 mmol) và 3,4-difloanilin (0,027 mL, 0,26 mmol) trong THF khô (3 mL) và nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm

dùng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 3 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 X 3 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với EtOAc tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(metoxymetoxymetyl)-2-(2-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (128 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu.

N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(metoxymetoxymetyl)-2-(2-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (128 mg, 0,24 mmol) và xesi florua (216 mg, 1,42 mmol) được hòa tan trong DMF khô (3 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C ngay. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với nước (3 mL) và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 X 3 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với EtOAc. Phần thô được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất thô 129 và hợp chất thô 141. Hợp chất thô thu được 129 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với EtOAc để thu được hợp chất 129 (14 mg) dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,47 (s, 3 H), 3,85 - 4,03 (m, 4 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 4,74 (dd, $J=12,8, 2,0$ Hz, 1 H), 4,78 - 4,96 (m, 2 H), 5,10 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 6,58 - 6,89 (m, 1 H), 6,97 - 7,16 (m, 3 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 2 H), 7,74 (td, $J=7,7, 1,8$ Hz, 1 H), 8,42 - 8,53 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,88 phút. m/z : 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 508,1.

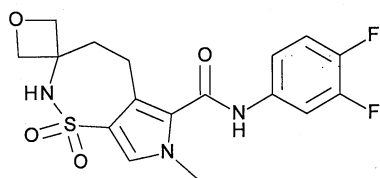
Hợp chất 130: (3R)-*N*-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxypropyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 130 (414 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 122, sử dụng 3,4-difloanilin thay vì 5-amino-2-flo-benzonitril. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định:

Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Pha động: CO₂, EtOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 130a (130 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,43 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,62 - 1,82 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=12,7, 1,9 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z: 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1; MP: 217,4°C, và 130b (104 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,44 (m, 1 H), 1,49 - 1,65 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,0 Hz, 1 H), 4,63 - 4,79 (m, 1 H), 4,86 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,25 - 7,55 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,1, 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,78 phút. m/z: 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1; MP: 214,6 °C. Phương pháp S; Rt : 130a: 2,65 phút, 130b: 3,46 phút.

Hợp chất 131: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*f*]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit

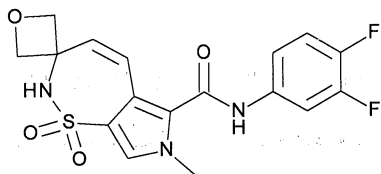


Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2H-pyrolo[3,4-*f*]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxylat (450 mg, 1,51 mmol) được hòa tan trong metanol (200 mL). Trong môi trường khí nitơ, Et₃N (420 μL, 0,73 g/mL, 3 mmol) và Pd/C (10%) (161 mg, 0,15 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 1 giờ và sau đó được lọc trên decalit và chất rắn được rửa bằng THF (4 x 80 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được metyl 7-metyl-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*f*]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxylat (430 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Metyl 7-metyl-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*f*]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxylat (107 mg, 0,36 mmol) và 3,4-difloanilin (51 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong THF (3 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (2,1 mL, 1 M trong THF, 2,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

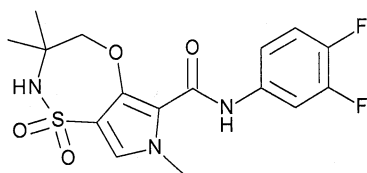
trong 30 phút. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng Prep HPLC (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 50x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 131 (80 mg) sau khi tái kết tinh từ DCM dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,29 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,64 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 3 H), 7,78 - 7,89 (m, 2 H), 10,49 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,81 phút. m/z : 396 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 397,1.

Hợp chất 132: *N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2H-pyrol[3,4-f]-thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



Hợp chất 132 (84 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 3-vinyloxetan-3-amin hydroclorua thay vì (2S,3R)-3-aminopent-4-en-2-ol hydroclorua. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,50 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,78 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 6,27 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 10,76 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,82 phút. m/z : 394 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 395,1.

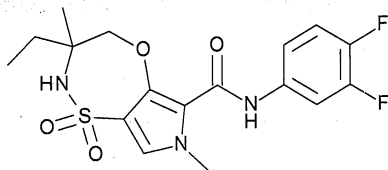
Hợp chất 133: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,3,7-trimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 133 (111 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 83, sử dụng 2-amino-2-metyl-1-propanol thay vì 2-amino-1,3-propandirol và ACN thay vì THF trong bước thứ nhất. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 2 giờ ở

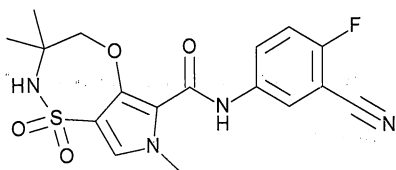
nhiệt độ 110°C trong DMF và hợp chất 133 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 9,38 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,01 phút. m/z : 384 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 385,1.

Hợp chất 134: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-etyl-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydro-pyrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



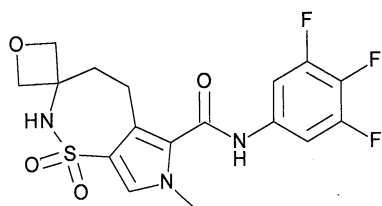
Hợp chất 134 (121 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 133, sử dụng 2-amino-2-metylbutan-1-ol thay vì 2-amino-2-metyl-1-propanol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,41 - 1,50 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,31 - 4,53 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,35 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,07 phút. m/z : 398 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 399,1. Hỗn hợp racemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh 134a (49 mg) và 134b (52 mg) bằng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH với 0,4% $i\text{PrNH}_2$). Phương pháp T; Rt : 134a: 2,75 phút, 134b: 2,92 phút.

Hợp chất 135: *N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3,3,7-trimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydro-pyrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



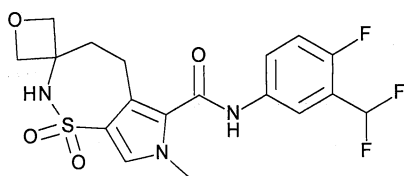
Hợp chất 135 (39 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 133, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,03 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 391 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 392,1.

Hợp chất 136: 7-metyl-1,1-dioxo-N-(3,4,5-triflophenyl)spiro[4,5-dihydro-2H-pyrolo[3,4-f]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



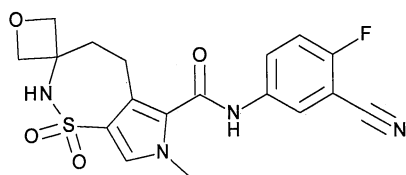
Hợp chất 136 (41 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 131, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,29 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,64 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 10,61 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,67 phút. m/z : 414 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 415,1.

Hợp chất 137: N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihydro-2H-pyrolo[3,4-f]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



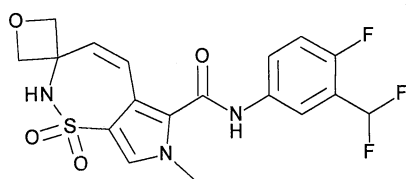
Hợp chất 137 (64 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 131, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,10 - 2,33 (m, 2 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,29 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,65 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,23 (br t, $J=54,2$ Hz, 1 H), 7,37 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,77 - 7,89 (m, 2 H), 8,06 (dd, $J=6,2, 2,4$ Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,59 phút. m/z : 428 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 429,1.

Hợp chất 138: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[4,5-dihydro-2H-pyrolo[3,4-f]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



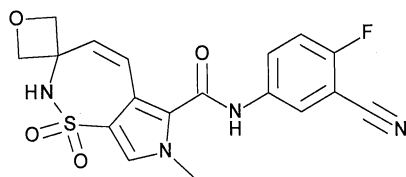
Hợp chất 138 (23 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 131, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,14 - 2,27 (m, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,29 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,64 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,97 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,61 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,48 phút. m/z : 403 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 404,1.

Hợp chất 139: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2H-pyrolo[3,4-f]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



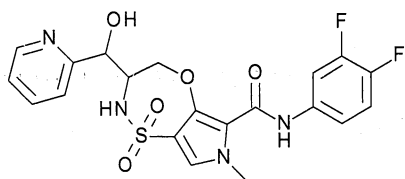
Hợp chất 139 (108 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 132, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 4,50 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 4,79 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 6,27 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=54,2$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 8,06 (dd, $J=6,2, 2,4$ Hz, 1 H), 8,45 (br s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,83 phút. m/z : 426 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 427,1.

Hợp chất 140: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2H-pyrolo[3,4-f]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



Hợp chất 140 (23 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 132, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 4,51 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,79 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 6,28 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,98 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,46 (br s, 1 H), 10,88 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,48 phút. m/z : 401 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 402,1.

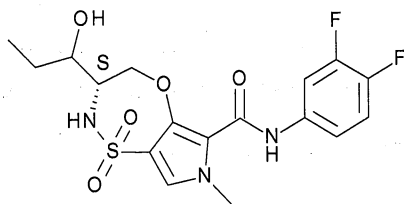
Hợp chất 141: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-[hydroxy(2-pyridyl)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất thô 141 thu được trong quá trình tổng hợp hợp chất 129 được tinh chế trên silic oxit rửa giải bằng gradien DCM so với EtOAc để thu được hợp chất 141a (3 mg) dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,25 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,40 - 4,53 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 5,00 - 5,12 (m, 1 H), 6,96 - 7,21 (m, 3 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,58 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,49 - 8,60 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,91 phút. m/z : 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 464,1.

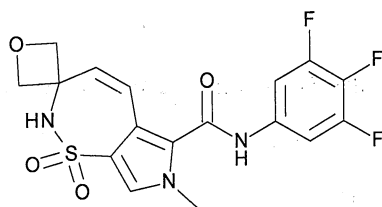
Theo cách khác, hợp chất này có thể được tổng hợp như được mô tả đối với hợp chất 129 sử dụng 6-bromopyridin-2-carbaldehyt thay vì 2-pyridincarboxaldehyt. Trong quá trình tổng hợp, các chất đồng phân không đối quang được tách riêng trong bước cuối cùng sử dụng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 141a (5 mg); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,25 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,40 - 4,53 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 5,00 - 5,12 (m, 1 H), 6,96 - 7,21 (m, 3 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,58 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,49 - 8,60 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,76 phút. m/z : 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 464,1 và hợp chất 141b (14 mg); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 4,03 (dd, $J=12,6, 9,3$ Hz, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 4,82 (dd, $J=12,3, 1,1$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H), 5,91 (br s, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,32 - 7,49 (m, 4 H), 7,54 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,96 (m, 2 H), 8,50 - 8,56 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,74 phút. m/z : 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 464,1. Phương pháp AD; Rt : 141a: 5,75 phút và 6,63 phút, 141b: 5,13 phút và 6,00 phút.

Hợp chất 142: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxypropyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 142 (387 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 92, sử dụng etylmagie bromua thay vì xyclopropylmagie bromua. Hỗn hợp raxemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 142a (141 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,3, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,8, 8,8 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=12,5, 1,8 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,75 phút. m/z: 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1; MP: 218,6°C, và 142b (136 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 1 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 3,66 - 3,75 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,68 - 4,75 (m, 1 H), 4,86 (br d, J=4,2 Hz, 1 H), 7,26 - 7,52 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,77 phút. m/z: 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1; MP: 212,6°C. Phương pháp U; Rt : 142a: 3,06 phút, 142b: 3,64 phút.

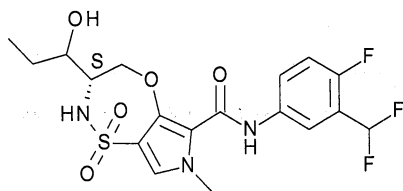
Hợp chất 143: 7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)spiro[2H-pyrol[3,4-*f*]thiazepin-3,3'-oxetan]-6-carboxamit



Hợp chất 143 (28 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 132, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,51 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,78 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 6,28 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 2 H), 8,45 (br s, 1 H), 10,88 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z : 412 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 413,1.

Hợp chất 144: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(1-hydroxypropyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 144 (420 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 142, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel ID 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 144a (176 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,44 (dquin, $J=14,2, 7,1, 7,1, 7,1, 7,1$ Hz, 1 H), 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, $J=12,7, 8,9$ Hz, 1 H), 4,89 (dd, $J=12,8, 1,8$ Hz, 1 H), 4,98 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 1 H), 8,04 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,75 phút. m/z : 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,1, và 144b (156 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,30 - 1,43 (m, 1 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, $J=12,7, 9,1$ Hz, 1 H), 4,64 - 4,77 (m, 1 H), 4,86 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,42 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 1 H), 8,03 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,78 phút. m/z : 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,1; MP: 224,6 °C. Phương pháp U; Rt : 144a: 2,92 phút, 144b: 3,49 phút.

Tổng hợp 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propan-1-ol.

Bình dung tích 100 ml được nạp axetylpyrazin (2,00 g, 16,4 mmol), NH₃ (33 mL, 7 M trong MeOH, 229 mmol) và amoni clorua (2,63 g, 49,1 mmol). Trimetylsilyl xyanua (6,2 mL, 0,793 g/mL, 49 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được hấp

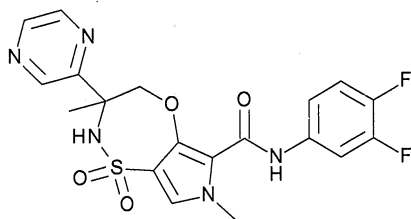
thụ trong DCM và chất kết tủa được lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc-EtOH (3-1) trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propannitril (1,9 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

2-amino-2-pyrazin-2-yl-propannitril (1,9 g, 12,8 mmol) được hòa tan trong axit axetic (6,3 mL). Axit brom hydric trong axit axetic (30 mL) được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh và được rót trong EtOAc (400 mL). Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng EtOAc và ACN và được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propanamit trihydrobromua (5,2 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

2-amino-2-pyrazin-2-yl-propanamit trihydrobromua (5,2 g, 12,7 mmol) được hòa tan trong MeOH (50 mL). H₂SO₄ (5 mL) được bổ sung cẩn thận (tỏa nhiệt) và hỗn hợp được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước (50 mL) và được rửa bằng EtOAc. Phân đoạn nước được trung hòa bằng Na₂CO₃, và được chiết bằng Me-THF (2 X 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc-EtOH(3-1) trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra metyl 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propanoat (371 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

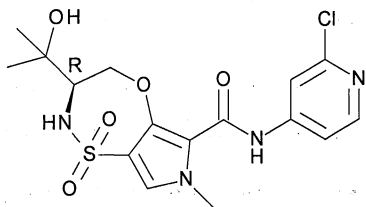
Metyl 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propanoat (371 mg, 2,05 mmol) được hòa tan trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí N₂. Natri borohydrua (155 mg, 4,10 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong Me-THF, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không tạo ra 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propan-1-ol (285 mg).

Hợp chất 145: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-pyrazin-2-yl-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 145 (221 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 125, sử dụng 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propan-1-ol thay vì 2-amino-2-phenylpropan-1-ol hydroclorua. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 3 giờ và hợp chất 145 được kết tinh từ ACN. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,98 - 5,14 (m, 2 H), 7,38 - 7,52 (m, 3 H), 7,88 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,56 - 8,60 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 9,03 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,96 phút. m/z : 448 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 449,1. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO $_2$, EtOH + 0,4 iPrNH $_2$) để tạo ra hợp chất 145a (89 mg); Phương pháp D; Rt: 1,83 phút. m/z : 448 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 449,1, MP: 199,4°C, và 145b (156 mg); Phương pháp D; Rt: 1,83 phút. m/z : 448 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 449,1; MP: 199,4°C. Phương pháp T; Rt : 145a: 3,51 phút, 145b: 4,34 phút.

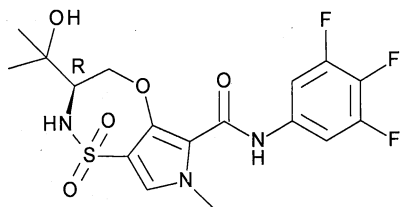
Hợp chất 146: (3*R*)-*N*-(2-clo-4-pyridyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 146 (214 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 4-amino-2-clopyridin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,96 (dd, $J=12,5, 8,8$ Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,98 (dd, $J=12,4, 1,0$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 2 H), 7,69 (dd, $J=5,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J=5,7$ Hz, 1

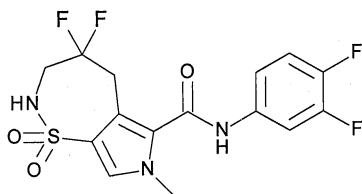
H), 9,69 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,53 phút. m/z: 413 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 414,1, MP: 246,6 °C.

Hợp chất 147: (3R)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-N-(3,4,5-triflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 147 (259 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92 (dd, J=12,4, 8,9 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 2 H), 7,65 - 7,79 (m, 2 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,84 phút. m/z: 432 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 433,1.

Hợp chất 148: N-(3,4-diflophenyl)-4,4-diflo-7-metyl-1,1-dioxo-3,5-dihydro-2H-pyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Axit 2-iodoxybenzoic (3,71 g, 13,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,12 g, 5,89 mmol) trong EtOAc (50 mL) và được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong khi vẫn nóng. Chất kết tủa được rửa bằng EtOAc (150mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa, 200 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra etyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2-oxo-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,49 g) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,76 - 3,93 (m, 7 H), 4,16 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 6,00 (d, J=2,4 Hz, 1 H),

7,01 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,50 (m, 6 H); Phương pháp D; Rt: 1,90 phút. m/z : 357 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 358,2.

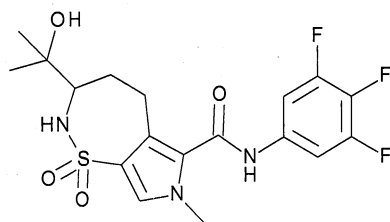
Diethylamino lưu huỳnh triflorua (3,35 g, 20,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2-oxo-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,49 g, 4,16 mmol) trong DCM (100 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách rót trong NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa, 300 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra ethyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2,2-diflo-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (371 mg) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,32 - 3,49 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,20 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 6,08 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H), 7,68 (br t, $J=6,2$ Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,07 phút. m/z : 379 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 380,2.

Axit closulfonic (7,8 g, 67 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 3-[3-(benzyloxycarbonylamino)-2,2-diflo-propyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (365 mg, 0,96 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót trong nước (300mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa, 250 mL), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra ethyl 4,4-diflo-7-metyl-1,1-dioxo-3,5-dihydro-2H-pyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (17 mg) dưới dạng tinh thể màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,66 (td, $J=11,6, 7,2$ Hz, 2 H), 3,76 - 3,89 (m, 5 H), 4,30 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (t, $J=6,8$ Hz, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,65 phút. m/z : 307 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 308,1.

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,33 mL, 1 M trong THF, 0,33 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 4,4-diflo-7-metyl-1,1-dioxo-3,5-dihydro-2H-pyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (17 mg, 0,055 mmol) và 3,4-difloanilin (22 mg, 0,17 mmol) trong THF (3 mL) và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 10mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn

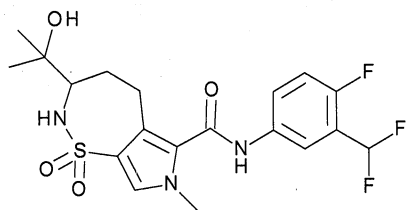
được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất 148 (9,8 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 8,14 (t, $J=6,9$ Hz, 1 H), 10,62 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,72 phút. m/z : 390 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 391,1.

Hợp chất 149: 3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



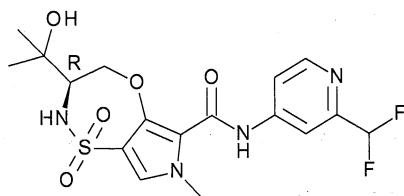
Hợp chất 149 (140 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 113, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$) để tạo ra hợp chất 149a (66 mg); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,33 (br q, $J=11,5$ Hz, 1 H), 2,17 (br dd, $J=14,0$, 6,9 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,85 (d, $J=10,8$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,70 phút. m/z : 430 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 431,1, và 149b (63 mg); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 2,17 (br dd, $J=14,0$, 6,9 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,85 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,59 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,70 phút. m/z : 430 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 431,1. Phương pháp R; Rt : 149a: 2,83 phút, 149b: 3,64 phút.

Hợp chất 150: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 150 (45 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 113, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 150a (23 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (q, J=11,6 Hz, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,1, 6,8 Hz, 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,4, 6,5 Hz, 1 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (d, J=10,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,3, 2,3 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,61 phút. m/z: 444 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 445,1, và 150b (22 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (br q, J=12,0 Hz, 1 H), 2,17 (br dd, J=13,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,68 - 2,79 (m, 1 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (br d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,61 phút. m/z: 444 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 445,1. Phương pháp R; Rt : 150a: 2,92 phút, 150b: 3,74 phút.

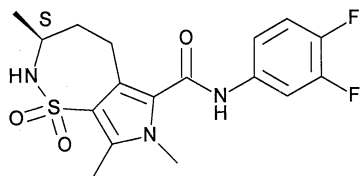
Hợp chất 151: (3R)-*N*-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 151 (359 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,49 - 3,61 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=12,5, 8,9$ Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 4,97 (dd, $J=12,9, 0,5$ Hz, 1 H), 6,91 (t, $J=55,0$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,09 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 9,75 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,73 phút. m/z : 429 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 430,1.

Hợp chất 152: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3,7,8-trimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit

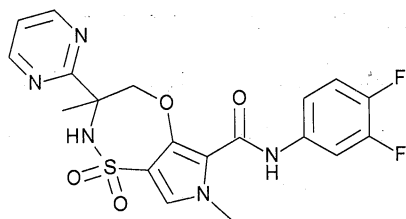


Metyl (3S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (200 mg, 0,73 mmol) được hòa tan trong axit axetic (5 mL) và brom (0,057 mL, 3,10 g/mL, 1,10 mmol) được bổ sung. Dung dịch này sau đó được hồi lưu trong 4 giờ và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 16 giờ. Dung dịch sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được làm dừng bằng NaHCO₃ và được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô sau đó được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50 để tạo ra metyl (3S)-8-bromo-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (202 mg).

Metyl (3S)-8-bromo-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (202 mg, 0,58 mmol) và 3,4-difloanilin (0,069 mL, 1,29 g/mL, 0,69 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và LiHMDS (1,7 mL, 1 M, 1,7 mmol) được bổ sung. Sau 2 giờ, dung dịch được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa) và được khuấy trong 5 phút. Dung dịch sau đó được pha loãng bằng EtOAc, được chiết và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô sau đó được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/0 đến 0/100 để tạo ra (3S)-8-bromo-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit (228 mg). Phương pháp B; Rt: 0,97 phút. m/z : 446 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 447,0.

(3S)-8-bromo-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit (54 mg, 0,12 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL). Tetrametyl thiếc (0,025 mL, 0,18 mmol) được bổ sung và dung dịch được sục nitơ trong 5 phút trước khi tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được bổ sung. Sau đó, lọ được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút. Dung dịch sau đó được lọc trên dicalit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/0 đến 80/20 và được nghiền thành bột tiếp với dietylete để tạo ra hợp chất 152 (37 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,15 - 1,39 (m, 1 H) 1,83 (br dd, J=14,0, 7,2 Hz, 1 H) 2,39 - 2,45 (m, 1 H) 2,42 (s, 2 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,88 - 2,98 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 7,07 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z: 382 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 383,1.

Hợp chất 153: N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydropyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 153 (205 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 125, sử dụng 2-amino-2-pyrimidin-2-yl-propan-1-ol thay vì 2-amino-2-phenylpropan-1-ol hydroclorua. 2-amino-2-pyrimidin-2-yl-propan-1-ol được tổng hợp như được mô tả đối với 2-amino-2-pyrazin-2-yl-propan-1-ol sử dụng 2-axetylpyrimidin thay vì axetylpyrazin. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 3 giờ và hợp chất 153 được kết tinh từ ACN. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 5,07 - 5,20 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,80 - 7,87 (m, 1 H), 8,30 - 8,36 (m, 1 H), 8,86 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 9,38 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,01 phút. m/z: 448 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 449,1. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 153a (75 mg); Phương pháp D; Rt: 1,93 phút. m/z: 448 (M-

H)⁻ Khối lượng chính xác: 449,1, MP: 228,3°C, và 153b (73 mg); Phương pháp D; Rt: 1,94 phút. m/z: 448 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 449,1; MP: 228,6°C. Phương pháp R; Rt : 153a: 4,67 phút, 153b: 5,97 phút.

Tổng hợp (2R)-2-amino-2-metyl-3-phenyl-propan-1-ol.

Dung dịch chứa Z-L-alanin (5 g, 22,4 mmol) và benzaldehyt dimetyl axetal (5,11 g, 33,6 mmol) trong diethylete (50 mL) được làm lạnh xuống -78°C. Bo triflorua eteat (23,5 mL, 1,15 g/mL, 190 mmol) được bổ sung, giữ nhiệt độ dưới -70°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến -15°C và tiếp tục khuấy qua tuần ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng trong NaHCO₃ đã được làm lạnh (bảo hòa, chứa nước, 100 mL) và được khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được loại bỏ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng heptan so với heptan:EtOAc 1:1 tạo ra benzyl (2S,4S)-4-metyl-5-oxo-2-phenyl-oxazolidin-3-carboxylat (6,2 g) dưới dạng dầu, dầu này được hóa rắn khi để yên. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 4,56 (q, *J*=6,9 Hz, 1 H), 5,10 (br s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,31 (br s, 4 H), 7,40 - 7,50 (m, 6 H).

Dung dịch chứa benzyl (2S,4S)-4-metyl-5-oxo-2-phenyl-oxazolidin-3-carboxylat (1,5 g, 4,82 mmol) và benzyl bromua (572 µL, 1,44 g/mL, 4,82 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit (5,78 mL, 1 M trong THF, 5,78 mmol) trong THF (5 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bảo hòa, chứa nước, 10 mL) và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra benzyl (2S,4R)-4-benzyl-4-metyl-5-oxo-2-phenyl-oxazolidin-3-carboxylat (1,01 g). Phương pháp D; Rt: 2,38 phút. m/z: 402 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 401,1.

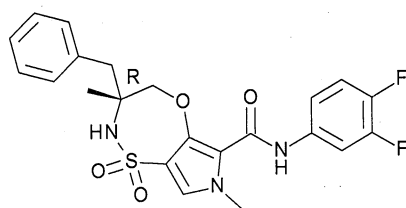
LiOH (121 mg, 5,03 mmol) đã hòa tan trong nước (1 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (2S,4R)-4-benzyl-4-metyl-5-oxo-2-phenyl-oxazolidin-3-carboxylat (1,01 g, 2,52 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. HCl (chứa nước, 1M, 5 mL) được bổ sung và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl (2R)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-metyl-

3-phenyl-propanoat (691 mg). Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z: 328 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 327,2.

Metyl (2R)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-metyl-3-phenyl-propanoat (560 mg, 1,71 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL). Lithi nhôm hydrua (5,13 mL, 1 M trong THF, 5,13 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. THF (100 mL) được bổ sung và sau đó kali natri tartrat tetrahydrat (2,17 g, 7,7 mmol) đã hòa tan trong nước (3 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Na₂SO₄ được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra benzyl N-[(1R)-1-benzyl-2-hydroxy-1-metyl-etyl]carbammat (186 mg).

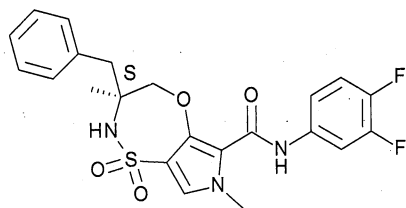
Benzyl N-[(1R)-1-benzyl-2-hydroxy-1-metyl-etyl]carbammat (186 mg, 0,62 mmol) và Pd/C (10%) (33 mg, 0,031 mmol) được phân phối trong MeOH (40 mL) và được đặt trong môi trường khí hydro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được làm bay hơi đến khô tạo ra (2R)-2-amino-2-metyl-3-phenyl-propan-1-ol mà được sử dụng như vậy.

Hợp chất 154: (3R)-3-benzyl-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



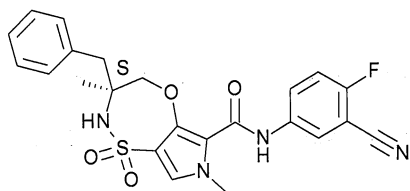
Hợp chất 154 (111 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 133, sử dụng (2R)-2-amino-2-metyl-3-phenyl-propan-1-ol thay vì 2-amino-2-metyl-1-propanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,80 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 3,00 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 5 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,57 - 7,80 (m, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,19 phút. m/z: 460 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 461,1.

Hợp chất 155: (3S)-3-benzyl-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 155 (92 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 133, sử dụng (2S)-2-amino-2-metyl-3-phenyl-propan-1-ol thay vì 2-amino-2-metyl-1-propanol. (2S)-2-amino-2-metyl-3-phenyl-propan-1-ol được tổng hợp như được mô tả đối với (2S)-2-amino-2-metyl-3-phenyl-propan-1-ol sử dụng Z-D-alanin thay vì Z-L-alanin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,80 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 3,00 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,57 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 5 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,71 - 7,89 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,19 phút. m/z : 460 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 461,1.

Hợp chất 156: (3S)-3-benzyl-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 156 (41 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 155, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 2,79 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,01 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,40 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,59 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 5 H), 7,49 (s, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,02 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z : 467 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 468,1.

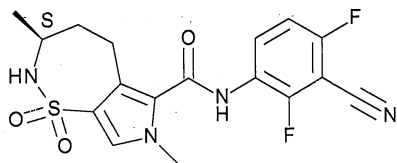
Tổng hợp (S)-2-(1-metylalyl)isoindolin-1,3-dion.

DIBAL (11 mL, 1 M trong heptan, 11 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khan chứa methyl (2S)-2-(benzyloxycarbonylamino)propanoat (2,50 g, 10,5 mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, dung dịch được làm dừng cân thận bằng NaF (chứa nước, bão hòa) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm nước nữa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 X 25 mL). Các chất chiết kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra benzyl N-[(1S)-1-methyl-2-oxo-etyl]carbamate (1,13 g) dưới dạng dầu.

Methyltriphenylphosphoni bromua (3,11 g, 8,69 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (50 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (8,2 mL, 1 M trong toluen, 8,2 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và dung dịch chứa benzyl N-[(1S)-1-methyl-2-oxo-etyl]carbamate (1,13 g, 5,43 mmol) trong toluen (5 mL) được bổ sung. Dung dịch được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 30 phút, sau đó được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa (chứa nước, bão hòa) (20 mL). Các lớp được phân tách và lớp chứa nước được rửa bằng EtOAc (10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra benzyl N-[(1S)-1-methylalyl]carbamate (230 mg) dưới dạng dầu, dầu này được hóa rắn khi để yên.

Benzyl N-[(1S)-1-methylalyl]carbamate (100 mg, 0,49 mmol) được hòa tan trong HCl (37% trong H₂O, 3 mL) và được gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 100°C. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong THF (5 mL). Bazơ Hunig (0,84 mL, 0,75 g/mL, 4,9 mmol) và 1,3-isobenzofurandion (79 mg, 0,54 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua tuần. Bazơ Hunig (0,84 mL, 0,75 g/mL, 4,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. (S)-2-(1-methylalyl)isoindolin-1,3-dion tạo thành trong hỗn hợp phản ứng này được thấy là giống hệt với (*S)-2-(1-methylalyl)isoindolin-1,3-dion đã được mô tả trong quy trình tổng hợp hợp chất 29. Phương pháp Q; Rt: (*R)-2-(1-methylalyl)isoindolin-1,3-dion : 1,65 phút, (*S)-2-(1-methylalyl)isoindolin-1,3-dion và (S)-2-(1-methylalyl)isoindolin-1,3-dion: 1,89 phút.

Hợp chất 157: (3S)-N-(3-xyano-2,4-diflo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Bổ sung TEA (12,7 mL, 0,73 g/mL, 91,7 mmol) vào metyl 3-bromo-1-metylpyrrol-2-carboxylat (10,0 g, 45,9 mmol) và 2-[(1S)-1-metylalyl]isoindolin-1,3-dion (10,2 g, 50,5 mmol) trong DMF (50 mL) và hỗn hợp được khuấy và được sục nito trong 5 phút. Sau đó, bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (1,17 g, 2,29 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy và được gia nhiệt trong bể dầu ở nhiệt độ 110°C trong 90 phút. Hỗn hợp thu được được lọc trên đệm dicalit, được rửa bằng EtOAc (300 mL) và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế trên silic oxit (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm tạo ra metyl 3-[(E,3S)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)but-1-enyl]-1-metylpyrrol-2-carboxylat (15,1 g) dưới dạng dầu màu vàng.

Bình hydro hóa được sục rửa bằng nito và sau đó được nạp Pd/C (10%) (2,37 g, 2,22 mmol). Bổ sung trong điều kiện nito metyl 3-[(E,3S)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)but-1-enyl]-1-metylpyrrol-2-carboxylat (15,4 g, 44,5 mmol) trong THF (200 mL) vào bình này. Huyền phù thu được sau đó được khuấy trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được lọc trên đệm dicalit trong dòng khí nito không đổi và đệm này được rửa bằng THF (250 mL). Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-[(3S)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butyl]-1-metylpyrrol-2-carboxylat (15,0 g).

Metyl 3-[(3S)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butyl]-1-metylpyrrol-2-carboxylat (15,0 g, 44,1 mmol) được hòa tan trong n-butanol (150 mL). Etylendiamin (118 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit sử dụng gradien từ 0 đến 10% MeOH/NH₃ trong DCM. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để

tạo ra methyl 3-[(3S)-3-aminobutyl]-1-methyl-pyrol-2-carboxylat (9,1 g) dưới dạng dầu. Phương pháp B; Rt: 0,52 phút. m/z : 211 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 210,1.

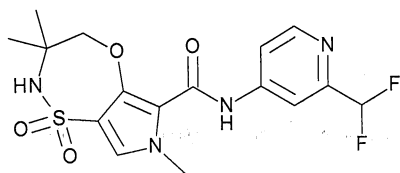
Axit closulfonic (55 mL, 1,75 g/mL, 832 mmol) được khuấy và được làm lạnh trong bể nước đá-axeton. Duy trì dòng nitơ nhẹ. Bổ sung từng giọt methyl 3-[(3S)-3-aminobutyl]-1-methyl-pyrol-2-carboxylat (3,50 g, 16,6 mmol) trong DCM (65 mL) vào dung dịch này. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá và đang khuấy chứa Na₂CO₃ (176 g) trong nước lạnh đá (1 L). Sau khi bổ sung, các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng DCM (2 X 500 mL). Các chất chiết kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế trên silica gel sử dụng rửa giải gradien (heptan/iPrOH 100:0 đến 20:80) tạo ra methyl (3S)-3,7-dimethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (1,95 g) dưới dạng dầu trong suốt. Phương pháp B; Rt: 0,73 phút. m/z : 271 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 272,1.

Methyl (3S)-3,7-dimethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (200 mg, 0,73 mmol) và 3-amino-2,6-diflo-benzonitril (0,16 g, 0,88 mmol) trong THF khô (5 mL) được xử lý bằng lithi bis(trimetylsilyl)amit (2,2 mL, 1 M trong THF, 2,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Sau đó, 5 mL nước muối được bổ sung và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết sử dụng EtOAc (2 X 30 mL). Các chất chiết kết hợp được cô trong chân không và phần thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và phần cần thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN).

Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm, được đông bay hơi với metanol (2 X 25 mL) và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 55°C trong 18 giờ tạo ra hợp chất 157 (7,6 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 1,31 - 1,45 (m, 1 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 2,77 - 2,89 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,03 (d, *J*=9,68 Hz, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 8,06 (td, *J*=8,97, 6,05 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 393 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 394,1, MP: 247,5°C.

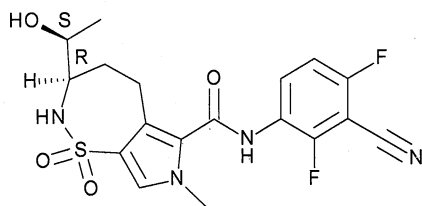
Metyl (3S)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (140 mg, 0,51 mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (77 mg, 0,57 mmol) trong THF (8 mL) được xử lý bằng LiHMDS (1 mL, 1 M trong THF, 1 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 5 mL). Sau đó, nước muối (5 mL) được bổ sung và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 X 10 mL). Các chất chiết kết hợp được cô trong chân không và phần thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và phần cần thu được được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra (3S)-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit (41 mg) giống hết hợp chất 56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,60 Hz, 3 H) 1,28 - 1,42 (m, 1 H) 1,77 - 1,92 (m, 1 H) 2,77 - 2,90 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 7,02 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,54 (t, J=9,13 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,19, 4,90, 2,86 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=5,72, 2,64 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 375 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 376,1.

Hợp chất 158: N-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3,3,7-trimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



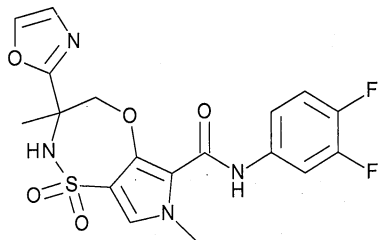
Hợp chất 158 (610 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 133, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,03 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,82 phút. m/z: 399 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 400,1, MP: 229,9°C.

Hợp chất 159: (3R)-N-(3-cyano-2,4-difluorophenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid



Hợp chất 159 (7 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 88, sử dụng 3-amino-2,6-difluorobenzonitril thay vì 3,4-difluoranilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,25 - 1,37 (m, 1 H), 2,17 - 2,24 (m, 1 H), 2,71 - 2,79 (m, 1 H), 3,15 - 3,24 (m, 2 H), 3,42 - 3,53 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,68 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 8,06 (td, $J=8,9, 6,2$ Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,71 phút. m/z : 423 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 424,1.

Hợp chất 160: N-(3,4-difluorophenyl)-3,7-dimethyl-3-oxazol-2-yl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid



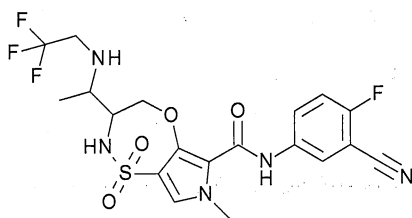
Hợp chất 160 (240 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 153, sử dụng 1-(oxazol-2-yl)etanon thay vì 2-acetylpyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,88 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 3 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,4$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z : 439 (M+H) $^+$ Khối lượng chính xác: 438,1. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel OD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH $_2$) để tạo ra hợp chất 160a (88 mg); MP: 239,5°C, và 160b (80 mg); MP: 240,2°C. Phương pháp Y; Rt : 160a: 3,43 phút, 160b: 3,73 phút.

Tổng hợp 2-amino-3-(2,2,2-trifloetylamin)butan-1-ol.

Tert-butyl 4-axetyl-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (3,0 g, 12 mmol) và 2,2,2-trifloetylamin (1,47 mL, 1,24 g/mL, 18,5 mmol) được hòa tan trong DCM (50 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,40 g, 16,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (40 mL) và được làm dừng bằng Na_2CO_3 (chứa nước, bão hòa, 60 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Dầu thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra tert-butyl 2,2-dimetyl-4-[1-(2,2,2-trifloetylamin)etyl]oxazolidin-3-carboxylat (4,2 g) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 1,04 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,35 - 1,57 (m, 15 H), 3,00 - 4,21 (m, 6 H).

tert-butyl 2,2-dimetyl-4-[1-(2,2,2-trifloetylamin)etyl]oxazolidin-3-carboxylat (3,73 g, 11,43 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (50 mL) và HCl (17 mL, 4 M trong 1,4-dioxan, 68,6 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 5 giờ, dung môi được loại bỏ tạo ra 2-amino-3-(2,2,2-trifloetylamin)butan-1-ol hydroclorua thô, hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Hợp chất 161: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifloetylamin)etyl]-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hỗn hợp chứa 2-amino-3-(2,2,2-trifloetylamin)butan-1-ol hydroclorua (2,13 g, 11,4 mmol) và bazơ Hunig (12,4 mL, 0,75 g/mL, 72,2 mmol) trong DCM khô (75 mL) được khuấy trong 15 phút để thu được dung dịch màu vàng trong suốt. Sau đó etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (3,08 g, 11,43 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO_3 (chứa nước, bão hòa, 75 mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (2 X 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và

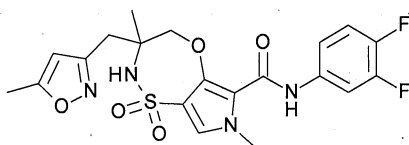
được làm bay hơi để thu được dầu màu vàng. Phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với EtOAc để thu được ethyl 3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetylaminopropyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (4,55 g) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 3 H), 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,85 - 2,10 (m, 1 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 2,99 - 3,52 (m, 5 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,54 - 4,77 (m, 1 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,64 phút. m/z : 418 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 419,1.

Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) [4039-32-1] #JNJ-70824# (12 mL, 1 M trong THF, 12 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetylaminopropyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,00 g, 2,38 mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (389 mg, 2,86 mmol) trong THF khô (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó, NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 30 mL) được bổ sung, sau đó là EtOAc (30 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Hai lớp này được tách riêng và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 X 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với EtOAc tạo ra *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetylaminopropyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (818 mg).

N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetylaminopropyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (818 mg, 1,61 mmol) và xesi florua (976 mg, 6,42 mmol) được hòa tan trong DMF khô (12 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 X 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với EtOAc để thu được bột màu vàng. 4 chất đồng phân được tách riêng thông qua Prep SFC (Pha cố định: Chiralpak Daicel AS 20 microhm 500 gr, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$) tạo ra hợp chất 161a (89 mg); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 2,30 - 2,43 (m, 1 H), 2,71 - 2,84 (m, 1 H), 3,12 - 3,41 (m, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, $J=12,7$, 8,9 Hz, 1 H), 4,84 (dd, $J=12,8$, 1,9 Hz, 1 H), 7,44 - 7,56 (m, 2 H), 7,60 (br s, 1 H), 8,00 (ddd, $J=9,2$, 4,9, 2,7

Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 9,55 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,92 phút. m/z : 488 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 489,1, hợp chất 161b (70 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,08 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 1 H), 3,13 - 3,41 (m, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, $J=12,7, 8,9$ Hz, 1 H), 4,84 (dd, $J=12,7, 2,0$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,62 (br s, 1 H), 8,00 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,8$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 9,55 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,92 phút. m/z : 488 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 489,1, hợp chất 161c (15 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 2,35 (q, $J=7,4$ Hz, 1 H), 2,88 - 3,02 (m, 1 H), 3,12 - 3,44 (m, 2 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,72 (dd, $J=12,8, 1,3$ Hz, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H), 7,59 (br s, 1 H), 8,02 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,7$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,93 phút. m/z : 488 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 489,1 và hợp chất 161d (18 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 2,35 (q, $J=7,3$ Hz, 1 H), 2,89 - 3,03 (m, 1 H), 3,13 - 3,45 (m, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1 H), 4,72 (dd, $J=13,1, 1,2$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,56 (m, 2 H), 7,60 (br s, 1 H), 8,02 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,7$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,93 phút. m/z : 488 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 489,1. Phương pháp AA; Rt : 161a: 3,69 phút, 161b: 3,61 phút, 161c: 3,75 phút, 161d: 4,02 phút.

Hợp chất 162: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



DL-alanin metyl este hydroclorua (12,8 g, 91,7 mmol) được nghiền mịn và được bổ sung vào DCM (250 mL). Benzophenon imin (14,4 g, 1,62 g/mL, 79,5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được tách riêng và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra metyl 2-(benzhydrylidenamino)propanoat (15,7 g) dưới dạng dầu trong suốt.

Kali tert-butoxit (3,74 g, 33,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được làm lạnh (-10°C) chứa methyl 2-(benzhydrylidenamino)propanoat (7,42 g, 27,8 mmol) và 3-(clometyl)-5-metylisoxazol (3,77 g, 27,8 mmol) trong NMP (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ và HCl (67 mL, 1 M trong H_2O , 67 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước muối (3 X 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra methyl 2-(benzhydrylidenamino)-2-metyl-3-(5-metylisoxazol-3-yl)propanoat (4,44 g) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,37 - 2,41 (m, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 8,78 (br s, 3 H).

Methyl 2-(benzhydrylidenamino)-2-metyl-3-(5-metylisoxazol-3-yl)propanoat (4,44 g, 18,9 mmol) được hòa tan trong MeOH (50 mL) được làm lạnh trong bể đá (-10°C). Natri borohydrua (2,15 g, 56,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Quan sát thấy sự biến đổi không hoàn toàn. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tái phân tán trong THF (100 mL) và lithi nhôm hydrua (18,9 mL, 1 M trong THF, 18,9 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Natri sulfat decahydrat (27,4 g, 85,1 mmol) được bổ sung sau đó là Na_2SO_4 . Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với $\text{DCM}:\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 9:1 tạo ra 2-amino-2-metyl-3-(5-metylisoxazol-3-yl)propan-1-ol (1,41 g) dưới dạng dầu trong suốt. Bánh lọc được rửa bằng MeOH và các chất dễ bay hơi được loại bỏ khỏi phần dịch lọc. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với $\text{DCM}:\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 9:1 tạo ra đợt thứ hai của 2-amino-2-metyl-3-(5-metylisoxazol-3-yl)propan-1-ol (455 mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

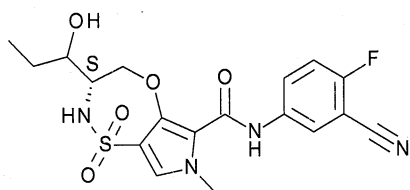
Cả hai phân đoạn (1,44 g và 455 mg, 11,1 mmol), etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,74 g, 10,2 mmol) và bazơ Hunig (4,37 mL, 0,75 g/mL, 25,4 mmol) được hòa tan trong ACN (25 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra etyl 3-flo-4-[[1-

(hydroxymetyl)-1-metyl-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2,42 g) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này hóa rắn qua đêm.

Etyl 3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-1-metyl-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (484 mg, 1,20 mmol) và 3,4-difloanilin (0,12 mL, 1,29 g/mL, 1,2 mmol) được phân tán trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (6 mL, 1 M trong THF, 6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 10 mL) và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-1-metyl-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (175 mg).

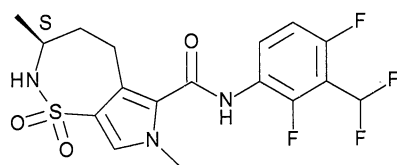
N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-4-[[1-(hydroxymetyl)-1-metyl-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (175 mg, 0,36 mmol) và xesi florua (219 mg, 1,44 mmol) được phân phối trong DMF (3 mL) và được gia nhiệt trong ống vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit và gradien heptan so với EtOAc được áp dụng tạo ra hợp chất 162. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, MeOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 162a (32 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,38 - 2,41 (m, 3 H), 2,87 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,04 phút. m/z: 465 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 466,1 và hợp chất 162b (33 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,37 - 2,41 (m, 3 H), 2,87 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,80 - 7,93 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,04 phút. m/z: 465 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 466,1, dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp EtOAc:DIPE. Phương pháp V; Rt : 162a: 3,82 phút, 162b: 4,21 phút.

Hợp chất 163: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(1-hydroxypropyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 163 (132 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 142, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 163a (41 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,65 - 1,78 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,6, 8,8 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J=12,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,99 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 (br d, J=8,6 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,69 phút. m/z: 421 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 422,1, và 163b (21 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J=13,1, 0,5 Hz, 1 H), 4,88 (br d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,35 (br s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,70 phút. m/z: 421 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 422,1; MP: 247,0 °C. Phương pháp R; Rt : 163a: 4,44 phút, 163b: 4,60 phút.

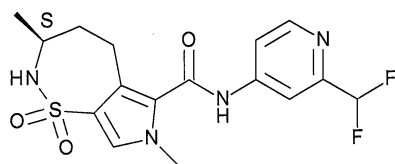
Hợp chất 164: (3*S*)-*N*-[3-(diflometyl)-2,4-diflo-phenyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 164 (87 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 157, sử dụng 3-(diflometyl)-2,4-diflo-anilin thay vì 3-amino-2,6-diflo-benzonitril. ¹H

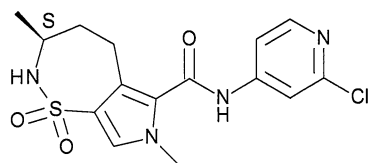
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,29 - 1,52 (m, 1 H) 1,79 - 1,99 (m, 1 H) 2,74 - 2,93 (m, 1 H) 3,12 (br dd, $J=15,07$, 6,05 Hz, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,02 (br d, $J=9,02$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,56 (m, 3 H) 7,77 - 7,99 (m, 1 H) 10,13 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,89 phút. m/z : 418 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 419,1, MP: 227,7°C.

Hợp chất 165: (3S)-*N*-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



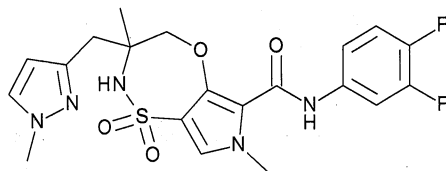
Hợp chất 165 (84 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 157, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3-amino-2,6-diflo-benzonitril. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,29 - 1,44 (m, 1 H) 1,79 - 1,93 (m, 1 H) 2,78 - 2,91 (m, 1 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 6,73 - 7,12 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,75 (dd, $J=5,50$, 1,76 Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,74 phút. m/z : 385 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 384,1.

Hợp chất 166: (3S)-*N*-(2-clo-4-pyridyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



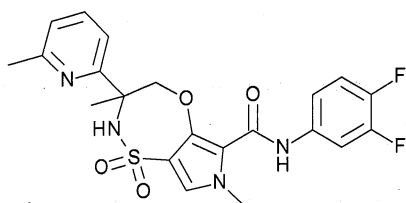
Hợp chất 166 (107 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 157, sử dụng 2-clopyridin-4-amin thay vì 3-amino-2,6-diflo-benzonitril. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,27 - 1,47 (m, 1 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,04 (d, $J=9,46$ Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,58 (dd, $J=5,72$, 1,76 Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=5,50$ Hz, 1 H) 10,81 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,76 phút. m/z : 367 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 368,1.

Hợp chất 167: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 167 (435 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 3-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol hydroclorua thay vì 3-(clometyl)-5-metylisoxazol. Hỗn hợp raxemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, MeOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 167a (154,1 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 2,98 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,14 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,99 phút. m/z : 464 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 465,1, và 167b (151,4 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 2,98 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,14 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,99 phút. m/z : 464 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 465,1. Phương pháp V; Rt : 167a: 3,93 phút, 167b: 4,50 phút.

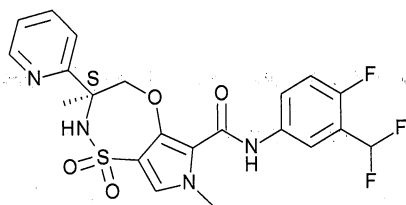
Hợp chất 168: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-(6-metyl-2-pyridyl)-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 168 (118 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 153, sử dụng 2-axetyl-6-metylpyridin thay vì 2-axetylpyrimidin. ¹H NMR

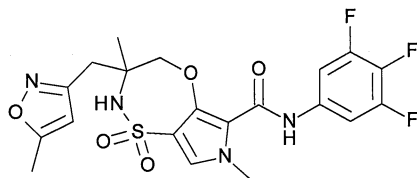
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 - 1,59 (m, 3 H), 2,44 - 2,47 (m, 3 H), 3,79 - 3,84 (m, 3 H), 4,97 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 5,21 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,51 (m, 3 H), 7,60 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,89 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,26 phút. m/z : 463 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 462,1. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 168a (37 mg); MP: 221,9°C, và 168b (35 mg); MP: 221,5°C. Phương pháp T; Rt : 168a: 3,67 phút, 168b: 4,66 phút.

Hợp chất 169: (3S)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(2-pyridyl)-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 169 (131 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 127, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 - 1,62 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 5,20 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,41 (m, 3 H), 7,47 (s, 1 H), 7,79 - 7,89 (m, 3 H), 8,05 (dd, $J=6,3, 2,6$ Hz, 1 H), 8,48 - 8,52 (m, 2 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,07 phút. m/z : 479 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 480,1; MP: 208,8°C.

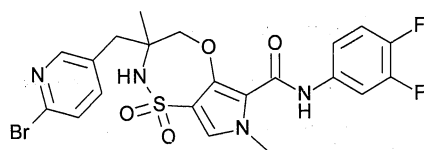
Hợp chất 170: 3,7-dimetyl-3-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 170 (102 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định:

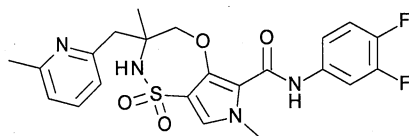
Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Pha động: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 170a (18 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z : 483 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 484,1 và hợp chất 170b (29 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,27 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z : 483 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 484,1. Phương pháp X; Rt : 170a: 4,81 phút, 170b: 5,12 phút.

Hợp chất 171: 3-[(6-bromo-3-pyridyl)metyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



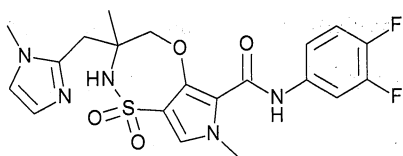
Hợp chất 171 (102 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 2-bromo-5-(bromometyl)pyridin thay vì 3-(clometyl)-5-methylisoxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,72 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,64 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,31 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,11 phút. m/z : 539 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 540,0, MP: 259,2 °C.

Hợp chất 172: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-[(6-metyl-2-pyridyl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



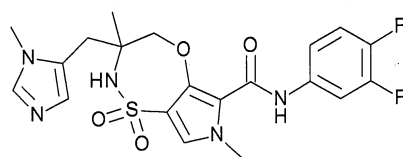
Hợp chất 172 (196 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 2-(bromometyl)-6-metyl-pyridin thay vì 3-(clometyl)-5-metylisoxazol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,49 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,62 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z : 475 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 476,1, MP: 206,0 °C. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 172a (65 mg) và hợp chất 172b (36 mg). Phương pháp W; Rt : 172a: 4,20 phút, 172b: 4,40 phút.

Hợp chất 173: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 173 (109 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 2-clometyl-1-metyl-1H-imidazol thay vì 3-(clometyl)-5-metylisoxazol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 - 1,36 (m, 3 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,75 - 3,83 (m, 3 H), 4,51 - 4,66 (m, 2 H), 6,82 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 8,07 (br s, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,92 phút. m/z : 464 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 465,1, MP: 297,1°C.

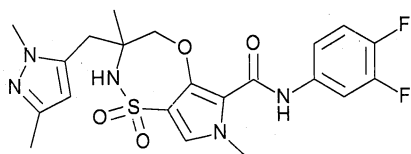
Hợp chất 174: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-[(3-metylimidazol-4-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 174 (109 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 5-clometyl-1-metyl-1H-imidazol thay vì 3-(clometyl)-5-

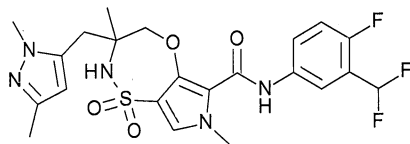
metylisoxazol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03 - 1,24 (m, 3 H), 2,83 (d, $J=15,0$ Hz, 1 H), 2,97 (d, $J=15,0$ Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,38 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 4,65 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,79 - 7,91 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,87 phút. m/z : 464 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 465,1, MP: 265,5°C.

Hợp chất 175: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-[(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 175 (182 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 5-(clometyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol thay vì 3-(clometyl)-5-metylisoxazol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,85 (d, $J=14,5$ Hz, 1 H), 3,01 (d, $J=14,7$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,38 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,65 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,81 - 7,92 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,98 phút. m/z : 478 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 479,1. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$) tạo ra hợp chất 175a (74 mg) và hợp chất 175b (63 mg). Phương pháp R; Rt : 172a: 3,88 phút, 172b: 5,31 phút.

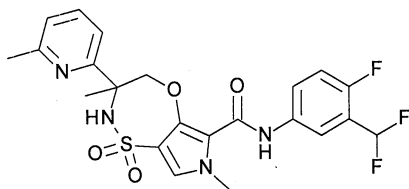
Hợp chất 176: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-[(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 176 được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 175, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,94 (dd, $J=55,6, 14,6$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,38 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J=13,6$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,23 (t,

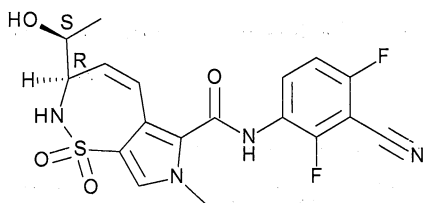
$J=54,8$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,98 phút. m/z : 510 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 511,2. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 176a (97 mg) và hợp chất 176b (83 mg). Phương pháp R; Rt : 176a: 3,61 phút, 176b: 5,13 phút.

Hợp chất 177: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-3-(6-metyl-2-pyridyl)-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



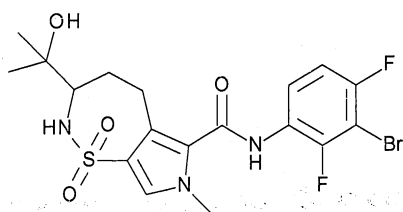
Hợp chất 177 (273 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 168, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 - 1,62 (m, 3 H), 2,44 - 2,48 (m, 3 H), 3,78 - 3,86 (m, 3 H), 4,97 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 5,20 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (br t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,4, 2,7$ Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,41 - 9,47 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,15 phút. m/z : 493 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 494,1; MP: 210,2°C. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua Prep SFC (Pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 177a (66 mg) và hợp chất 177b (86 mg). Phương pháp T; Rt : 177a: 3,09 phút, 177b: 3,88 phút.

Hợp chất 178: (3R)-*N*-(3-xyano-2,4-diflo-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



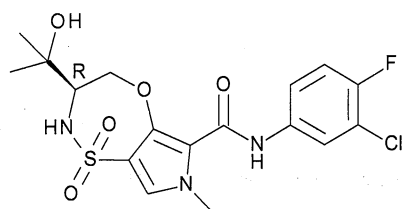
Hợp chất 178 (26 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 3-amino-2,6-diflobenzonitril thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,64 - 3,78 (m, 4 H), 3,82 (ddt, $J=10,1, 7,4, 2,7, 2,7$ Hz, 1 H), 4,98 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 5,98 (dd, $J=12,5, 2,9$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,06 (td, $J=8,9, 6,2$ Hz, 1 H), 10,59 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,73 phút. m/z : 421 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 422,1.

Hợp chất 179: *N*-(3-bromo-2,4-diflo-phenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 179 (274 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 113, sử dụng 3-bromo-2,4-diflo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,37 (q, $J=11,7$ Hz, 1 H), 2,18 (br dd, $J=14,2, 7,2$ Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 6,85 (br d, $J=10,3$ Hz, 1 H), 7,31 (td, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,70 (td, $J=8,7, 5,9$ Hz, 1 H), 10,15 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z : 490 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 491,0, MP: 236,8 °C.

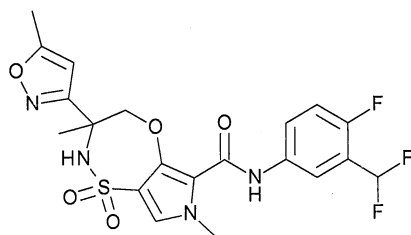
Hợp chất 180: (3R)-*N*-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 180 (289 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz,

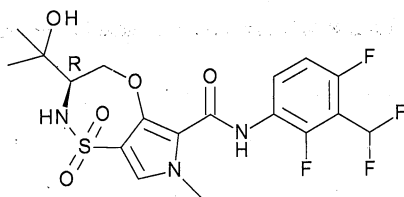
DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, $J=12,5, 8,9$ Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,96 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,65 (ddd, $J=9,0, 4,3, 2,6$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,82 phút. m/z : 430 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 431,1, MP: 234,1 °C.

Hợp chất 181: *N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-3-(5-metylisoxazol-3-yl)-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



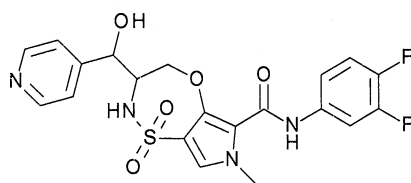
Hợp chất 181 (151 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 153, sử dụng 1-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon thay vì 2-axetylpyrimidin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 (s, 3 H), 2,39 - 2,43 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,83 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J=13,3$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,2$ Hz, 1 H), 7,37 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,80 - 7,85 (m, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,4, 2,7$ Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,03 phút. m/z : 483 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 484,1. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel OD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) để tạo ra hợp chất 181a (47 mg) và 181b (48 mg). Phương pháp Y; Rt : 181a: 3,07 phút, 181b: 3,53 phút.

Hợp chất 182: (3R)-*N*-[3-(diflometyl)-2,4-diflo-phenyl]-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 182 (153 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 3-(diflometyl)-2,4-diflo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,99 (dd, $J=12,5, 8,8$ Hz, 1 H), 4,83 - 5,03 (m, 2 H), 7,15 - 7,78 (m, 4 H), 8,17 - 8,34 (m, 1 H), 9,36 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,79 phút. m/z : 464 (M-H) $^+$ Khối lượng chính xác: 465,1, MP: 182,1 $^{\circ}\text{C}$.

Hợp chất 183: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-[hydroxy(4-pyridyl)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (100 mL, 1 M trong THF, 100 mmol) ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch đã được làm lạnh chứa etyl 2-(dibenzylamino)axetat (10 g, 35,3 mmol) trong THF khô (200 mL). Dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, 4-pyridincarboxaldehyt (6,6 mL, 1,137 g/mL, 70,6 mmol) được bổ sung từ từ. Sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C trong 1 giờ. Dung dịch NH_4Cl (chứa nước, bão hòa, 150 mL) được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 X 200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien DCM so với EtOAc tạo ra etyl 2-(dibenzylamino)-3-hydroxy-3-(4-pyridyl)propanoat (8,72 g) dưới dạng dầu màu vàng.

Bổ sung imidazol (524 mg, 7,69 mmol) sau đó là TBDMS-Cl (1,16 g, 7,69 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(dibenzylamino)-3-hydroxy-3-(4-pyridyl)propanoat (1,30 g, 2,56 mmol) trong DCM khô/pyridin và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bổ sung thêm imidazol (524 mg, 7,69 mmol) và TBDMS-Cl (1,16 g, 7,69 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Bổ sung thêm imidazol (524 mg, 7,69 mmol) và TBDMS-Cl (1,16 g, 7,69 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Pyridin (15 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO_3 (chứa nước, bão hòa) và sản phẩm được chiết bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô

trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để thu được dầu màu vàng, dầu này được tinh chế và được tách riêng thành 2 chất đồng phân không đối quang của nó bằng sắc ký cột silica gel (0% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra chất đồng phân không đối quang 1 (744 mg); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0,30 (s, 3 H), -0,02 (s, 3 H), 0,72 (s, 9 H), 1,42 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 3,31 (d, $J=14,0$ Hz, 2 H), 3,53 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 3,91 (d, $J=14,0$ Hz, 2 H), 4,20 - 4,43 (m, 2 H), 4,97 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 6,89 - 7,02 (m, 6 H), 7,15 - 7,24 (m, 6 H), 8,48 - 8,57 (m, 2 H); Phương pháp D; Rt: 3,11 phút. m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 504,3 và chất đồng phân không đối quang 2 (40 mg); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0,23 (s, 3 H), 0,03 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 3,58 (d, $J=4,5$ Hz, 1 H), 3,81 (d, $J=14,3$ Hz, 2 H), 4,07 - 4,37 (m, 4 H), 5,30 (d, $J=4,5$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 6 H), 7,14 - 7,25 (m, 6 H), 8,45 - 8,53 (m, 2 H); Phương pháp D; Rt: 3,29 phút. m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 505,3.

Bổ sung từ từ DIBAL (3,5 mL, 1 M trong heptan, 3,5 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ vào dung dịch đã được làm lạnh chứa chất đồng phân không đối quang 1 (744 mg, 1,46 mmol) trong DCM khô và khuấy liên tục ở nhiệt độ này trong 4 giờ. DIBAL thêm nữa (3,5 mL, 1 M trong heptan, 3,5 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng MeOH (6 mL) sau đó là kali natri tartrat (15 mL) ở nhiệt độ -78°C . Sau đó, bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được chiết bằng DCM (3 X 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với EtOAc để tạo ra 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-(dibenzylamino)-3-(4-pyridyl)propan-1-ol (611 mg) dưới dạng dầu trong suốt. Phương pháp B; Rt: 1,42 phút. m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Khối lượng chính xác: 462,3.

Paladi hydroxit trên cacbon (91 mg, 0,65 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-(dibenzylamino)-3-(4-pyridyl)propan-1-ol (300 mg, 0,65 mmol) trong MeOH đã được loại khí (6,5 mL) và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm dicalit (dung môi rửa giải MeOH) và được cô trong chân không. Phần thô được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

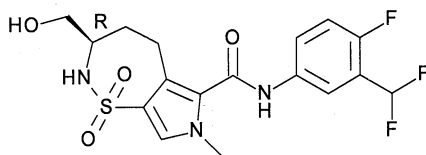
Bổ sung etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (0,16 g, 0,57 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(4-pyridyl)propan-1-ol (162 mg, 0,57 mmol) và bazơ Hunig (0,62 mL, 0,75 g/mL, 3,6 mmol) trong DCM khô (3,9 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa, 5 mL). 2 lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với EtOAc để thu được etyl 4-[[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-(hydroxymetyl)-2-(4-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (120 mg) dưới dạng dầu màu da cam.

Bổ sung từ từ lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,4 mL, 1 M trong THF, 1,4 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-[[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-(hydroxymetyl)-2-(4-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (120 mg, 0,23 mmol) và 3,4-difloanilin (0,035 mL, 1,29 g/mL, 0,35 mmol) trong THF khô (2,8 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, nó được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 10 mL) và EtOAc được bổ sung (5 mL). Hai lớp này được tách riêng và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 X 10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với EtOAc để tạo ra 4-[[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-(hydroxymetyl)-2-(4-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (104 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu.

4-[[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-(hydroxymetyl)-2-(4-pyridyl)etyl]sulfamoyl]-N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (104 mg, 0,17 mmol) và xesi florua (106 mg, 0,70 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh (5 mL) và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 X 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien DCM so với DCM:MeOH 9:1 để thu được bột màu nâu. Việc tinh chế lần thứ hai được thực hiện bằng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) để thu được hợp chất 183 (8 mg) dưới dạng hỗn hợp chứa 2 chất đồng phân đối ảnh. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,17 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1

H), 4,57 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 4,93 (dd, $J=12,9, 2,3$ Hz, 1 H), 6,10 (br s, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 5 H), 7,71 (br s, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,53 - 8,62 (m, 2 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,62 phút. m/z : 463 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 464,1.

Hợp chất 184: (3R)-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit

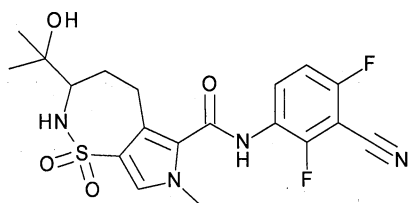


Diisobutyl nhôm hydrua (1,5 mL, 1 M trong heptan, 1,5 mmol) được bổ sung từng giọt trong 5 phút vào dung dịch chứa O6-etyl O3-metyl (3R)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-3,6-dicarboxylat (239 mg, 0,70 mmol) trong 2-MeTHF (25 mL, 0,86 g/mL, 250 mmol) ở nhiệt độ -78°C và được khuấy 1 giờ. Lượng khác nữa của diisobutyl nhôm hydrua (3 mL, 1 M, 3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 15 phút ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước trong 10 phút và được làm dừng bằng metanol (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng HCl (chứa nước, 1 M, 10 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL). Lóp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra etyl (3R)-3-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (62 mg) dưới dạng bột màu trắng. Phương pháp D; Rt: 1,31 phút. m/z : 301 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 302,1.

Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong THF (1 mL, 1 M trong THF, 1 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl (3R)-3-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (62 mg, 0,205 mmol) và 3-(diflometyl)-4-flo-anilin hydroclorua (51 mg, 0,26 mmol) trong THF (3 mL) và được khuấy 3 giờ. 3-(diflometyl)-4-flo-anilin hydroclorua (102 mg, 0,52 mmol) và lithi bis(trimetylsilyl)amit trong THF (2 mL, 1 M trong THF, 2 mmol) thêm nữa được bổ sung và được khuấy 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa), được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ

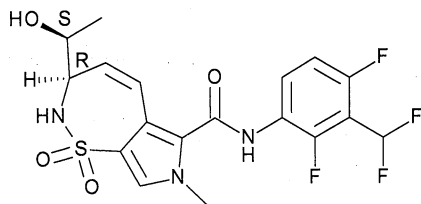
được làm khô trên magie sulfate, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan và tiếp theo thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 184 (11 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 - 1,36 (m, 1 H), 2,02 (br dd, *J*=14,3, 6,6 Hz, 1 H), 2,75 - 2,85 (m, 1 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 3,26 (dt, *J*=10,3, 6,8 Hz, 1 H), 3,38 - 3,53 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,76 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 7,07 - 7,40 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, *J*=6,2, 2,4 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,50 phút. *m/z*: 416 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 417,1.

Hợp chất 185: *N*-(3-cyano-2,4-difluorophenyl)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamid



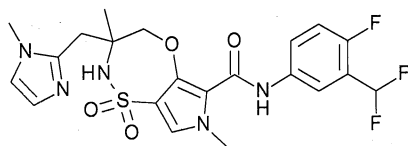
Ống vi sóng được nạp hợp chất 179 (248 mg, 0,5 mmol), kẽm xyanua (41 mg, 0,35 mmol), và DMF (5 mL). Dung dịch này được sục nitơ trong 10 phút và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclo paladi(II) (37 mg, 0,05 mmol) được bổ sung. Ống được đóng kín, được khuấy và được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được sục nitơ trong 10 phút và Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) được bổ sung. Ống được đóng kín và được khuấy và được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên đệm dicalit, được rửa bằng 10 mL axetonitril và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 185 (17 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,31 - 1,42 (m, 1 H), 2,18 (br dd, *J*=13,5, 6,9 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 3,15 - 3,29 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 6,85 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 8,07 (td, *J*=8,9, 6,1 Hz, 1 H), 10,32 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,76 phút. *m/z*: 437 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 438,1.

Hợp chất 186: (3R)-N-[3-(diflometyl)-2,4-diflo-phenyl]-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrololo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



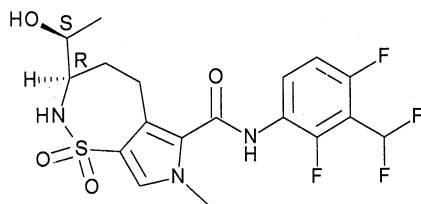
Hợp chất 186 (72 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 3-(diflometyl)-2,4-diflo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,78 - 3,85 (m, 1 H), 4,98 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 5,98 (dd, $J=12,5, 2,6$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J=12,7, 2,5$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J=52,0$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H), 10,41 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,78 phút. m/z : 446 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 447,1.

Hợp chất 187: N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-3-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



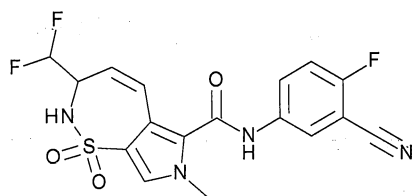
Hợp chất 187 (75 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 173, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 3,01 - 3,06 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,54 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 8,00 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 8,08 (br s, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z : 496 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 497,1, MP: 282,8°C.

Hợp chất 188: (3R)-N-[3-(diflometyl)-2,4-diflo-phenyl]-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 188 (96 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 88, sử dụng 3-(diflometyl)-2,4-diflo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 2,21 (br dd, $J=14,0, 6,9$ Hz, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,67 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,90 (br d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,34 (br t, $J=52,2$ Hz, 1 H), 7,30 (br t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 1 H), 10,14 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z : 448 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 449,1, MP: 277,1°C.

Hợp chất 189: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(diflometyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



(S)-(-)-2-metyl-2-propansulfinamit (21,2 g, 175 mmol) được trộn với 1-etoxy-2,2-difloetan-ol (20,1 g, 159 mmol). Titan(IV)etoxit (50 mL, 1,09 g/mL, 238 mmol) được bổ sung để tạo thành dung dịch đặc, màu trong suốt, dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C với bình ngưng hồi lưu trong điều kiện nitơ trong 2 ngày. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng sử dụng EtOAc (500 mL). Hỗn hợp được rót vào nước muối (500 mL) trong khi khuấy mạnh. Hỗn hợp hai pha này được lọc trên đệm dicalit, được rửa bằng EtOAc (500 mL). Các lớp của phần dịch lọc được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng rửa giải gradien (EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra N-(1-etoxy-2,2-diflo-etyl)-2-metyl-

propan-2-sulfinamit (18,3 g). Phương pháp B; Rt: 0,69 phút. m/z : 230 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 229,1.

N-(1-etoxy-2,2-diflo-etyl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit (18,0 g, 78,5 mmol) trong DCM (300 mL) được làm lạnh dưới dòng khí nitơ xuống -50°C. Bỏ sung vinylmagie bromua (118 mL, 1 M, 118 mmol) từng giọt trong điều kiện nitơ vào hỗn hợp này và khuấy, duy trì nhiệt độ dưới -47°C. Sau khi bỏ sung hoàn toàn, tiếp tục khuấy trong 3 giờ, được để đạt đến 0°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa) và được pha loãng bằng EtOAc (500 mL). Các lớp được phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 X 250 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc để tạo ra *N*-[1-(diflometyl)alyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (8,86 g). Phương pháp B; Rt: 0,71 phút. m/z : 212 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 211,1.

N-[1-(diflometyl)alyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (8,86 g, 42,0 mmol) được hòa tan trong MeOH (100 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được xử lý bằng HCl (21 mL, 4 M trong dioxan, 84 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn thu được được nghiền thành bột với dietylete, được lọc, được rửa bằng dietylete (100 mL) và được làm khô trong lò chân không để tạo ra 1,1-diflobut-3-en-2-amin hydroclorua (5,4 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

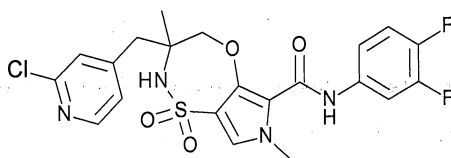
Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (3,68 g, 11,6 mmol) được hòa tan trong pyridin (10 mL). 1,1-diflobut-3-en-2-amin hydroclorua (2 g, 13,9 mmol) được bỏ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế trên silic oxit (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra metyl 3-bromo-4-[1-(diflometyl)alylsulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1200 mg). Phương pháp B; Rt: 0,84 phút. m/z : 385 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 386,0.

Metyl 3-bromo-4-[1-(diflometyl)alylsulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (200 mg, 0,52 mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (84 mg, 0,62 mmol) trong THF khô (5 mL) được xử lý bằng lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,6 mL, 1 M trong THF, 1,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lithi

bis(trimethylsilyl)amit (1 mL, 1 M trong THF, 1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa, 10 mL) và nước muối (10 mL). Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 X 20 mL). Các chất chiết kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế trên silic oxit (rửa giải gradien: EtOAc:heptan 0:100 đến 100:0) tạo ra 3-bromo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[1-(diflometyl)alylsulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (210 mg).

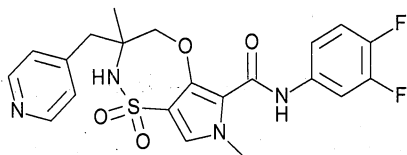
3-bromo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[1-(diflometyl)alylsulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (210 mg, 0,43 mmol) trong DMF (1 mL) với TEA (0,12 mL, 0,73 g/mL, 0,85 mmol) được sục nitơ trong 5 phút. Sau đó bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (11 mg, 0,021 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện nitơ trong ống bít kín ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót trên đệm silic oxit như vậy và gradien từ heptan đến EtOAc được áp dụng tạo ra hợp chất 189 (86 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,38 - 4,59 (m, 1 H) 5,74 (dd, *J*=12,54, 2,86 Hz, 1 H) 6,07 - 6,49 (m, 1 H) 6,76 (dd, *J*=12,54, 2,64 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=9,13 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,98 (ddd, *J*=9,19, 4,90, 2,64 Hz, 1 H) 8,03 - 8,34 (m, 2 H) 10,93 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. *m/z* : 409 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 410,1.

Hợp chất 190: 3-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 190 (90 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 2-clo-4-(clometyl)pyridin thay vì 3-(clometyl)-5-metylisoxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (s, 3 H) 2,65 (d, *J*=12,9 Hz, 1 H) 3,35 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,38 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 4,98 (br d, *J*=13,4 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,26 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 1 H) 8,39 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,07 phút. *m/z* : 495 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 496,1, MP: 225,0°C.

Hợp chất 191: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(4-pyridylmetyl)-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 190 (70 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong MeOH (25 mL) và Pd/C (10%) (15 mg, 0,014 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro. Sau 2 giờ, dung dịch được lọc trên dicalit, được cô trong chân không, được tái hòa tan trong DCM (30 mL), được trung hòa bằng NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa) và các chất hữu cơ kết hợp được cô trong chân không và được tinh chế trên silic oxit sử dụng DCM/MeOH 100/0 đến 90/10 để tạo ra hợp chất 191 (23 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 2,74 (d, *J*=13,0 Hz, 1 H) 3,07 (d, *J*=12,8 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,40 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J*=13,6 Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,78 (br s, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 8,51 - 8,53 (m, 2 H) 9,41 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,96 phút. *m/z* : 461 (M-H)⁺ Khối lượng chính xác: 462,1, MP: 276,0°C.

Tổng hợp 2-amino-2-(1-metylpyrazol-3-yl)propan-1-ol.

Ống dung tích 30ml được nạp etyl *N*-(diphenylmetylen)glyxinat (2,5 g, 9,35 mmol), 3-bromo-1-metyl-1h-pyrazol (1,51 g, 9,35 mmol), kali phosphat ba lần (6 g, 27,7 mmol) trong toluen (15 mL) và hỗn hợp được sục N₂ trong 5 phút. Bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (526 mg, 1,03 mmol) được bổ sung và lọ được đậy nắp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh và được lọc trên decalit. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra etyl 2-(benzhydrylidenamino)-2-(1-metylpyrazol-3-yl)axetat (1,95 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

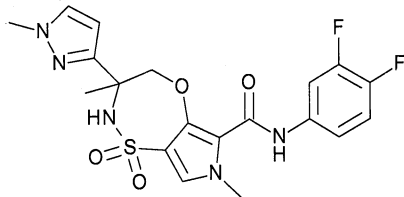
Etyl 2-(benzhydrylidenamino)-2-(1-metylpyrazol-3-yl)axetat (1,95 g, 5,61 mmol) được hòa tan trong DMF (30 mL) trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp được làm lạnh trên bề nước đá và NaH (thẻ phân tán 60% trong dầu khoáng) (269 mg, 6,74 mmol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút.

MeI (0,42 mL, 2,28 g/mL, 6,74 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong 15 phút và sau đó được để tăng đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm dừng với nước và hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra ethyl 2-(benzhydrylidenamino)-2-(1-methylpyrazol-3-yl)propanoat (1,1 g) dưới dạng dầu màu vàng.

Ethyl 2-(benzhydrylidenamino)-2-(1-methylpyrazol-3-yl)propanoat (1,1 g, 3,04 mmol) được hòa tan trong diethylete (20 mL). HCl (3,7 mL, 1 M trong H₂O, 3,7 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được trung hòa bằng NaHCO₃. Lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF và lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% MeOH/NH₃ (90/10) trong DCM. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra ethyl 2-amino-2-(1-methylpyrazol-3-yl)propanoat (382 mg) dưới dạng dầu trong suốt. Phương pháp B; Rt: 0,52 phút. m/z : 198 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 197,1.

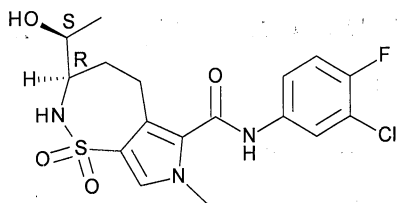
Ethyl 2-amino-2-(1-methylpyrazol-3-yl)propanoat (382 mg, 1,94 mmol) được hòa tan trong MeOH (10 mL) dưới N₂. Natri borohydrua (147 mg, 3,87 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% MeOH/NH₃ (90/10) trong DCM. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra 2-amino-2-(1-methylpyrazol-3-yl)propan-1-ol (230 mg) dưới dạng dầu trong suốt.

Hợp chất 192: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-3-(1-metylpyrazol-3-yl)-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 192 (223 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 125, sử dụng 2-amino-2-(1-metylpyrazol-3-yl)propan-1-ol thay vì 2-amino-2-phenylpropan-1-ol hydroclorua. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,81 - 4,92 (m, 2 H), 6,33 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,87 (ddd, $J=13,2, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,33 - 9,38 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,05 phút. m/z : 450 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 451,1. Hỗn hợp racemic được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Daicel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 $i\text{PrNH}_2$) để tạo ra hợp chất 192a (85 mg); Phương pháp D; Rt: 1,85 phút. m/z : 450 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 451,1, MP: 208,7 $^\circ\text{C}$, và 192b (85 mg); Phương pháp D; Rt: 1,86 phút. m/z : 450 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 451,1; MP: 209,2 $^\circ\text{C}$. Phương pháp R; Rt : 192a: 4,17 phút, 192b: 4,96 phút.

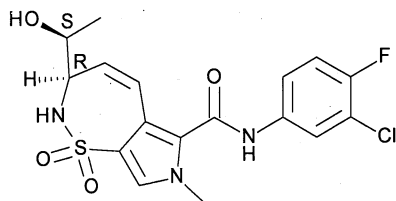
Hợp chất 193: (3R)-*N*-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 193 (101 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 88, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, $J=14,3, 6,8$ Hz, 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 1 H), 3,03 (br dd, $J=14,9, 6,5$ Hz, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 3,47 (sxt, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,69 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,61 (ddd, $J=9,0, 4,4, 2,6$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=6,9, 2,5$

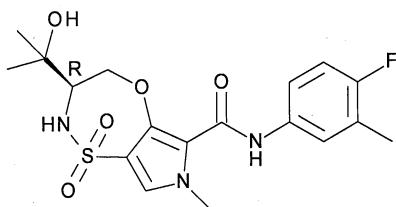
Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,92 phút. m/z: 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1, MP: 290,8°C.

Hợp chất 194: (3R)-N-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 194 (89 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 84, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,62 - 3,74 (m, 4 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,96 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 5,96 (dd, J=12,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J=12,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,62 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,63 phút. m/z: 412 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 413,1; MP: 211,3°C.

Hợp chất 195: (3R)-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit

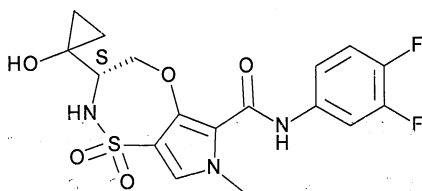


Hợp chất 195 (274 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 93, sử dụng 4-flo-3-metyl-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,47 - 3,61 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,90 - 5,00 (m, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,75 phút. m/z: 410 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 411,1.

Tổng hợp etyl 4-closulfonyl-3-hydroxy-1-metyl-pyrol-2-carboxylat.

Axit closulfonic (2 mL, 1,753 g/mL, 30 mmol) được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung ethyl 3-hydroxy-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1 g, 5,9 mmol) từng phần vào chất lỏng đang khuấy này. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp thu được được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp nước đá-nước đã được khuấy (100 mL) giữ nhiệt độ dưới 5°C. Hỗn hợp được chiết bằng Me-THF, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần thô thu được được nghiền thành bột trong xyclohexan, được lọc và được làm khô để tạo ra ethyl 4-closulfonyl-3-hydroxy-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,1 g).

Hợp chất 196: (3S)-N-(3,4-diflophenyl)-3-(1-hydroxycyclopropyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



(S)-(-)-3-tert-butoxycarbonyl-4-metoxycarbonyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin (5 g, 19,3 mmol) được hòa tan trong THF (100 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trước khi titan(IV) isopropoxit (2,9 mL, 0,96 g/mL, 9,6 mmol) được bổ sung trong khi được khuấy trong 10 phút. Sau đó, etylmagie bromua (16 mL, 3 M, 48 mmol) được bổ sung từ từ trong 10 phút để thu được dung dịch màu nâu đậm, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C và sau đó được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, dung dịch được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa) và được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô thu được được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc: 100/0 đến 80/20 để tạo ra tert-butyl (4S)-4-(1-hydroxycyclopropyl)-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat (4,0 g) dưới dạng dầu nhẹ. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,29 - 0,73 (m, 4 H) 1,35 - 1,49 (m, 15 H) 3,74 (br d, *J*=81,0 Hz, 1 H) 3,93 - 4,09 (m, 2 H) 5,30 (br s, 1 H).

NaH (933 mg, thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 23,3 mmol) được hòa tan trong DMF (45 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trước khi dung dịch chứa tert-butyl (4S)-4-(1-hydroxycyclopropyl)-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylat (3,0 g, 11,7 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung. Dung dịch được khuấy trong 30 phút và sau đó benzyl bromua (1,5 mL, 1,44 g/mL, 13 mmol) được bổ sung. Dung dịch được

để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, bão hòa) và được khuấy trong 10 phút trước khi được chiết bằng EtOAc và được rửa ba lần bằng nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần thô thu được được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50 để tạo ra tert-butyl (4S)-4-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carboxylat (2,8 g).

tert-butyl (4S)-4-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carboxylat (2,8 g, 8,1 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa MeOH (30 mL) và THF (65 mL). HCl (25 mL, 1 M trong H_2O , 24,176 mmol) được bổ sung từng giọt và dung dịch được gia nhiệt đến 50°C và được khuấy trong 48 giờ. Dung dịch sau đó được bazơ hóa bằng K_2CO_3 và được cô trong chân không. Phần thô sau đó được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không và được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien từ DCM đến DCM/MeOH(NH_3 7N) 9/1 để tạo ra (2S)-2-amino-2-(1-benzyloxyxyclopropyl)etanol (1,2 g). Phương pháp B; Rt: 0,52 phút. m/z: 208 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 207,1.

(2S)-2-amino-2-(1-benzyloxyxyclopropyl)etanol (950 mg, 4,6 mmol) được hòa tan trong DCM khô và 2 g sàng phân tử (4Å) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ. 4-metoxybenzaldehyt (0,69 mL, 1,119 g/mL, 5,5 mmol) sau đó được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được lọc nhanh, được cô trong chân không và được tái hòa tan trong MeOH (18 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trước khi natri borohydrua (433 mg, 11,46 mmol) được bổ sung và dung dịch sau đó được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, dung dịch được làm dừng bằng nước, được chiết bằng DCM, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, được cô và được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/0 đến 10/90 để tạo ra (2S)-2-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2-[(4-metoxyphenyl)metylamino]etanol (1,38 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,59 - 0,71 (m, 2 H) 0,87 - 1,03 (m, 2 H) 2,68 (dd, $J=7,0$, 4,6 Hz, 1 H) 3,56 (dd, $J=10,8$, 7,0 Hz, 1 H) 3,74 (dd, $J=10,8$, 4,6 Hz, 1 H) 3,78 - 3,84 (m, 4 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 4,47 - 4,62 (m, 2 H) 6,86 (d, $J=7,7$ Hz, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 7 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z: 328 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 327,2.

(2S)-2-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2-[(4-metoxyphenyl)methylamino]etanol (1,13 g, 3,451 mmol) được hòa tan trong ACN (20 mL) và bazơ Hunig (1,78 mL, 0,75 g/mL, 10,4 mmol) được bổ sung sau đó là ethyl 4-closulfonyl-3-hydroxy-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (924 mg, 3,45 mmol). Sau 16 giờ, dung dịch được làm dừng bằng NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa, 50 mL) và được khuấy trong 10 phút. Dung dịch sau đó được chiết bằng EtOAc (3 X 50 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/0 đến 20/80 để tạo ra ethyl 4-[[[(1S)-1-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2-hydroxy-ethyl]-[(4-metoxyphenyl)methyl]sulfamoyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (800 mg).

Ethyl 4-[[[(1S)-1-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2-hydroxy-ethyl]-[(4-metoxyphenyl)methyl]sulfamoyl]-3-hydroxy-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (800 mg, 1,43 mmol) được hòa tan trong THF (15 mL). Triphenylphosphin (413 mg, 1,58 mmol) và di-tert-butyl azodicarboxylat (363 mg, 1,58 mmol) được bổ sung. Sau 16 giờ, dung dịch được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/ đến 0/100 để tạo ra ethyl (3S)-3-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2-[(4-metoxyphenyl)methyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxylat (774 mg).

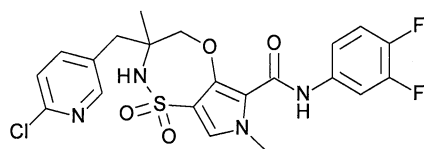
Ethyl (3S)-3-(1-benzyloxyxyclopropyl)-2-[(4-metoxyphenyl)methyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxylat (774 mg, 1,43 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL) và 3,4-difloanilin (0,16 mL, 1,29 g/mL, 1,58 mmol) và LiHMDS (7 mL, 1 M trong THF, 7 mmol) được bổ sung. Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa) và được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, được cô trong chân không và phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng rửa giải gradien heptan/EtOAc: 100/0 đến 0/100. Phần thô thu được được phân bố giữa EtOAc (50 ml), 10 mL HCl (chứa nước, 1M) và nước (20 mL) và được khuấy trong 10 phút. Sau khi chiết, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra (3S)-3-(1-benzyloxyxyclopropyl)-N-(3,4-diflophenyl)-2-[(4-metoxyphenyl)methyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-

6-carboxamit (621 mg) Phương pháp B; Rt: 1,41 phút. m/z : 624 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 623,1.

(3S)-3-(1-benzyloxyxyclopropyl)-N-(3,4-diflophenyl)-2-[(4-metoxypheyl)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit (100 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (1,23 mL, 1,49 g/mL, 16,0 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được làm dừng bằng nước và NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa) và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế trên silic oxit tạo ra (3S)-3-(1-benzyloxyxyclopropyl)-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit (70 mg). Phương pháp B; Rt: 1,21 phút. m/z : 504 (M+H)⁺ Khối lượng chính xác: 503,1.

(3S)-3-(1-benzyloxyxyclopropyl)-N-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit (70 mg, 0,139 mmol) được hòa tan trong MeOH (20 mL) và HOAc (0,4 mL, 1,049 g/mL, 7,0 mmol) và 5 giọt thiophen 0,4% trong THF được bổ sung. Pd/C (10%) (15 mg, 0,014 mmol) được bổ sung. Dung dịch được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên dicalit, được cô trong chân không, được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/0 đến 50/50 để tạo ra hợp chất 196 (12 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,57 - 0,80 (m, 4 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,99 - 4,09 (m, 1 H) 4,92 (dd, J=12,5, 1,3 Hz, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 4 H) 7,87 (ddd, J=13,1, 7,5, 2,4 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,89 phút. m/z : 412 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 413,1.

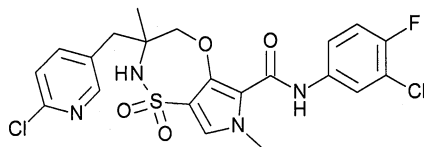
Hợp chất 197: 3-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-N-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 197 (331 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 2-clo-5-(clometyl)pyridin thay vì 3-(clometyl)-5-metylisoxazol.

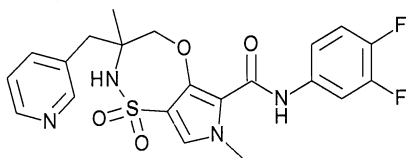
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,75 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,06 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,74 - 7,88 (m, 3 H), 8,33 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,08 phút. m/z : 495 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 496,1.

Hợp chất 198: *N*-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 198 (109 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 197, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,07 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,51 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,63 (ddd, $J=9,0, 4,4, 2,6$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,13 phút. m/z : 511 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 512,1.

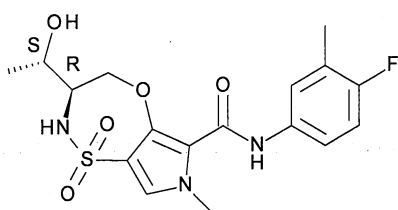
Hợp chất 199: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmetyl)-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 197 (389 mg, 0,78 mmol), Pd/C (10%) (42 mg, 0,039 mmol) và TEA (0,22 mL, 0,73 g/mL, 1,57 mmol) được phân tán trong THF (50 mL) và được đặt trong môi trường khí hydro trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần cặn được nghiền thành bột trong DIPE tạo ra hợp chất 199 dưới dạng bột màu trắng nhạt. Bột này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH $_2$) tạo ra hợp chất 199a (141 mg), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (s, 3 H),

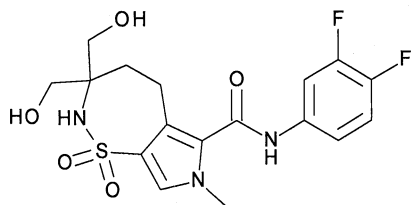
2,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,06 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,7, 5,3$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,47 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 461 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 462,1, MP: 267,1 °C và hợp chất 199b (136 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,06 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,8, 5,2$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,46 - 8,53 (m, 2 H), 9,41 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 461 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 462,1, MP: 268,3°C sau khi nghiền thành bột từ DIPE. Phương pháp R; Rt : 197a: 4,57 phút, 197b: 5,09 phút.

Hợp chất 200: (3R)-*N*-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-[(1S)-1-hydroxyetyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



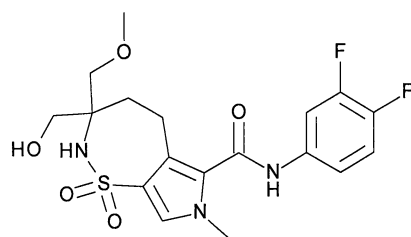
Hợp chất 200 (241 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 35, sử dụng 4-flo-3-metyl-anilin thay vì 3,4-difloanilin và gia nhiệt 8 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sản phẩm thô được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30x250mm, Pha động: dung dịch 0,1 % TFA trong nước + 5% ACN, ACN) tạo ra hợp chất 200 (241 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,23 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, $J=12,7, 8,9$ Hz, 1 H), 4,88 (dd, $J=12,7, 2,0$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,09 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 9,21 (s, 1 H); Phương pháp Z; Rt: 7,32 phút. m/z : 396 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 397,1.

Hợp chất 201: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,3-bis(hydroxymetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-4,5-dihydro-2H-pyrololo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



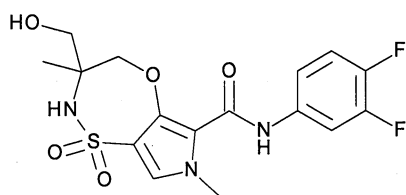
Hợp chất 131 (55 mg, 0,14 mmol), nước (0,200 ml), MeOH (3 mL), PTSA (0,57 mg, 0,003 mmol) và 2,6-ditert-butyl-4-metyl-phenol (0,5 mg, 0,002 mmol) được đặt trong ống bí kín. Phản ứng được tiến hành bằng cách gia nhiệt và khuấy trong 132 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 201 (10 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 2,86 - 2,97 (m, 2 H), 3,40 - 3,55 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,91 (br s, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 3 H), 7,80 - 7,87 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,71 phút. m/z: 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1, và hợp chất thô 202 (18 mg).

Hợp chất 202: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-4,5-dihydro-2H-pyrololo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



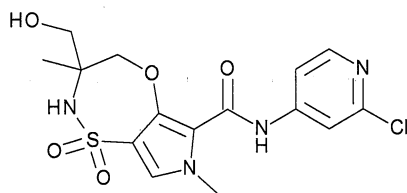
Hợp chất thô 202 (18 mg) thu được trong quá trình tổng hợp hợp chất 201 được tinh chế trên silic oxit sử dụng gradien heptan so với EtOAc để tạo ra hợp chất 202 (12 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 - 1,97 (m, 2 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,27 - 3,29 (m, 3 H), 3,35 - 3,53 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,72 (br s, 1 H), 6,94 (br s, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 3 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 10,36 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,81 phút. m/z: 428 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 429,1.

Hợp chất 203: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-(hydroxymetyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 203 (196 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 133, sử dụng 2-amino-2-metyl-propan-1,3-diol thay vì 2-amino-1,3-propandiol. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó sử dụng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% *i*PrNH₂) tạo ra hợp chất 203a (46,6 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (s, 3 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, *J*=10,9, 6,1 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,47 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H), 5,06 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. *m/z*: 400 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 401,1; và hợp chất 203b (44,7 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (s, 3 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, *J*=10,7, 6,1 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,44 - 4,59 (m, 2 H), 5,06 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. *m/z*: 400 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 401,1 dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp EtOAc:DIPE. Phương pháp R; Rt : 203a: 3,86 phút, 203b: 4,39 phút.

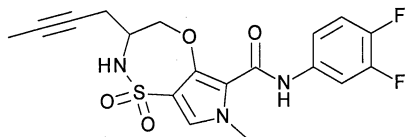
Hợp chất 204: *N*-(2-clo-4-pyridyl)-3-(hydroxymetyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 204 (205 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 203, sử dụng 2-clopyridin-4-amin thay vì 3,4-difloanilin. Sản phẩm thô được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp

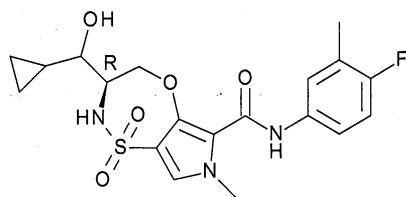
chất 204. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó sử dụng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% iPrNH₂) tạo ra hợp chất 204a (44,2 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,26 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 5,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,48 - 4,61 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,83 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,58 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,72 phút. m/z: 399 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 400,1; và hợp chất 203b (48,7 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,64 - 3,72 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,48 - 4,61 (m, 2 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,75 (br s, 1 H), 7,83 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,58 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z: 399 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 400,1 dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp EtOAc:DIPE. Phương pháp R; Rt : 204a: 4,58 phút, 204b: 5,15 phút.

Hợp chất 205: 3-but-2-ynyl-*N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



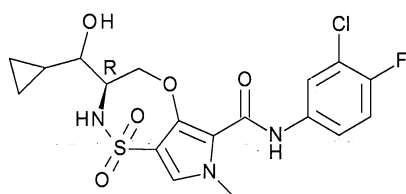
Hợp chất 205 (243 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 14, sử dụng 2-aminohept-4-yn-1-ol thay vì DL-alaninol và ACN thay vì THF làm dung môi trong bước thứ nhất. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 110°C trong DMF. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (t, J=2,4 Hz, 3 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 3,68 - 3,78 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95 (dd, J=13,0, 9,0 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J=12,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,77 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,03 phút. m/z: 408 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 409,1.

Hợp chất 206: 3-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-*N*-(4-flo-3-metyl-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 206 (361 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 105, sử dụng 4-flo-3-metyl-anilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 206a (163 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,23 - 0,51 (m, 4 H), 1,00 - 1,12 (m, 1 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,09 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,1 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J=12,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 9,22 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,80 phút. m/z: 422 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 423,1 và 206b (32 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,17 - 0,48 (m, 4 H), 0,96 - 1,09 (m, 1 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,05 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J=13,2, 0,7 Hz, 1 H), 4,90 - 5,08 (m, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (dd, J=6,9, 2,8 Hz, 1 H), 9,24 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,81 phút. m/z: 422 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 423,1; MP: 234,7°C. Phương pháp U; Rt : 206a: 4,19 phút, 206b: 5,11 phút.

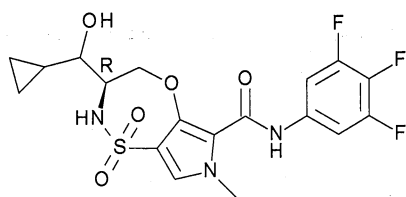
Hợp chất 207: *N*-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrolo[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 207 (260 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 105, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak

Diacel ID 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 207a (148 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,20 - 0,55 (m, 4 H), 0,96 - 1,12 (m, 1 H), 3,09 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=12,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,88 phút. m/z: 442 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 443,1 và 207b (45 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,16 - 0,49 (m, 4 H), 0,95 - 1,09 (m, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=12,9, 1,1 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,81 phút. m/z: 442 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 443,1; MP: 215,8°C. Phương pháp U; Rt : 206a: 4,30 phút, 206b: 5,41 phút.

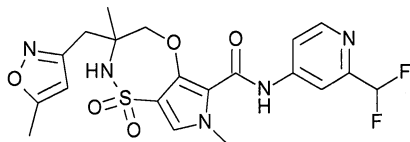
Hợp chất 208: 3-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]-7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 208 (289 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 105, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các epime của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel ID 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra 208a (124 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,25 - 0,53 (m, 4 H), 0,99 - 1,11 (m, 1 H), 3,08 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,63 (q, J=8,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J=12,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,62 (br d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 2 H), 9,49 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,91 phút. m/z: 444 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 445,1 và 208b (43 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,16 - 0,50 (m, 4 H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J=12,5, 1,1 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 7,41 - 7,53 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 9,51 (s, 1 H);

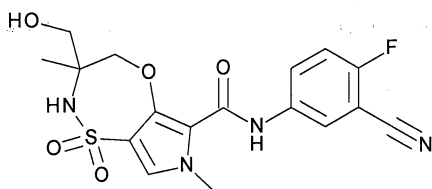
Phương pháp D; Rt: 1,88 phút. m/z : 444 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 445,1. Phương pháp U; Rt : 208a: 3,49 phút, 208b: 4,27 phút.

Hợp chất 209: *N*-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3,7-dimetyl-3-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 209 (92 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3,4-difloanilin. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 209a (23 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,89 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 (br d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 8,03 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,88 phút. m/z : 480 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 481,1 và hợp chất 209b (19 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,91 (s, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 8,03 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,86 phút. m/z : 480 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 481,1. Phương pháp X; Rt : 209a: 5,56 phút, 209b: 5,91 phút.

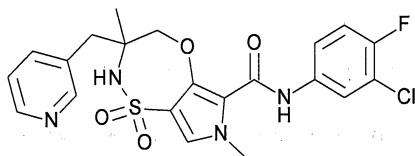
Hợp chất 210: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(hydroxymetyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 210 (354 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 203, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic

này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó sử dụng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% iPrNH₂) tạo ra hợp chất 210a (96,6 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,6, 6,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,03 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,79 phút. m/z: 407 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 408,1; và hợp chất 210b (73,4 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 8,16 - 8,19 (m, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,80 phút. m/z: 407 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 408,1 dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp EtOAc:DIPE. Phương pháp R; Rt: 210a: 4,21 phút, 210b: 4,67 phút.

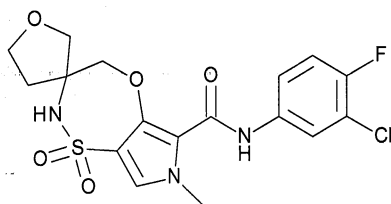
Hợp chất 211: *N*-(3-clo-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmetyl)-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 198 (252 mg, 0,49 mmol), Pd/C (10%) (26 mg, 0,025 mmol), TEA (0,14 mL, 0,73 g/mL, 0,98 mmol) và thiofen (2,15 mL, 0,72 g/mL, 0,4% trong DIPE, 0,074 mmol) được phân tán trong THF (100 mL) và được đặt trong môi trường khí hydro trong 2 giờ. Bổ sung thêm Pt/C (5%) (96 mg, 0,025 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong môi trường khí hydro. Pd/C (10%) (52 mg, 0,049 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong môi trường khí hydro. Bổ sung thêm Pd/C (10%) (52 mg, 0,049 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 ngày trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc và lại thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 211 (87 mg) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d,

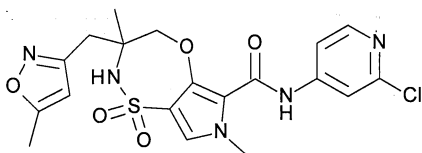
$J=13,0$ Hz, 1 H), 3,06 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,73 (br d, $J=7,7$ Hz, 2 H), 7,97 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,47 (dd, $J=4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,00 phút. m/z : 477 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 478,1, MP: 211,5°C.

Hợp chất 212: *N*-(3-clo-4-flo-phenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-3,3'-tetrahydrofuran]-6-carboxamit



Hợp chất 212 (243 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 205, sử dụng (3-aminotetrahydrofuran-3-yl)metanol thay vì 2-aminohept-4-yn-1-ol. Sự đóng vòng thu được sau khi gia nhiệt 2 giờ ở nhiệt độ 110°C trong DMF. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 - 2,19 (m, 2 H), 3,73 - 3,89 (m, 7 H), 4,40 - 4,53 (m, 2 H), 7,40 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,66 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,5$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 9,36 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,96 phút. m/z : 428 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 429,1. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel IC 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 212a (97 mg) và hợp chất 212b (14 mg). Phương pháp AA; Rt : 212a: 4,78 phút, 212b: 5,55 phút.

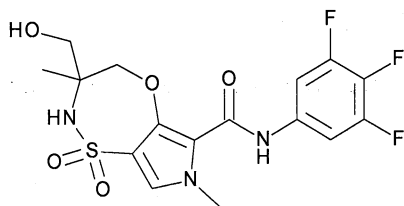
Hợp chất 213: *N*-(2-clo-4-pyridyl)-3,7-dimetyl-3-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 213 (92 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 4-amino-2-clopyridin thay vì 3,4-difloanilin. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định:

Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 213a (25 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,38 - 2,41 (m, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,66 (dd, J=5,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 8,28 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,92 phút. m/z : 464 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 465,1 và hợp chất 213b (23 mg), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,24 (m, 3 H), 2,37 - 2,43 (m, 3 H), 2,88 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 8,28 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z : 464 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 465,1. Phương pháp R; Rt : 213a: 4,57 phút, 213b: 4,87 phút.

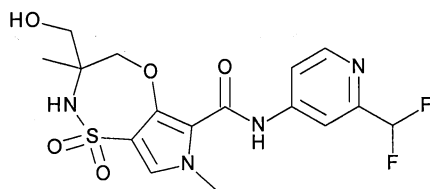
Hợp chất 214: 3-(hydroxymetyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,4-dihydropyrol[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 214 (474 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 203, sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó sử dụng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, iPrOH với 0,4% iPrNH₂) tạo ra hợp chất 214a (80 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,18 - 3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,9, 6,3 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z: 418 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 419,1; và hợp chất 214b (75 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,47 - 4,60 (m, 2 H), 5,07 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 9,39 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,95 phút. m/z: 418 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 419,1 dưới

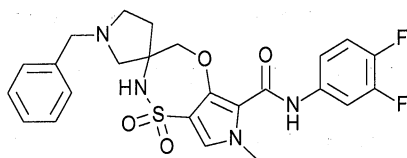
dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp EtOAc:DIPE. Phương pháp T; Rt : 214a: 2,90 phút, 214b: 3,19 phút.

Hợp chất 215: *N*-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3-(hydroxymetyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 215 được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 203, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3,4-difloanilin. Hỗn hợp raxemic này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó sử dụng SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH với 0,4% iPrNH₂) tạo ra hợp chất 215a (78,3 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, *J*=10,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46 - 4,62 (m, 2 H), 5,08 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J*=55,0 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 2 H), 8,05 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,72 phút. *m/z*: 415 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 416,1; và hợp chất 215b (79,3 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, *J*=10,7, 6,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46 - 4,62 (m, 2 H), 5,08 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J*=55,0 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 8,05 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,72 phút. *m/z*: 415 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 416,1 dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp EtOAc:DIPE. Phương pháp R; Rt: 215a: 3,83 phút, 215b: 4,26 phút.

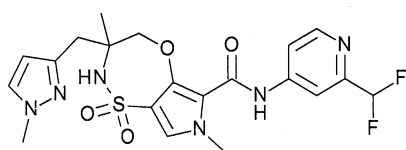
Hợp chất 216: 1'-benzyl-*N*-(3,4-diflophenyl)-7-metyl-1,1-dioxo-spiro[2,4-dihydropyrido[3,4-*b*][1,4,5]oxathiazepin-3,3'-pyrolidine]-6-carboxamit



Hợp chất 216 (265 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 212, sử dụng (3-amino-1-benzyl-pyrolidin-3-yl)metanol thay vì (3-

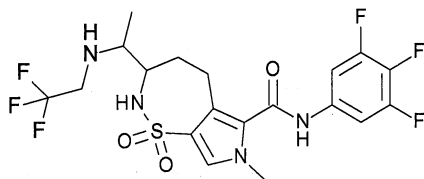
aminotetrahydrofuran-3-yl)metanol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,45 - 2,48 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 2,68 (br d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 2,86 (br d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 3,61 (q, $J=13,1$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,37 - 4,55 (m, 2 H), 7,25 (br d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=4,2$ Hz, 4 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,19 phút. m/z : 501 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 502,2.

Hợp chất 217: *N*-[2-(diflometyl)-4-pyridyl]-3,7-dimetyl-3-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrololo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 217 (269 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 167, sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay vì 3,4-difloanilin. Hợp chất được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua Prep SFC (Pha cố định: Chiralpak Diacel IC 20 x 250 mm, Pha động: CO_2 , EtOH + 0,4 iPrNH $_2$) tạo ra hợp chất 176a (62,2 mg); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 2,99 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,56 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 6,92 (t, $J=55,1$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 8,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,68 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 479 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 480,1. và hợp chất 176b (59,4 mg); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,83 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 2,99 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,56 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 6,92 (t, $J=55,1$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,78 (br d, $J=3,7$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,68 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,85 phút. m/z : 479 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 480,1. Phương pháp AA; Rt : 217a: 5,76 phút, 217b: 6,29 phút.

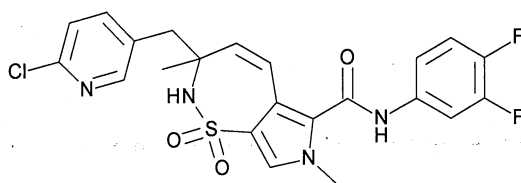
Hợp chất 218: 7-metyl-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifloetylamin)etyl]-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Metyl 3-axetyl-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (550 mg, 1,83 mmol) và 2,2,2-trifloetylamin (7,31 mL, 1,24 g/mL, 91,6 mmol) được hòa tan trong metanol (70 mL) và thiophen (1 mL, 4% trong DiPE) và Pd/C (10%) (390 mg, 0,37 mmol) được bổ sung lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 38 giờ. Pd/C (10%) (390 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ và được hydro hóa trong 20 giờ. Pd/C (10%) (390 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ và được hydro hóa trong 120 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit và chất rắn được rửa bằng THF (3 X 100 mL). Phần dịch lọc được cô để thu được metyl 7-metyl-1,1-dioxo-3-[1-(2,2,2-trifloetylamin)etyl]-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (1,50 g). Hợp chất này được tách riêng thành 4 chất đồng phân của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, EtOH + 0,4 iPrNH₂). 4 chất đồng phân thu được được cho phản ứng với 3,4,5-trifloanilin sử dụng LiHMDS làm bazơ trong THF tạo ra hợp chất 218a (33 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,33 (br d, J=13,2 Hz, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,53 - 2,67 (m, 1 H), 2,74 - 2,82 (m, 1 H), 3,01 (br dd, J=15,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,91 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,99 phút. m/z : 497 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 498,1, hợp chất 218b (78 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,92 (br dd, J=14,4, 6,5 Hz, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 3,00 (br dd, J=14,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,15 - 3,36 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,94 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 10,61 (br s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 2,00 phút. m/z : 497 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 498,1, hợp chất 218c (38 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,88 - 1,95 (m, 1 H), 2,24 (q, J=7,4 Hz, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 3,01 (br dd,

$J=15,3$, $5,8$ Hz, 1 H), $3,15 - 3,35$ (m, 2 H), $3,37 - 3,47$ (m, 1 H), $3,69$ (s, 3 H), $6,94$ (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), $7,47$ (s, 1 H), $7,56 - 7,64$ (m, 2 H), $10,61$ (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: $2,00$ phút. m/z : 497 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: $498,1$; MP: $216,2$ °C và hợp chất 218d (34 mg); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm $1,00$ (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), $1,28 - 1,38$ (m, 1 H), $2,01 - 2,13$ (m, 2 H), $2,54 - 2,67$ (m, 1 H), $2,73 - 2,82$ (m, 1 H), $3,01$ (br dd, $J=15,2$, $5,7$ Hz, 1 H), $3,16 - 3,29$ (m, 2 H), $3,39 - 3,48$ (m, 1 H), $3,69$ (s, 3 H), $6,91$ (d, $J=10,3$ Hz, 1 H), $7,47$ (s, 1 H), $7,56 - 7,64$ (m, 2 H), $10,60$ (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: $1,99$ phút. m/z : 497 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: $498,1$, sau khi tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD- $10\mu\text{m}$, $50\times 150\text{mm}$, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 $0,25\%$ trong nước, MeOH). Phương pháp AB; Rt : 218a: $3,49$ phút, 218b: $3,15$ phút, 218c: $2,09$ phút, 218d: $2,26$ phút.

Hợp chất 219: 3-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2H-pyrolo[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



2-amino-3-(6-clo-3-pyridyl)-2-metyl-propan-1-ol ($1,00$ g, $4,98$ mmol), metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat ($1,58$ mg, $4,98$ mmol) và bazo Hunig ($2,58$ mL, $0,75$ g/mL, 15 mmol) được hòa tan trong ACN (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (777 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Metyl 3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (777 mg, $1,62$ mmol) và 3,4-difloanilin (162 μL , $1,29$ g/mL, $1,62$ mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (8 mL, 1 M trong THF, 8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (bão hòa, chứa nước, 10 mL) và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2×5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được lọc

và được làm bay hơi đến khô tạo ra 3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit thô (833 mg).

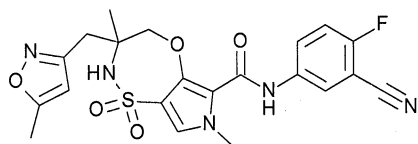
3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (833 mg, 1,44 mmol) được hòa tan trong ACN (15 mL). Axit 2-iodoxybenzoic (606 mg, 2,16 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong khi vẫn nóng, được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra 3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-1-metyl-2-oxo-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (721 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 7,41 - 7,49 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,72 (dd, *J*=8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,27 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

KOtBu (73,1 mg, 0,65 mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa metyltriphenylphosphoni bromua (233 mg, 0,65 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-1-metyl-2-oxo-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (150 mg, 0,26 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. LCMS cho thấy sản phẩm đã tạo thành. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra 3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (118 mg) dưới dạng bột màu trắng.

3-bromo-4-[[1-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit (118 mg, 0,21 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (5 mg, 0,01 mmol) và bazơ Hunig (39 µL, 0,75 g/mL, 0,23 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL) và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 5 phút. Bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (5 mg, 0,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 5

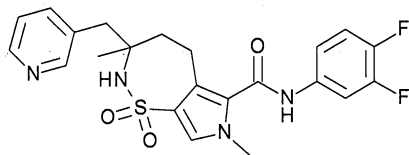
phút. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit và gradien từ heptan đến EtOAc được áp dụng tạo ra hợp chất 219 (54 mg) sau khi kết tinh từ hỗn hợp DCM:DIPE. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,83 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,42 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 5,61 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 4 H), 7,61 (s, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H), 8,36 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,06 phút. m/z : 491 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 492,1.

Hợp chất 220: *N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-3-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



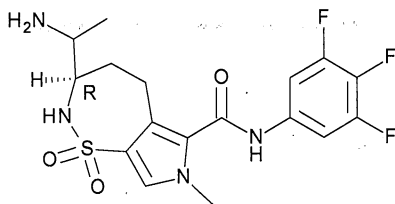
Hợp chất 220 (124 mg) được điều chế tương tự như được mô tả đối với hợp chất 162, sử dụng 5-amino-2-flo-benzonitril thay vì 3,4-difloanilin. Hợp chất này được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó thông qua SFC điều chế (Pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, Pha động: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂) tạo ra hợp chất 220a (28 mg), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,05 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,75 - 3,88 (m, 3 H), 4,42 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,01 phút. m/z : 472 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 473,1 và hợp chất 221b (21 mg), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,05 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 6,22 (d, $J=0,9$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,00 phút. m/z : 472 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 473,1. Phương pháp AC; Rt : 220a: 4,96 phút, 220b: 5,40 phút.

Hợp chất 221: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmetyl)-4,5-dihydro-2H-pyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Hợp chất 219 (48 mg, 0,097 mmol), Pd/C (10%) (5 mg, 0,005 mmol) và TEA (0,027 mL, 0,73 g/mL, 0,19 mmol) được phân phối trong MeOH (25 mL) và được đặt trong môi trường khí hydro trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra hợp chất 221 (25 mg) dưới dạng bột màu trắng sau khi kết tinh từ hỗn hợp DCM:DIPE. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 - 1,09 (m, 5 H), 2,64 - 2,68 (m, 1 H), 3,00 (br s, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,29 (s, 1 H), 7,34 (t, $J=6,2$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 3 H), 7,73 (br d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,80 - 7,91 (m, 1 H), 8,44 (dd, $J=4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,94 phút. m/z : 459 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 460,1.

Hợp chất 222: 3-(1-aminoetyl)-7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit

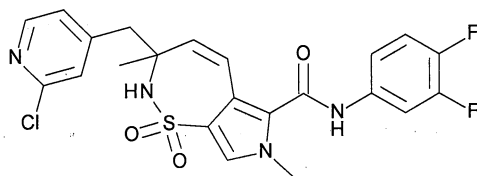


Bổ sung axit 2-iodoxybenzoic (477 mg, 1,70 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất 104 (740 mg, 1,42 mmol) trong EtOAc (200 mL). Huyền phù được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng THF. Phần dịch lọc được cô. Bổ sung axit 2-iodoxybenzoic (1,99 g, 7,09 mmol) vào phần cặn trong EtOAc (200 mL). Huyền phù được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng THF. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột trong DCM đang sôi (20 mL) và chất rắn màu trắng được lọc và được rửa bằng DCM (3 mL) tạo ra (3R)-3-

axetyl-7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit (350 mg). Phương pháp B; Rt: 0,93 phút. m/z : 414 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 415,1.

Bổ sung kẽm clorua (0,071 mL, 1 M trong dietylete, 0,071 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (3R)-3-axetyl-7-metyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit (150 mg, 0,36 mmol) trong MeOH khô (2 mL) và THF khô (2 mL), trong điều kiện nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút, hỗn hợp này được xử lý bằng amoni format (274 mg, 4,30 mmol). Sau khi khuấy trong một giờ nữa ở nhiệt độ môi trường xung quanh, sàng phân tử (1 g) được bổ sung sau đó là natri xyanoborohydrua (47 mg, 0,71 mmol). Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên decalit và chất rắn được rửa bằng 2-MeTHF (3 X 20 mL). Phần dịch lọc được rửa bằng nước, Nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 222a (17 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,30 (q, J=12,0 Hz, 1 H), 2,01 (br dd, J=14,0, 6,7 Hz, 1 H), 2,66 - 2,81 (m, 2 H), 3,02 (br dd, J=15,1, 6,5 Hz, 1 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 10,07 - 11,08 (m, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,75 phút. m/z : 415 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 416,1; MP: 227,5 °C và hợp chất 222b (43 mg); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 1,87 (br s, 1 H), 2,75 - 2,86 (m, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 1 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 10,60 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,76 phút. m/z : 415 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 416,1; MP: 281,2 °C.

Hợp chất 223: 3-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-*N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-*f*]thiazepin-6-carboxamit



2-amino-3-(2-clo-4-pyridyl)-2-metyl-propan-1-ol (hợp chất trung gian được sử dụng trong quy trình tổng hợp hợp chất 190) (1047 mg, 5,22 mmol), metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,65 g, 5,22 mmol) và bazơ Hunig (2,7 mL, 0,75 g/mL, 15,7 mmol) được hòa tan trong ACN (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-4-[[1-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (880 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Metyl 3-bromo-4-[[1-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (150 mg, 0,31 mmol) được hòa tan trong ACN (15 mL). Axit 2-iodoxybenzoic (131 mg, 0,47 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong khi vẫn nóng, được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-4-[[1-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-1-metyl-2-oxo-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (107 mg).

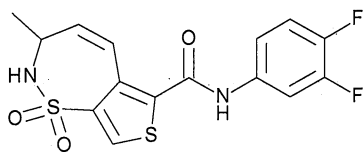
KOtBu (251 mg, 2,23 mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa metyltriphenylphosphoni bromua (798 mg, 2,23 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metyl 3-bromo-4-[[1-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-1-metyl-2-oxo-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (107 mg, 0,22 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra metyl 3-bromo-4-[[1-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (78 mg).

Metyl 3-bromo-4-[[1-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (78 mg, 0,16 mmol), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (4 mg, 0,008 mmol) và bazơ Hunig (0,031 mL, 0,75 g/mL, 0,18 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp trên hộp silic oxit và gradien từ heptan đến

EtOAc được áp dụng tạo ra methyl 3-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (51 mg).

Metyl 3-[(2-clo-4-pyridyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2H-pyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxylat (51 mg, 0,13 mmol) và 3,4-difloanilin (0,014 mL, 1,29 g/mL, 0,14 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,64 mL, 1 M trong THF, 0,64 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl (bão hòa, chứa nước, 10 mL) và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 5 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 223 (11 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,84 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 3,46 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 5,59 (d, J=13,0 Hz, 1 H), 6,43 (br d, J=13,9 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 5 H), 7,66 (br s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 8,35 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 10,72 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 1,02 phút. m/z : 491 (M-H)⁺ Khối lượng chính xác: 492,1

Hợp chất 224: *N*-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-1,1-dioxo-2,3-dihydrothieno[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit



Metyl 3-bromothiophen-2-carboxylat (5 g, 22,6 mmol) được bổ sung từng phần vào axit closulfonic (7,6 mL, 1,73 g/mL, 113 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp nước đá-nước đã được khuấy (250 mL) giữ nhiệt độ dưới 5°C. Chất kết tủa được lọc và được hòa tan trong 2-MeTHF, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không để tạo ra axit 3-bromo-4-closulfonyl-thiophen-2-carboxylic (6,9 g) dưới dạng dầu màu nâu.

Oxalyl clorua (10 mL) được bổ sung vào axit 3-bromo-4-closulfonyl-thiophen-2-carboxylic (6,9 g, 22,582 mmol), DMF (87 μ L, 0,944 g/mL, 1,13 mmol) trong DCM (350 mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô tạo ra 3-bromo-4-closulfonyl-thiophen-2-carbonyl clorua (7,5 g) dưới dạng nhựa màu vàng mà được sử dụng như vậy.

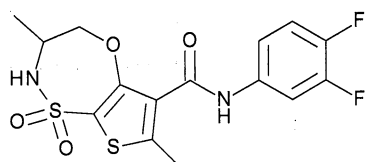
3-bromo-4-closulfonyl-thiophen-2-carbonyl clorua (7,5 g, 23,1 mmol) được hòa tan trong toluen (180 mL). Hỗn hợp được đưa đến điều kiện hồi lưu và 3,4-difloanilin (2,34 mL, 1,29 g/mL, 23,1 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 45 phút. Hỗn hợp được làm lạnh và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra 4-bromo-5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]thiophen-3-sulfonyl clorua (5,7 g).

3-buten-2-amin hydroclorua (762 mg, 7,08 mmol) được bổ sung vào ACN (20 mL) và hỗn hợp được làm lạnh trên bề nước đá. DIPEA (3,66 mL, 0,75 g/mL, 21,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi thu được dung dịch màu trong suốt. 4-bromo-5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]thiophen-3-sulfonyl clorua (2,95 g, 7,08 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần cặn được phân bố giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO_4), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tái kết tinh từ ACN và chất kết tủa được lọc để tạo ra 3-bromo-*N*-(3,4-diflophenyl)-4-(1-metylalylsulfamoyl)thiophen-2-carboxamit (800 mg). Phương pháp B; Rt: 1,04 phút. m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Khối lượng chính xác: 450,0.

Lọ vi sóng được nạp 3-bromo-*N*-(3,4-diflophenyl)-4-(1-metylalylsulfamoyl)thiophen-2-carboxamit (200 mg, 0,443 mmol), bazơ Hunig (0,084 mL, 0,75 g/mL, 0,49 mmol) và DMF (5 mL) và được sục N_2 trong 5 phút. Bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (11 mg, 0,022 mmol) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp được chiếu xạ trong 10 phút ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 50x150mm, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) tạo ra hợp chất 224 (65 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi kết tinh từ ACN. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 4,31 (br s, 1 H), 5,79 (dd, $J=13,1, 2,3$ Hz, 1 H), 6,82 (dd, $J=13,1, 2,3$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,44 (m, 1 H),

7,44 - 7,46 (m, 1 H), 7,79 - 7,84 (m, 1 H), 8,07 - 8,11 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,76 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,96 phút. m/z: 369 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 370,0; MP: 220,8 °C.

Hợp chất 225: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thieno[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit



Axit closulfonic (1 mL, 1,73 g/mL, 16,109 mmol) được bổ sung vào cloroform (15 mL) và được làm lạnh trên bề nước đá. Etyl 4-hydroxy-2-metylthiophen-3-carboxylat (1 g, 5,37 mmol) đã hòa tan trong cloroform (5 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được làm lạnh. Hỗn hợp được để tăng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót trong nước đá và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra etyl 5-closulfonyl-4-hydroxy-2-metyl-thiophen-3-carboxylat (523 mg).

2-[(4-metoxyphenyl)metylamin]propan-1-ol (286 mg, 1,46 mmol) và bazơ Hunig (0,757 mL, 0,75 g/mL, 4,39 mmol) được hòa tan trong ACN (7 mL). Etyl 5-closulfonyl-4-hydroxy-2-metyl-thiophen-3-carboxylat (417 mg, 1,46 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra etyl 4-hydroxy-5-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)-[(4-metoxyphenyl)metyl]sulfamoyl]-2-metyl-thiophen-3-carboxylat (359 mg). Phương pháp B; Rt: 1,20 phút. m/z: 442 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 443,1.

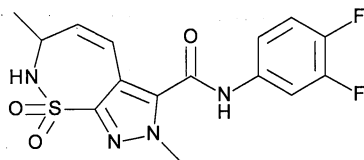
Etyl 4-hydroxy-5-[(2-hydroxy-1-metyl-etyl)-[(4-metoxyphenyl)metyl]sulfamoyl]-2-metyl-thiophen-3-carboxylat (359 mg, 0,81 mmol) được hòa tan trong THF khô (8 mL). Triphenylphosphin (234 mg, 0,89 mmol) và di-tert-butyl azodicarboxylat (205 mg, 0,89 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh

chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra etyl 2-[(4-metoxypheyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydrothieno[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxylat (275 mg).

Etyl 2-[(4-metoxypheyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydrothieno[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxylat (275 mg, 0,65 mmol) và 3,4-difloanilin (0,078 mL, 1,29 g/mL, 0,78 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,9 mL, 1 M trong THF, 1,9 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng NH₄Cl (chứa nước, bão hòa). Hỗn hợp được pha loãng bằng 2-MeTHF và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-2-[(4-metoxypheyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydrothieno[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit (232 mg).

N-(3,4-diflophenyl)-2-[(4-metoxypheyl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-3,4-dihydrothieno[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit (116 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong DCM khô (3 mL) và TFA (3 mL, 1,49 g/mL, 39 mmol) được bổ sung trong điều kiện N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất 225 (63 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,79 (q, *J*=7,5 Hz, 1 H), 4,05 (dd, *J*=12,8, 8,3 Hz, 1 H), 4,50 (dd, *J*=12,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H); Phương pháp D; Rt: 1,90 phút. *m/z*: 387 (M-H)⁻ Khối lượng chính xác: 388,0. MP: 221,5°C.

Hợp chất 226: *N*-(3,4-diflophenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3-dihydropyrazolo[4,3-*f*]thiazepin-6-carboxamit



Metyl 5-amino-2-metyl-pyrazol-3-carboxylat (2,00 g, 12,9 mmol) được hòa tan trong THF (50 mL) và *N*-bromosuccinimit (2,52 g, 14,2 mmol) được bổ sung và được

khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô trong chân không, được tái hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước. Các chất hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và phần thô được tinh chế trên silic oxit sử dụng DCM/MeOH 100/0 đến 90/10. Phần thô thu được được tái hòa tan trong DIPE, và muối còn lại được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc sau đó được cô trong chân không để tạo ra methyl 5-amino-4-bromo-2-methyl-pyrazol-3-carboxylat (2,0 g) dưới dạng chất rắn màu cam sáng.

Bổ sung SOCl_2 (0,642 mL, 1,64 g/mL, 8,84 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa nước (3,5 mL) và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, đồng(I) clorua (19 mg, 0,20 mmol) được bổ sung và dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ -5°C .

Bổ sung methyl 5-amino-4-bromo-2-methyl-pyrazol-3-carboxylat (500 mg, 1,97 mmol) trong dung dịch khác chứa HCl (1,97 mL, 37 % trong H_2O , 1,18 g/mL, 23,6 mmol) và được làm lạnh xuống nhiệt độ -5°C trước khi dung dịch chứa natri nitrit (149 mg, 2,16 mmol) trong nước (1 mL) được bổ sung vào đó. Dung dịch này sau đó được bổ sung từng giọt vào dung dịch thứ nhất và duy trì làm lạnh ở nhiệt độ -5°C . Dung dịch sau đó được để ấm đến 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ, trước khi nó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. EtOAc (20 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien heptan so với EtOAc tạo ra methyl 4-bromo-5-closulfonyl-2-methyl-pyrazol-3-carboxylat (544 mg).

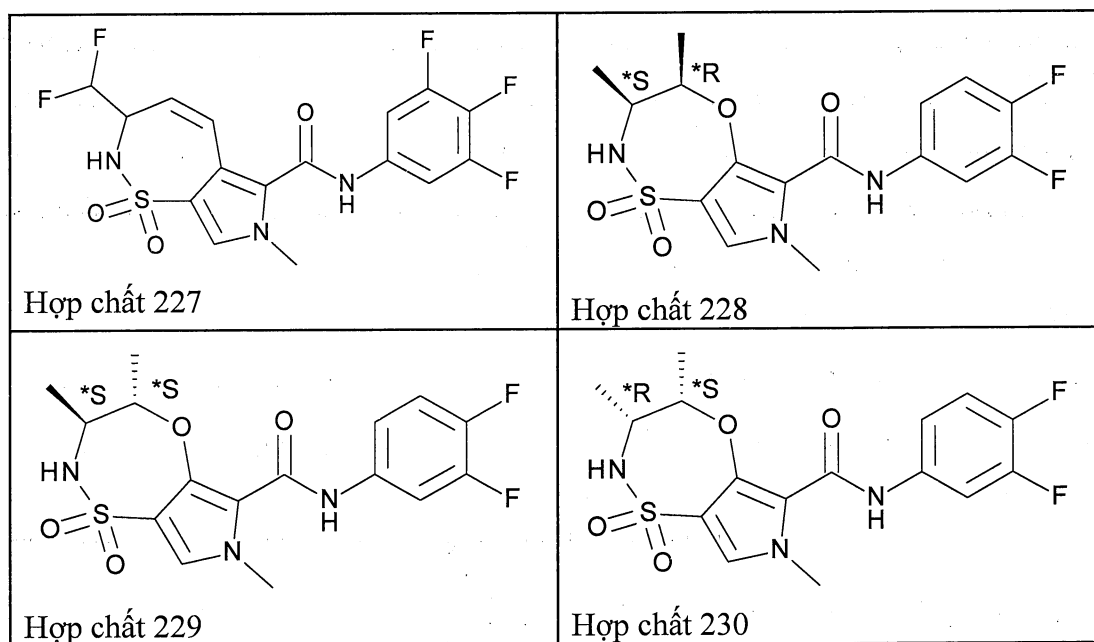
Methyl 4-bromo-5-closulfonyl-2-methyl-pyrazol-3-carboxylat (383 mg, 1,04 mmol) được hòa tan trong ACN (5 mL, 0,786 g/mL, 104 mmol). DIPEA (0,715 mL, 0,75 g/mL, 4,15 mmol) và but-3-en-2-amin hydroclorua (223 mg, 2,08 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 5 giờ. Dung dịch sau đó được cô trong chân không và được tinh chế trực tiếp trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100 đến 50/50 để tạo ra methyl 4-bromo-2-methyl-5-(1-methylalylsulfamoyl)pyrazol-3-carboxylat (98 mg).

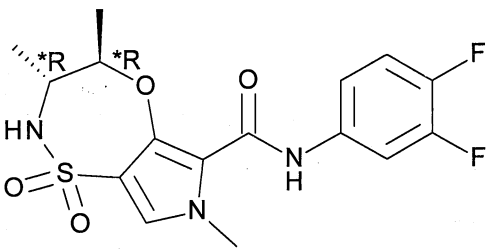
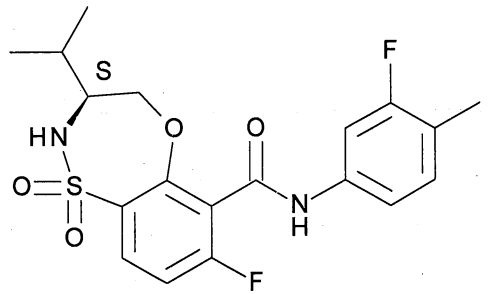
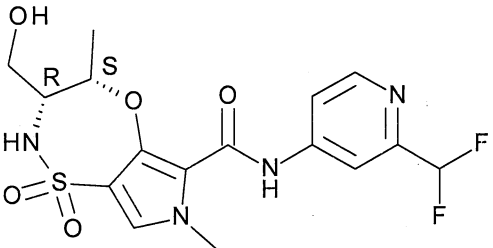
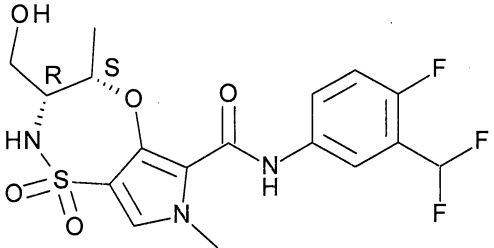
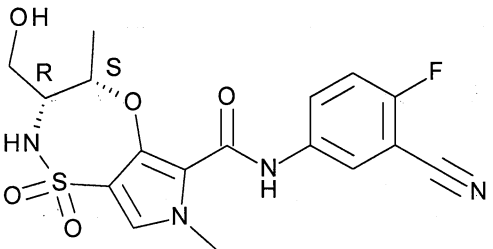
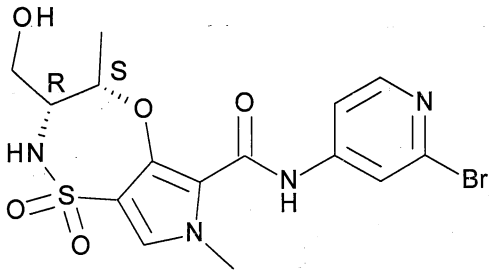
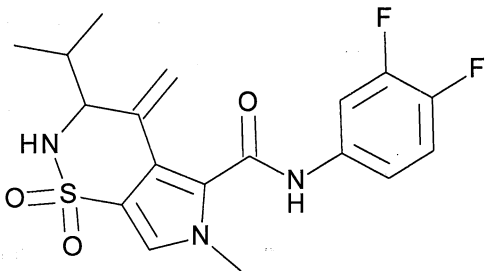
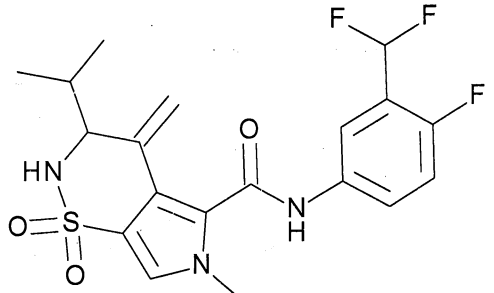
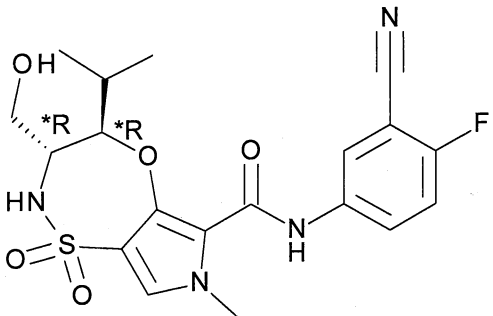
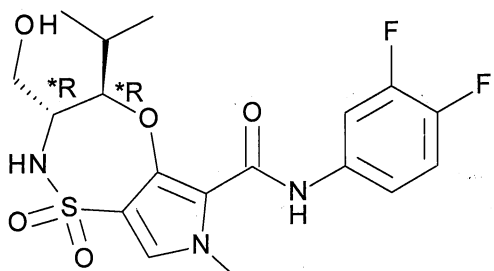
Methyl 4-bromo-2-methyl-5-(1-methylalylsulfamoyl)pyrazol-3-carboxylat (98 mg, 0,278 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và 3,4-difloanilin (0,030 mL, 1,302 g/mL, 0,31 mmol) và LiHMDS (0,835 mL, 1 M trong THF, 0,84 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và

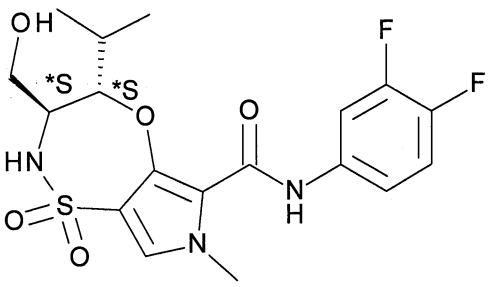
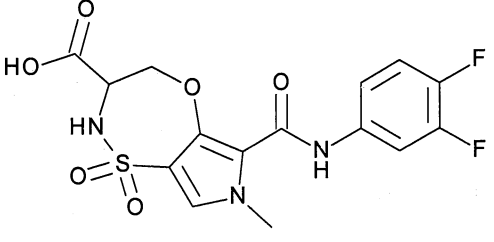
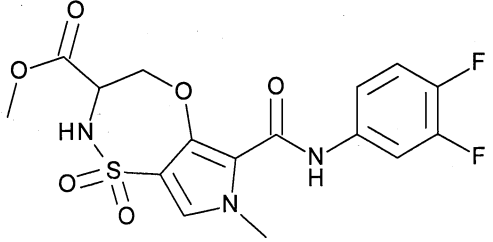
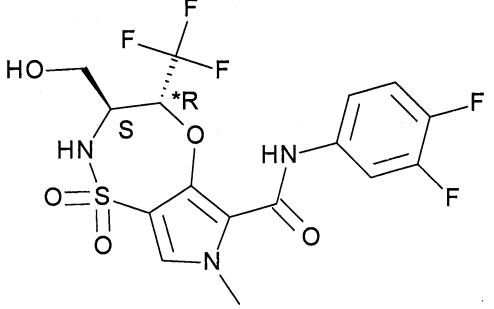
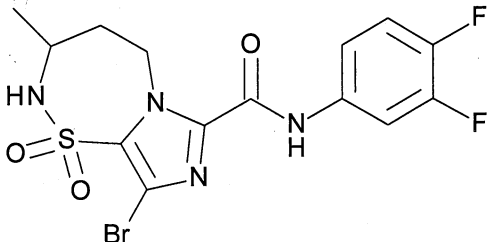
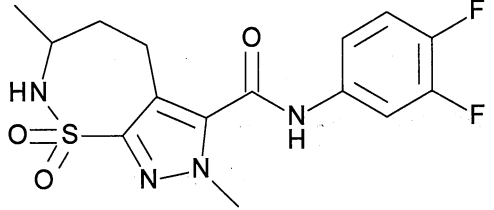
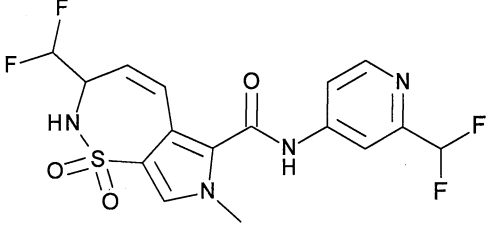
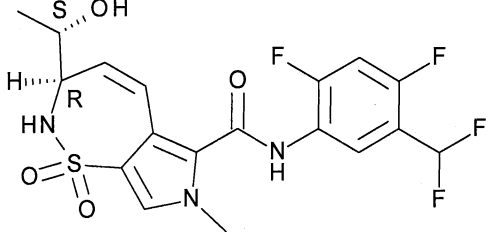
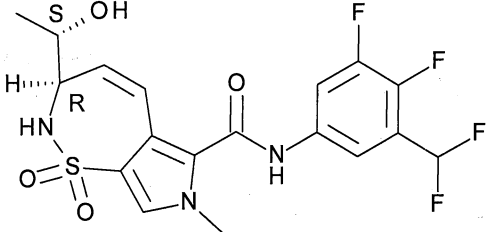
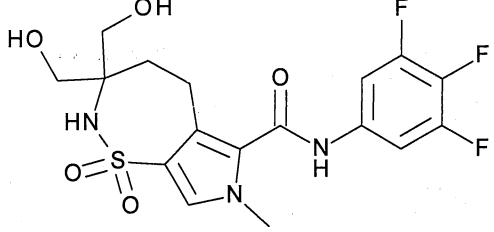
được rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế trên silic oxit sử dụng heptan/EtOAc 100/0 đến 50/50 tạo ra 4-bromo-*N*-(3,4-diflophenyl)-2-metyl-5-(1-metylalylsulfamoyl)pyrazol-3-carboxamit (70 mg).

Bổ sung bazơ Hunig (0,054 mL, 0,75 g/mL, 0,31 mmol) và sục trong điều kiện nitơ vào dung dịch chứa 4-bromo-*N*-(3,4-diflophenyl)-2-metyl-5-(1-metylalylsulfamoyl)pyrazol-3-carboxamit (70 mg, 0,16 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp trước tiên được gia nhiệt đến 100°C trước khi bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (8 mg, 0,016 mmol) được bổ sung và dung dịch sau đó được gia nhiệt đến 150°C trong 5 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp trên HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- $5\mu\text{m}$, $30\times 250\text{mm}$, Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN) tạo ra hợp chất 226 (26 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,36 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 5,75 (dd, $J=12,2, 2,5$ Hz, 1 H) 6,40 (dd, $J=12,1, 2,6$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 8,02 (br s, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 1 H) 11,14 (br s, 1 H); Phương pháp B; Rt: 0,90 phút. m/z : 367 (M-H) $^-$ Khối lượng chính xác: 368,1.

Các hợp chất sau cũng được tổng hợp theo các quy trình đã được mô tả trên đây:



 Hợp chất 231	 Hợp chất 232
 Hợp chất 233	 Hợp chất 234
 Hợp chất 235	 Hợp chất 236
 Hợp chất 237	 Hợp chất 238
 Hợp chất 239	 Hợp chất 240

 Hợp chất 241	 Hợp chất 242
 Hợp chất 243	 Hợp chất 244
 Hợp chất 245	 Hợp chất 246
 Hợp chất 247	 Hợp chất 248
 Hợp chất 249	 Hợp chất 250

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sinh học – Hoạt tính kháng HBV của hợp chất có công thức (A)

Hoạt tính kháng HBV được xác định bằng cách sử dụng dòng tế bào HepG2.117, một dòng tế bào sản xuất HBV một cách cảm ứng, ổn định, mà sao chép HBV khi không có mặt doxixyclin (hệ Tet-off). Đối với thử nghiệm kháng virus, sự sao chép HBV được cảm ứng, sau đó là xử lý bằng hợp chất được pha loãng theo dãy trong đĩa có 96 lỗ trong hai bản sao. Sau 3 ngày xử lý, hoạt tính kháng virus được xác định bằng cách định lượng ADN HBV nội bào sử dụng PCR thời gian thực và tập hợp đoạn môi và mẫu dò đặc hiệu HBV.

Tính gây độc tế bào của các hợp chất được thử nghiệm bằng cách sử dụng tế bào HepG2, được ủ trong 4 ngày trong sự có mặt của hợp chất. Độ sống sót của các tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm Resazurin. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Hoạt tính kháng HBV và tính gây độc tế bào

Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
1	2,74	>25
2a	0,28	>25
2b	0,49	>25
3	>0,5	>25
4	1,09	>25
5	0,18	>25
6	3,98	>25
7a	0,13	>25
7b	0,007	>25
8	0,047	>25
9	0,036	>25
10a	0,22	>25
10b	0,006	>25
11	0,077	>25
12	0,35	>25
13	0,11	>25
14a	0,25	>25
14b	0,078	>25
15a	0,078	>25
15b	>0,5	>25
16	0,23	>25

Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μ M)	TOX-HepG2-4d CC50 (μ M)
17	<0,098	>25
18	0,71	>25
19	0,19	>25
20	0,058	>25
21	0,15	>25
22	0,009	>25
23	0,005	10,62
24	0,068	>25
25	0,022	>25
26	0,027	>25
27	0,11	>25
28	0,89	>25
29	0,005	>25
30	0,013	>25
31	0,009	>25
32	0,003	>25
33	0,053	>25
34	0,056	>25
35	0,012	>25
36	0,005	>25
37	0,20	>25
38	0,005	>25
39	0,003	>25
40	0,022	>25
41	0,008	>25
42	0,081	>25
43	0,056	>25
44	0,17	>25
45	0,23	>25
46	0,33	>25
47	0,017	>25
48	0,084	>25
49	0,31	>25
50	0,002	>25
51	<0,002	>25
52	0,056	>25
53	0,19	>25
54	0,004	>25
55	0,003	>25
56	0,010	>25
57	0,013	>25
58	0,29	>25
59	0,24	>25

Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μ M)	TOX-HepG2-4d CC50 (μ M)
59a	>0,5	>25
59b	0,14	>25
60	0,013	>25
60a	0,055	>25
60b	0,005	>25
61	0,074	>25
62	0,009	>25
63	0,24	>25
64	0,008	>25
65	0,007	>25
66	0,047	>25
67	0,069	>25
68	0,23	>25
69	0,033	>25
70	0,014	>25
71	0,003	>25
72	0,050	>25
73	0,48	>25
74	0,052	>25
75	0,007	>25
76	0,22	>25
77	0,23	>25
78	0,056	>25
79a	0,043	>25
79b	0,002	>25
80	0,018	>25
81	0,002	>25
82	0,004	>25
83	0,058	>25
84	0,010	>25
85	0,007	>25
86	0,005	>25
87	0,018	>25
88	0,011	>25
89a	0,19	>25
89b	0,017	>25
90	0,019	>25
91	0,13	>25
92a	0,031	>24
92b	0,17	>25
93	0,012	>25
94	0,080	>25
95	0,022	>25

Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μ M)	TOX-HepG2-4d CC50 (μ M)
96	0,005	>25
97	0,055	>25
98	0,008	>25
99	0,004	>25
100	0,003	>25
101	0,014	>25
102	0,009	>25
103	0,006	>25
104	0,007	>25
105a	0,007	>25
105b	0,011	>25
106	0,008	>25
107	0,080	>25
108	0,016	>25
109	0,003	>25
110	0,20	>25
111	0,089	>25
112	0,003	>25
113	0,12	>25
114a	0,022	>25
114b	0,008	>25
115a	0,008	>25
115b	0,007	>25
116a	0,022	>25
116b	>0,35	>25
117	0,010	>25
118	0,013	>25
119a	0,011	>25
119b	0,006	>25
120a	0,007	>25
120b	0,011	>25
121	0,029	>25
122a	0,012	>25
122b	0,009	>25
123	0,019	>25
124a	0,005	>25
124b	0,004	>25
125	0,007	>25
126	0,062	>25
127	0,013	>25
128	0,024	>25
129	0,012	>25
130a	0,018	>25

Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μM)	TOX-HepG2-4d CC50 (μM)
130b	0,012	>25
131	0,023	>25
132	0,019	>25
133	0,011	>25
134a	0,008	>25
134b	0,007	>25
135	0,005	>25
136	0,016	>25
137	0,006	>25
138	0,029	>25
139	0,016	>25
140	0,062	>25
141a	0,030	>25
141b	NA	>25
142a	0,065	>25
142b	>0,125	>25
143	0,024	>25
144a	0,019	>25
144b	0,063	>25
145	0,037	>25
145a	0,014	>25
145b	0,06	>25
146	0,055	>25
147	0,013	>25
148	0,077	>25
149a	>0,125	>25
149b	0,010	>25
150a	>0,125	>25
150b	0,005	>25
151	0,076	>25
152	0,014	>25
153	0,068	>25
153a	>0,125	>25
153b	0,060	>25
154	0,008	>25
155	0,025	>25
156	0,009	>25
157	0,017	>25
158	0,031	>25
159	0,014	>25
160	0,0145	>25
160a	0,077	>25
160b	0,021	>25

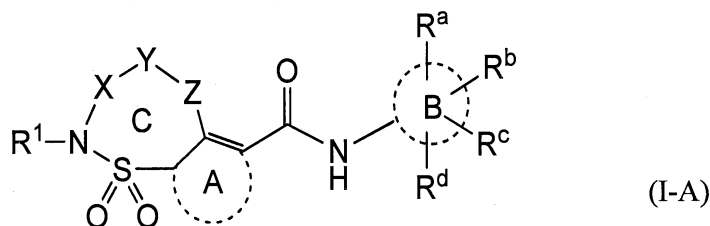
Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μ M)	TOX-HepG2-4d CC50 (μ M)
161a	0,049	>25
161b	>0,125	>25
161c	0,011	>25
161d	0,011	>25
162	0,003	>25
162a	0,033	>25
162b	0,011	>25
163	>0,125	>25
164	0,012	>25
165	0,068	>25
166	0,056	>25
167	0,041	>25
168	0,025	>25
168a	>0,125	>25
168b	0,015	>25
169	0,017	>25
170a	NA	>25
170b	0,007	>25
171	0,008	>25
172	0,074	>25
172a	0,072	>25
172b	0,064	>25
173	0,017	>25
174	0,007	>25
175	0,004	>25
175a	0,021	>22,9
175b	0,003	>25
176	0,004	>25
176a	0,012	>25
176b	NA	>25
177	0,008	>25
177a	NA	>25
177b	0,004	>25
178	0,016	>25
179	0,021	>25
180	0,005	>25
181	0,008	>25
181a	0,035	>25
181b	0,006	>25
182	0,010	>25
183	0,002	>25
184	0,020	>25
185	0,041	>25

Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μ M)	TOX-HepG2-4d CC50 (μ M)
186	0,011	>25
187	0,003	>25
188	0,011	>25
189	0,11	>25
190	0,006	>25
191	0,010	>25
192	0,056	>25
192a	0,036	>25
192b	0,024	>25
193	0,006	>25
194	0,006	>25
195	0,007	>25
196	0,065	>25
197	0,011	>25
198	0,011	>25
199	0,015	>25
199a	0,030	>25
199b	0,008	>25
200	0,084	>25
201	0,11	>25
202	0,025	>25
203a	0,094	>25
203b	0,059	>25
204a	>0,125	>25
204b	>0,125	>25
205	0,050	>25
206a	0,013	>25
206b	0,012	>25
207a	0,008	>25
207b	0,005	>25
208a	0,008	>25
208b	0,011	>25
209a	0,060	>25
209b	0,018	>25
210a	0,037	>25
210b	0,034	>25
211	0,007	>25
212	0,007	>25
213a	0,048	>25
213b	0,016	>25
214a	0,12	>25
214b	0,022	>25
215a	0,062	>25

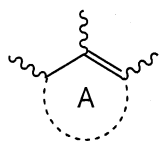
Hợp chất #	HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (μ M)	TOX-HepG2-4d CC50 (μ M)
215b	>0,125	>25
216	0,034	>25
217a	0,025	>25
217b	0,10	>25
218a	>0,125	>25
218b	0,079	>25
218c	0,006	>25
218d	0,021	>25
219	NA	>25
220a	0,007	>25
220b	0,034	>25
228	>0,5	>25
229	>0,5	>25
230	>0,5	>25
231	>0,5	>25
232	>0,5	>25
233	>0,5	>25
234	>0,5	>25
235	>0,5	>25
236	0,34	>25
237	>0,5	>25
238	0,077	>25
239	>0,5	>25
240	>0,25	>25
241	>0,25	>25
242	>0,13	>25
243	>0,5	>25
244	>0,5	>25
245	>25	>25
246	>0,13	>25
247	>0,13	>25

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I-A):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃alkyl, C₃-C₄cycloalkyl, -CN và halogen;



là phenyl hoặc pyridyl;

X là -CR²R³-;

Y là C₁-C₇alkandiyl hoặc C₂-C₇alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄alkyl, flo, và -OH;

Z là nguyên tử khác loại hoặc liên kết đơn;

mỗi R^a, R^b, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cycloalkyl và -C₁-C₄alkyl;

R¹ là hydro hoặc C₁-C₁₀alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và oxo;

R² được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, và -C(=O)OC₁-C₄alkyl; C₁-C₃alkyl-R⁷; C₂-C₄alkynyl; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; và aryl đơn vòng tùy ý chứa

một hoặc hai nguyên tử khác loại; trong đó mỗi $C_1-C_3alkyl-R^7$, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^8 ;

R^3 là hydro hoặc $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-OH$;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-OH$, flo, metoxy, oxo, $-C(=O)OC_1-C_4alkyl$, benzyl, và C_1-C_4alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc $-OH$;

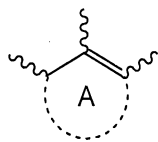
R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và $C_{1-3}alkyl$; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

trong đó mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế flo;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-OH$, flo, metoxy, oxo, $-C(=O)OC_1-C_4alkyl$, $C_1-C_4alkyloxyC_1-C_4alkyloxy$, và C_1-C_4alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc $-OH$;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_3alkyl ;



là phenyl hoặc pyridyl;

X là $-CR^2R^3-$;

Y là C₁-C₇alkandiyl hoặc C₂-C₇alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ C₁-C₄alkyl và -OH;

Z là nguyên tử khác loại, hoặc liên kết đơn;

mỗi R^a, R^b, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄cycloalkyl và -C₁-C₄alkyl;

R¹ là hydro hoặc C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C₁-C₄alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R² được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆alkyl, C₁-C₃alkyl-R⁷, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C₁-C₃alkyl-R⁷, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁸;

R³ là hydro hoặc C₁-6alkyl;

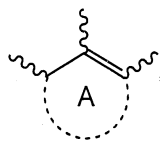
hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁸;

R⁷ là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc -NR⁹R¹⁰;

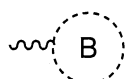
trong đó mỗi R⁹ và R¹⁰ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl;

mỗi R⁸ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, -C(=O)OC₁-C₄alkyl và C₁-C₄alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, -CN và halogen;



là phenyl hoặc pyridyl;

X là $-CR^2R^3-$;

Y là C_1 - C_7 alkandiyl hoặc C_2 - C_7 alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl và -OH;

Z là nguyên tử khác loại, hoặc liên kết đơn;

mỗi R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C_3 - C_4 xycloalkyl và $-C_1$ - C_4 alkyl;

R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^3 là hydro;

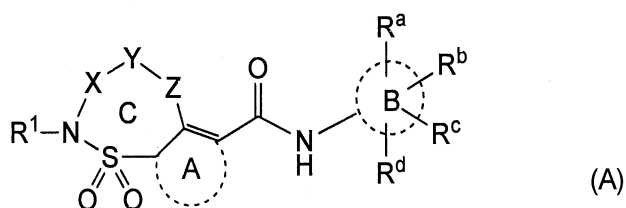
hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại; vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc $-NR^9R^{10}$;

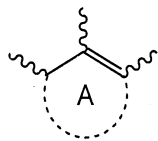
trong đó mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, $-C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ flo và/hoặc -OH.

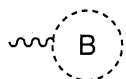
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó hợp chất này có công thức (A):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng tautome của nó, trong đó:



là aryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, aryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều metyl, -CN hoặc halogen;



là phenyl hoặc pyridyl;

X là $-CR^2R^3$;

Y là C_1 - C_7 alkandiyl hoặc C_2 - C_7 alkendiyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_1 - C_4 alkyl hoặc -OH;

Z là nguyên tử khác loại, hoặc liên kết đơn;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metyl, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3 - C_4 cycloalkyl và $-C_1$ - C_4 alkyl;

R^1 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, oxo, và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, C_1 - C_3 alkyl- R^7 , vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc aryl đơn vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

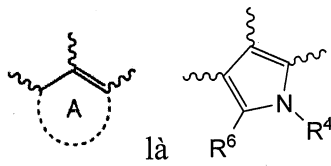
R^3 là hydro;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có từ 3 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^8 ;

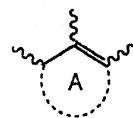
R^7 là aryl đơn vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, metoxy, oxo, - $C(=O)OC_1$ - C_4 alkyl và C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc -OH;

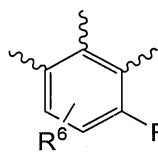
hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.



5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó là R^4 là hydro, - C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_4 xycloalkyl; và R^6 được chọn từ hydro, metyl, -CN và halogen.



6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó là



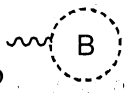
, trong đó R^5 là hydro hoặc halogen; và R^6 được chọn từ hydro, metyl, -CN và halogen.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó vòng C gồm từ 6 đến 8 nguyên tử.

8. Hợp chất theo điểm 5 hoặc 7, trong đó R^4 là metyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 8, trong đó R^6 là hydro.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, flo, và metoxy.

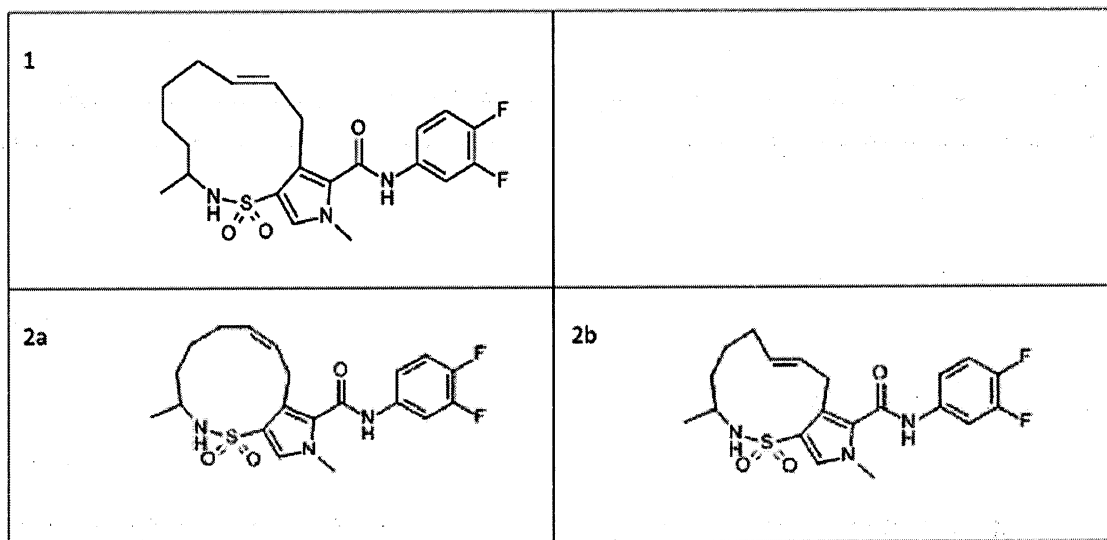
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó  là phenyl, và R^a được chọn từ hydro và halogen; R^b là hydro hoặc halogen; R^c được chọn từ halogen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , và -CN; và R^d được chọn từ hydro và halogen.

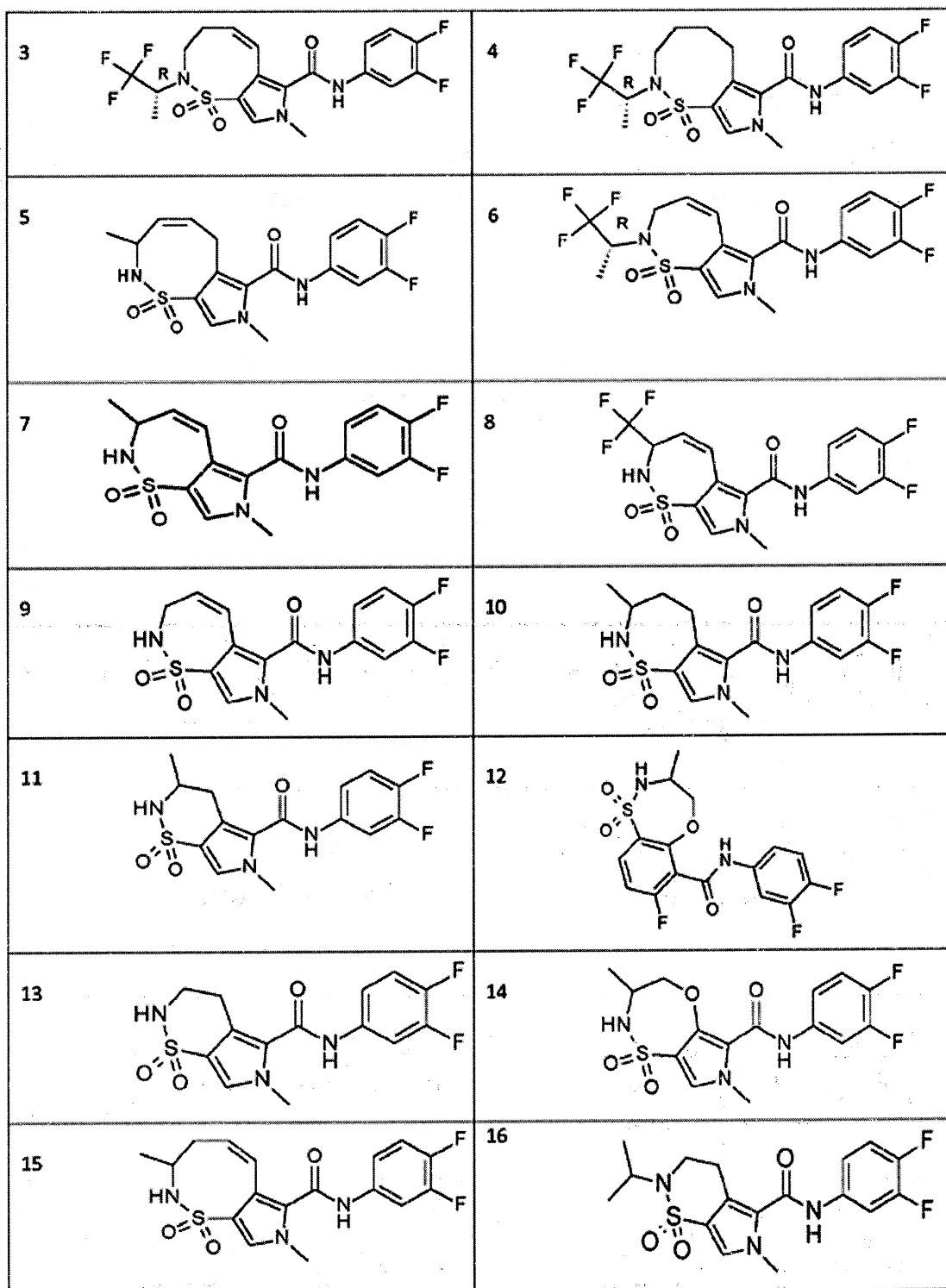
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo.

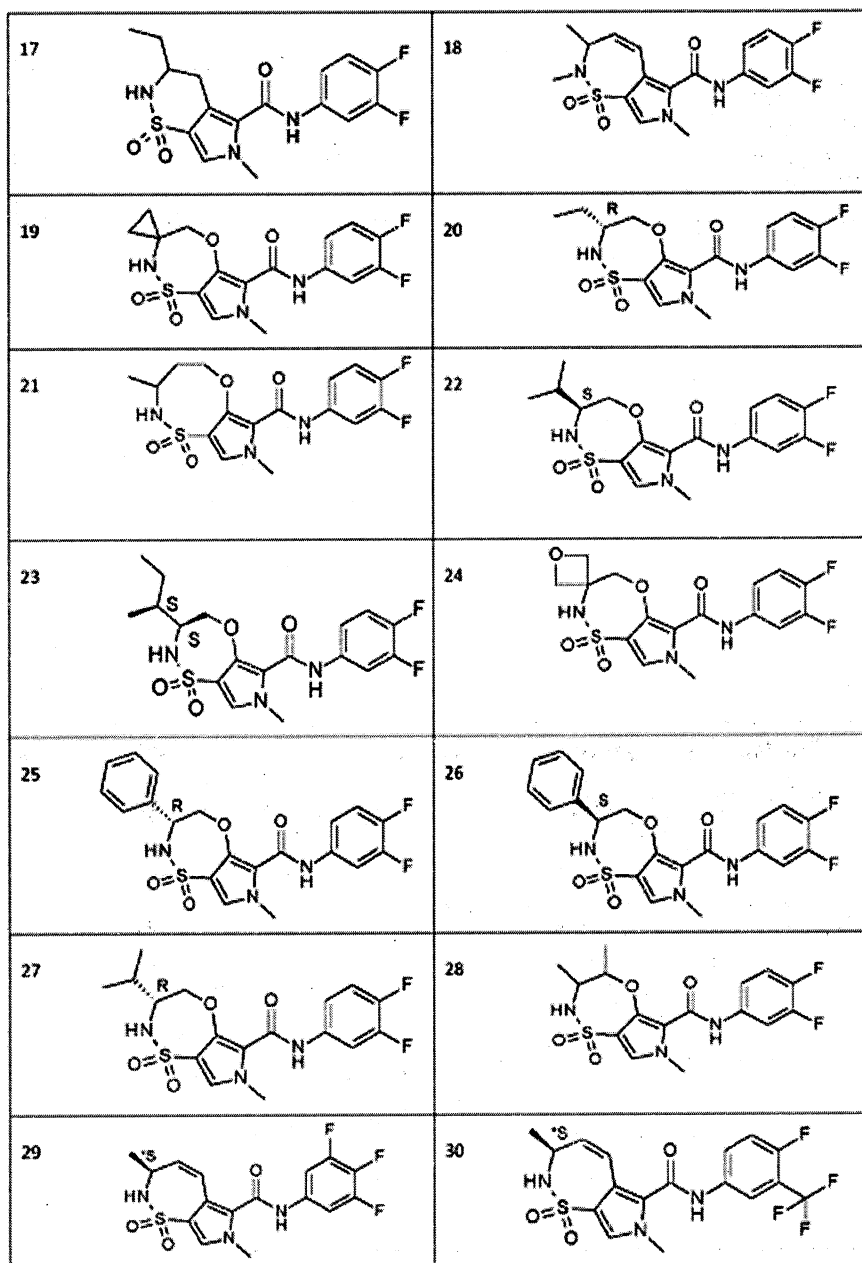
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế -OH.

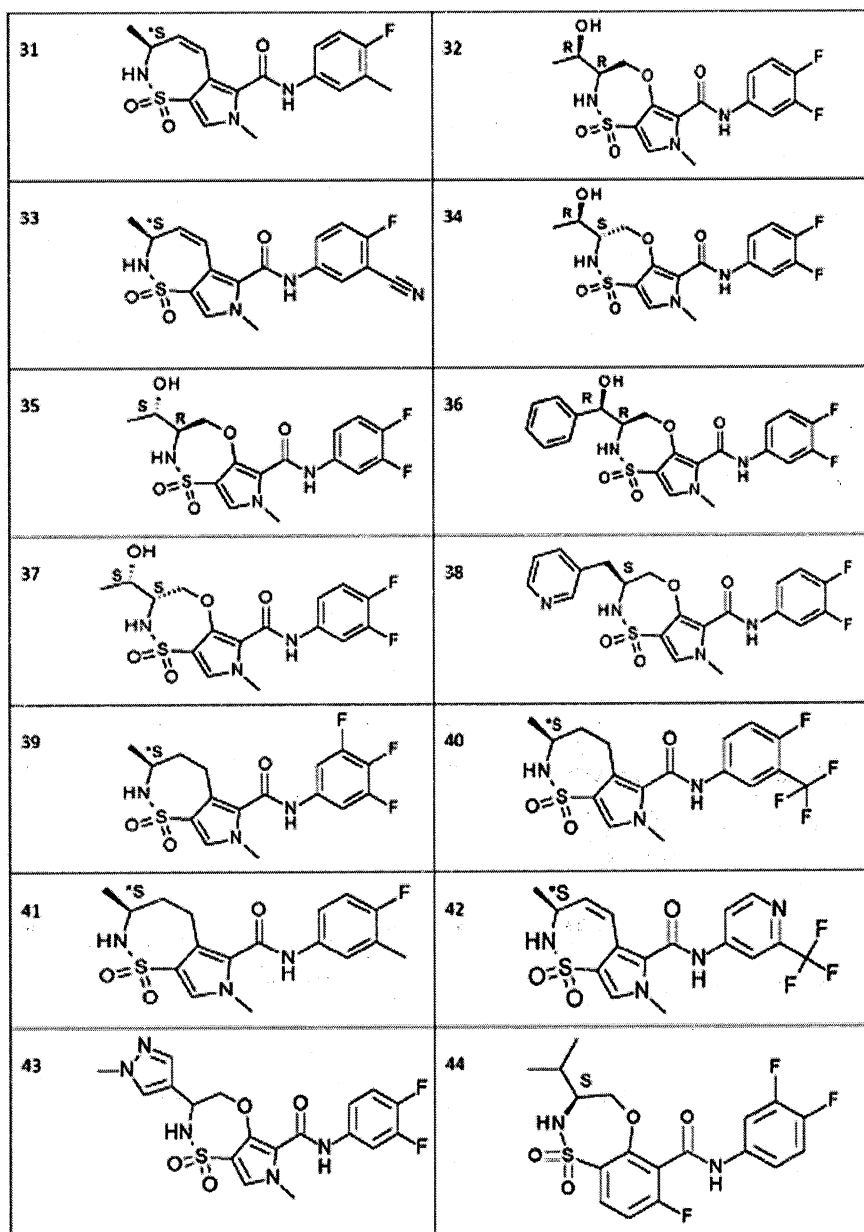
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^1 là hydro.

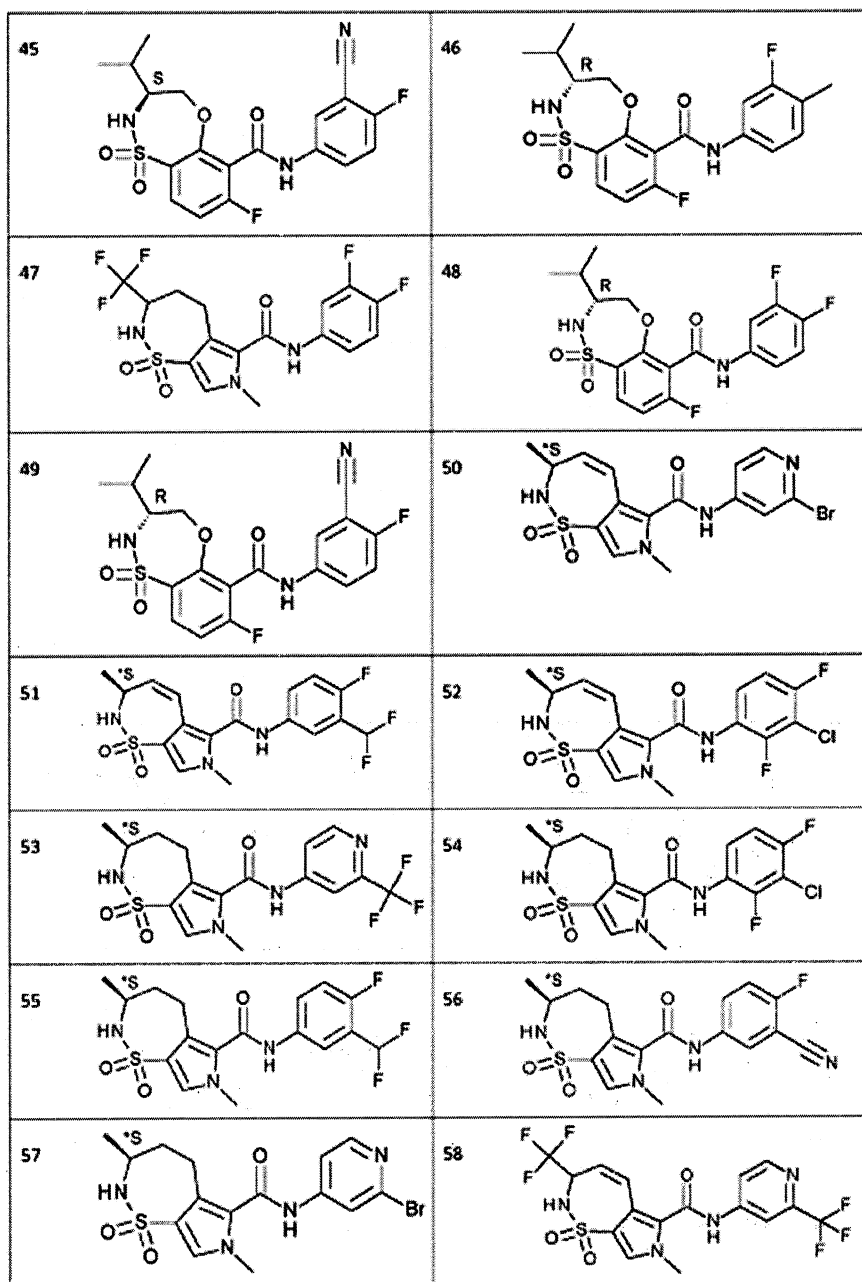
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được đánh số từ 1 đến 244 và 246 đến 250 sau đây:

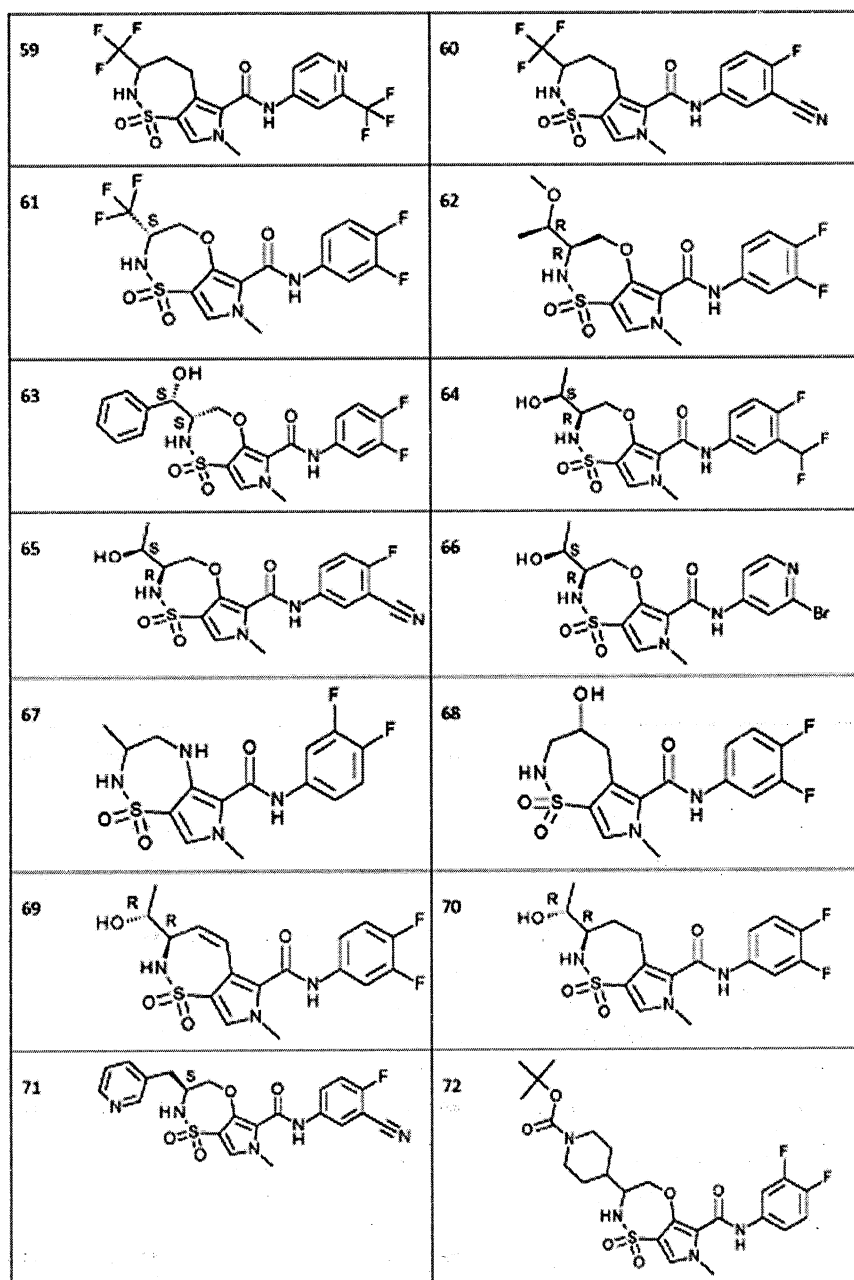


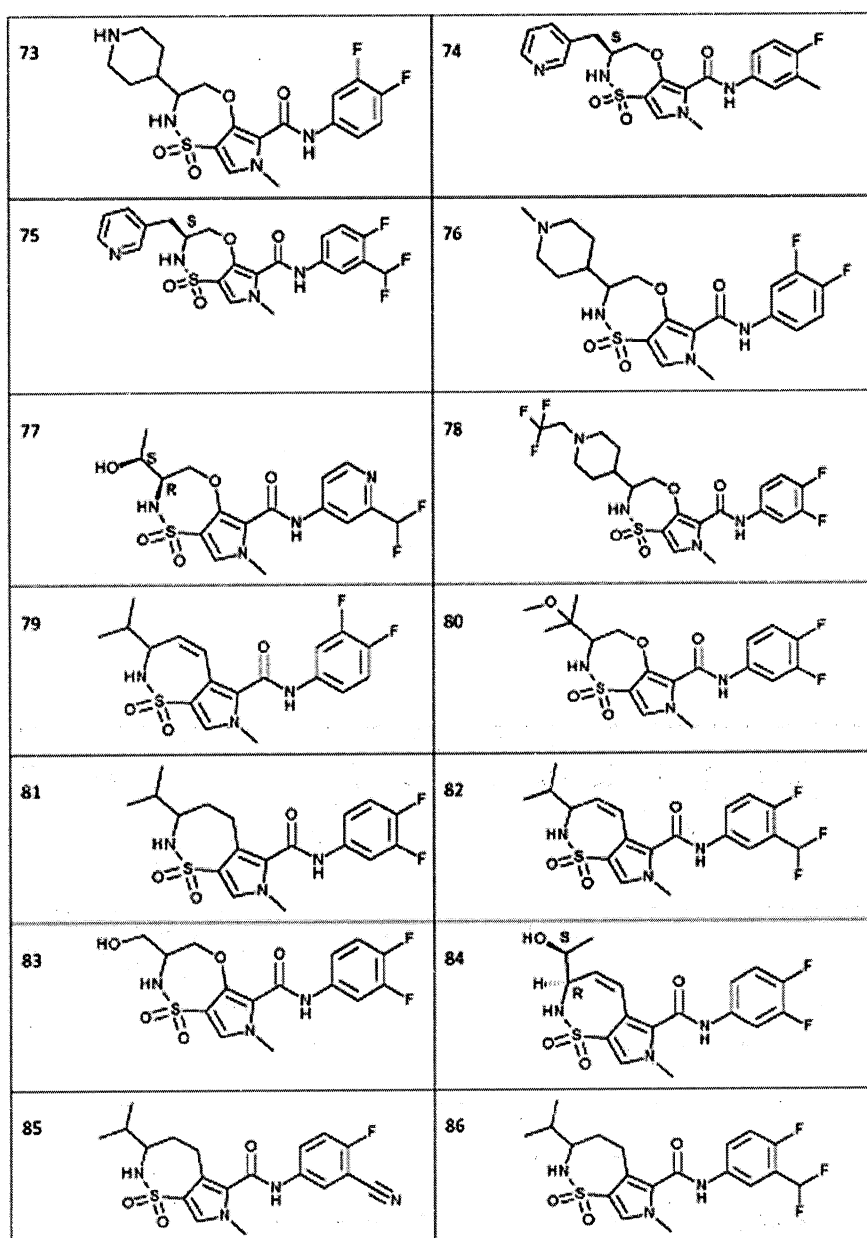


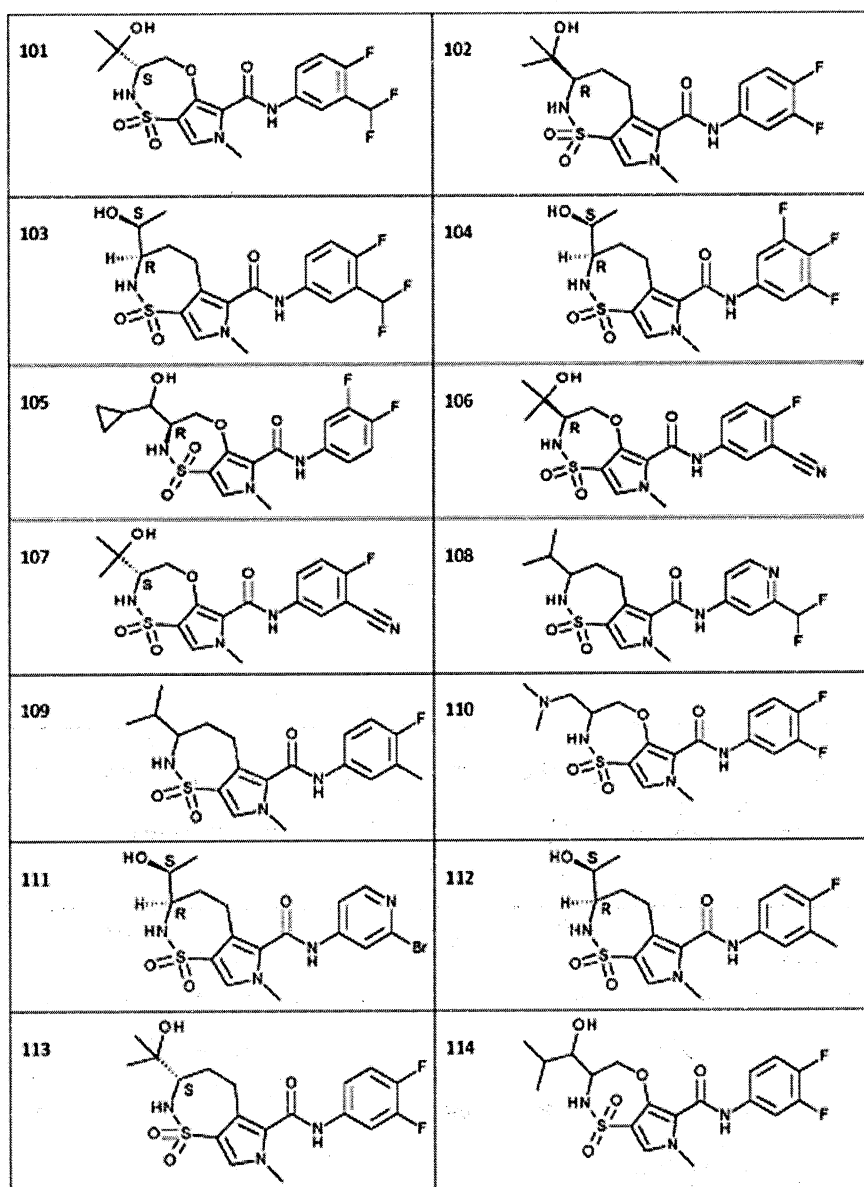


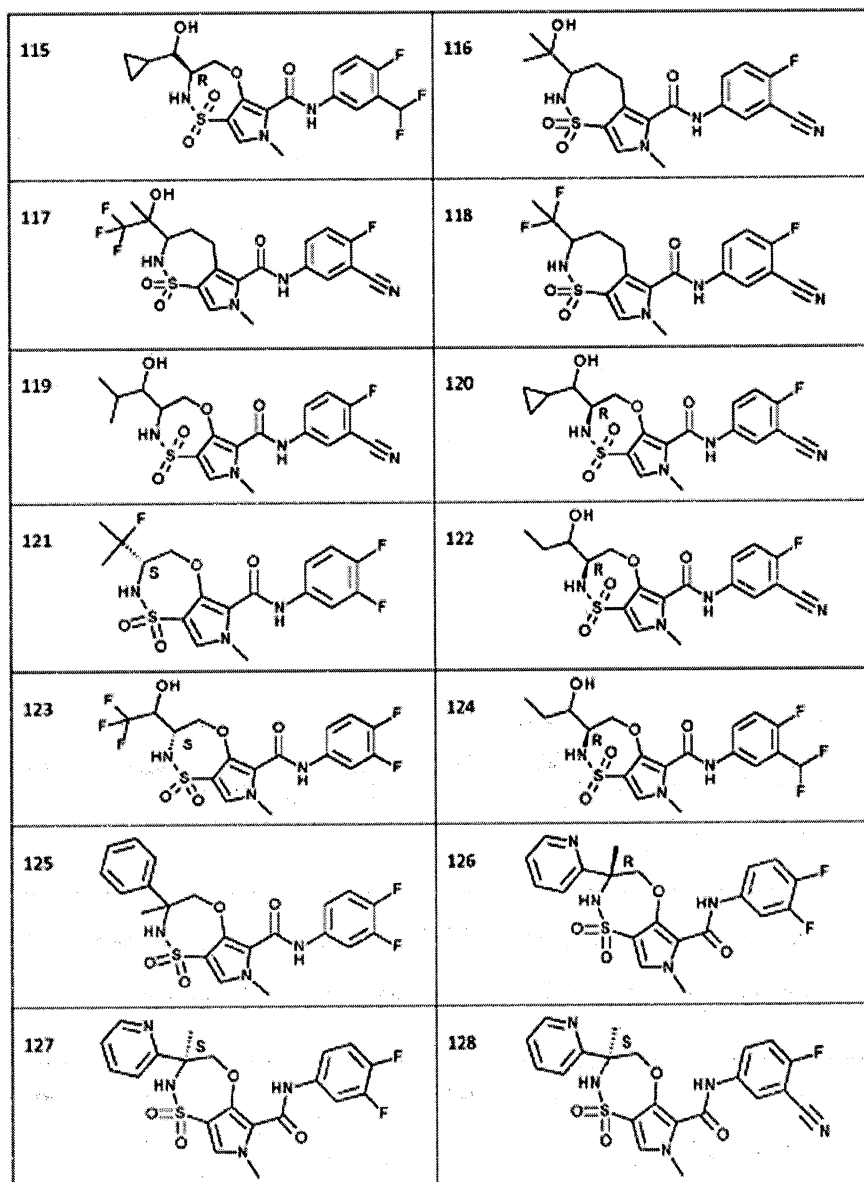


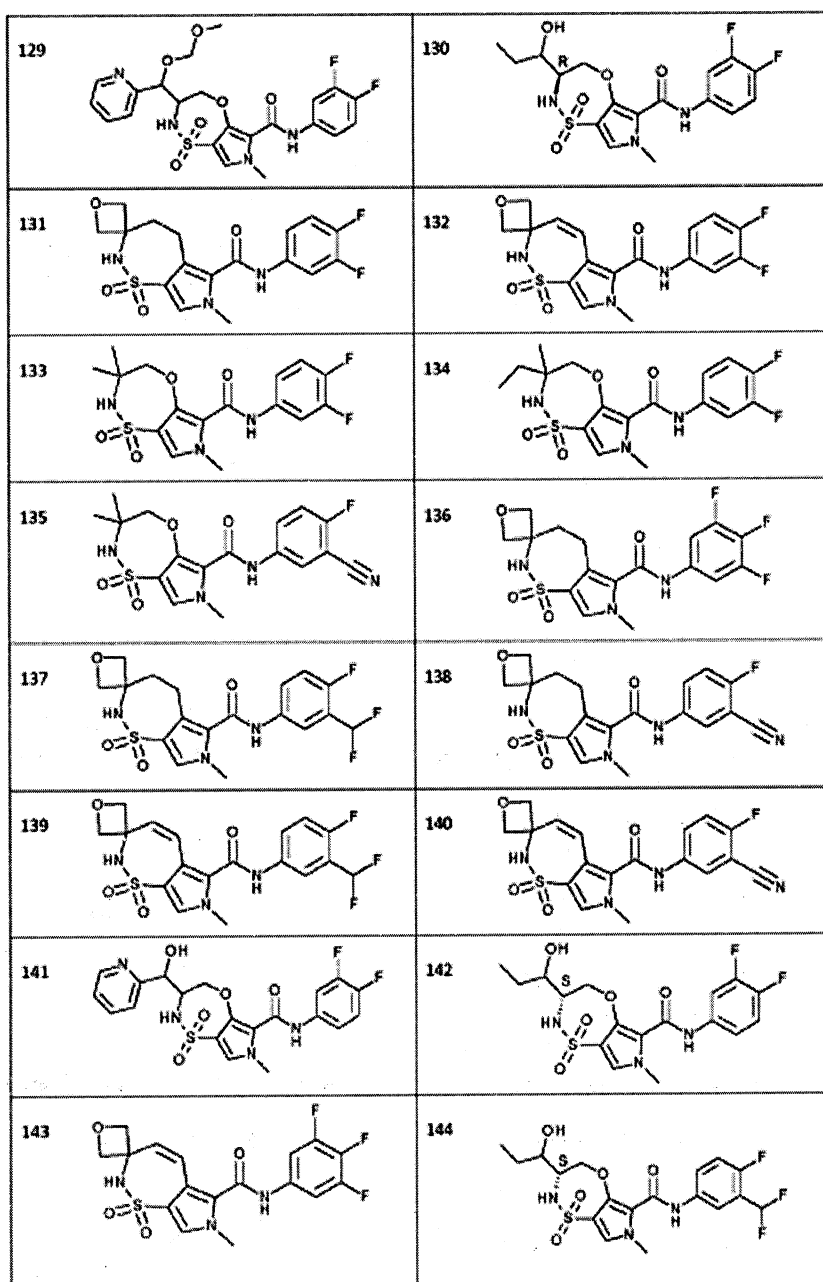


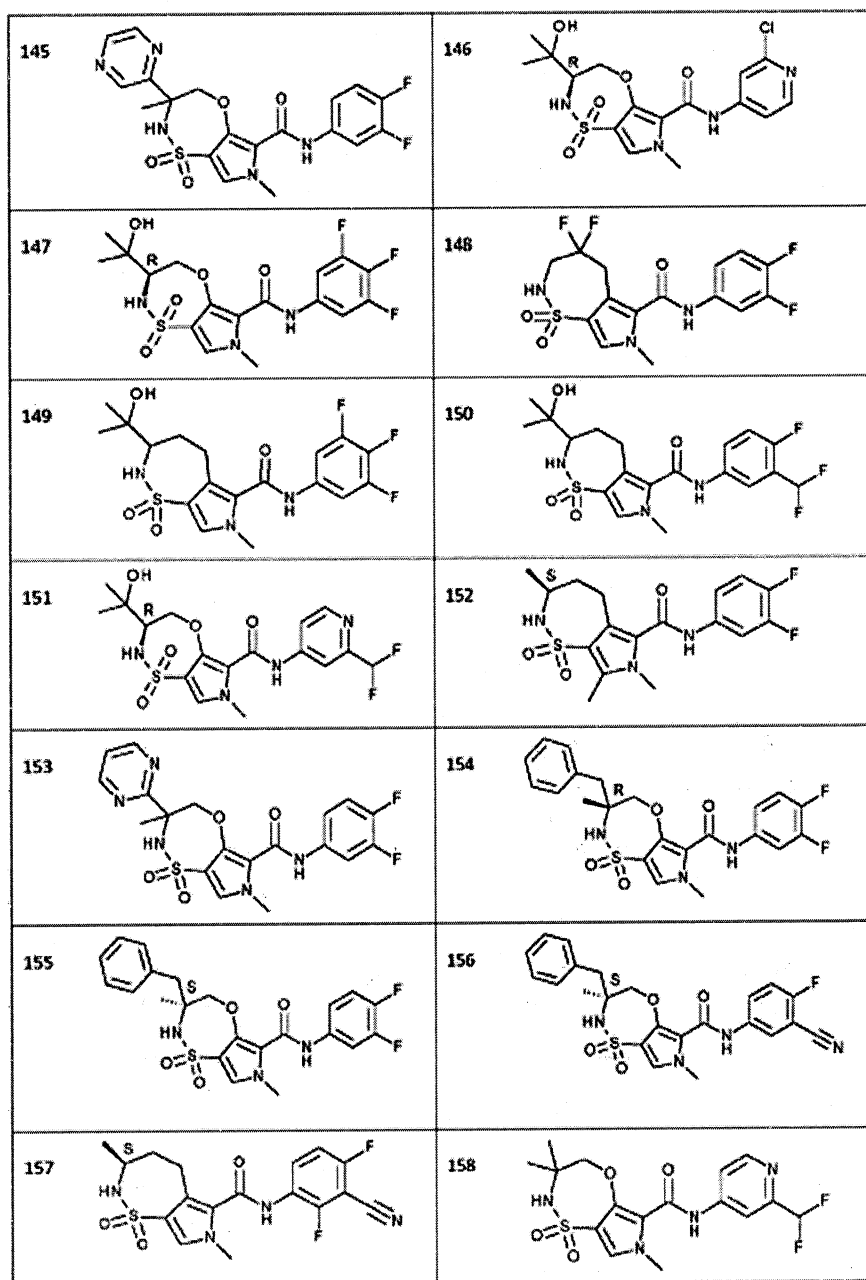


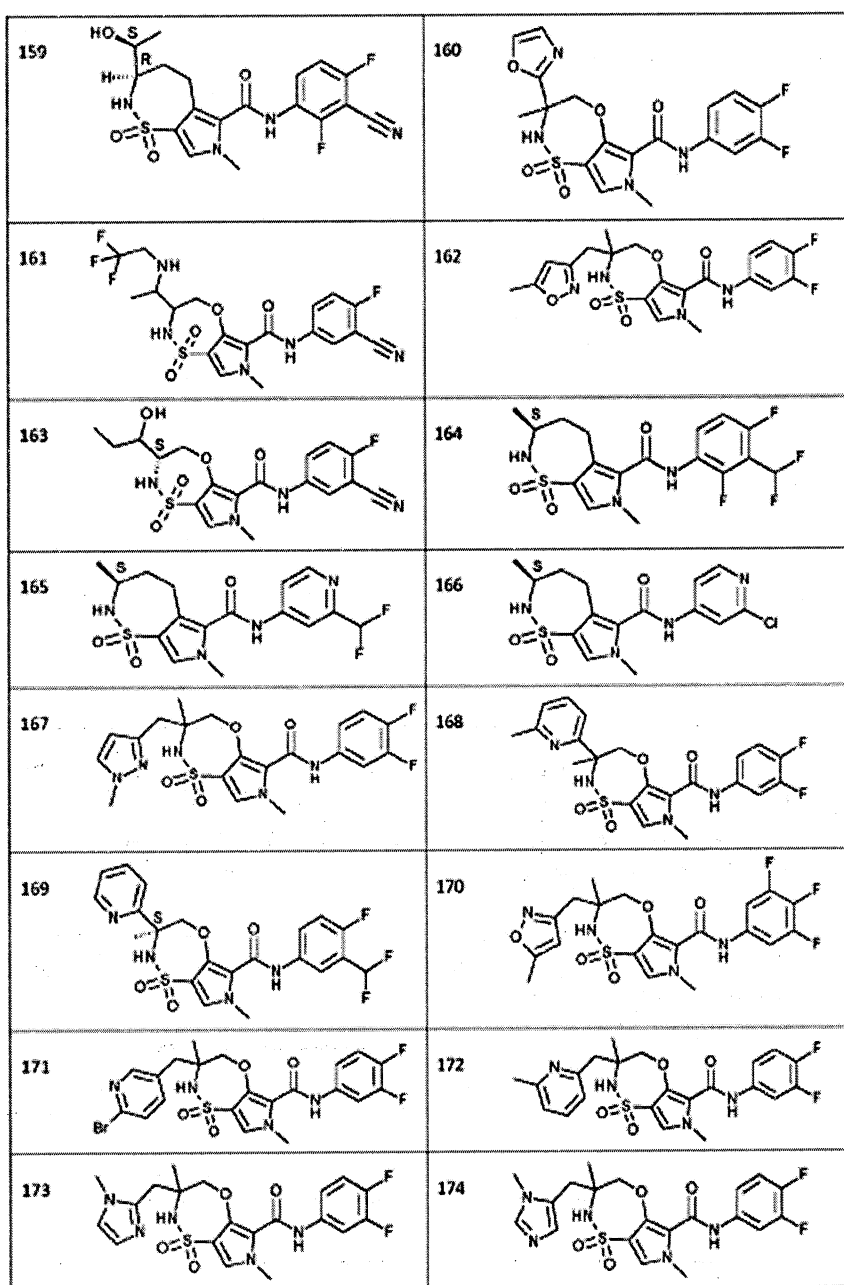


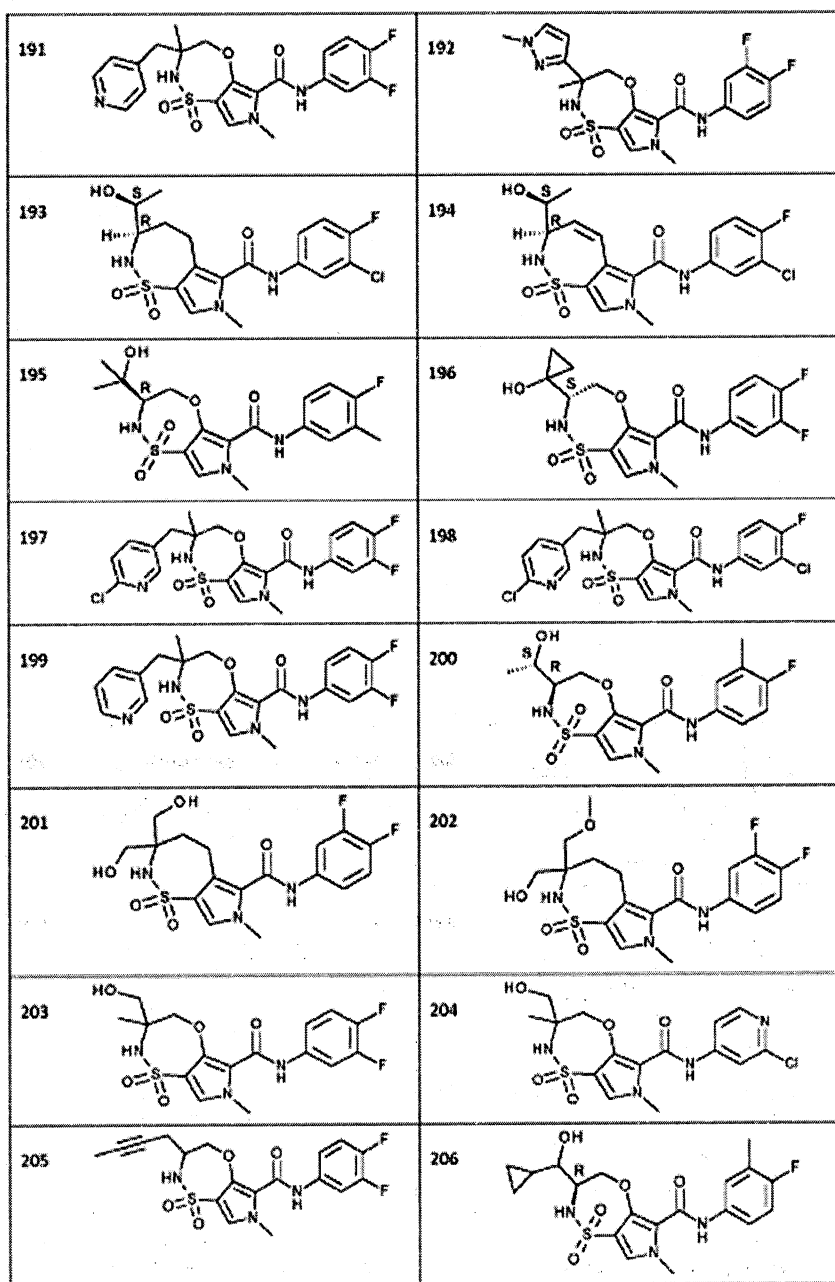




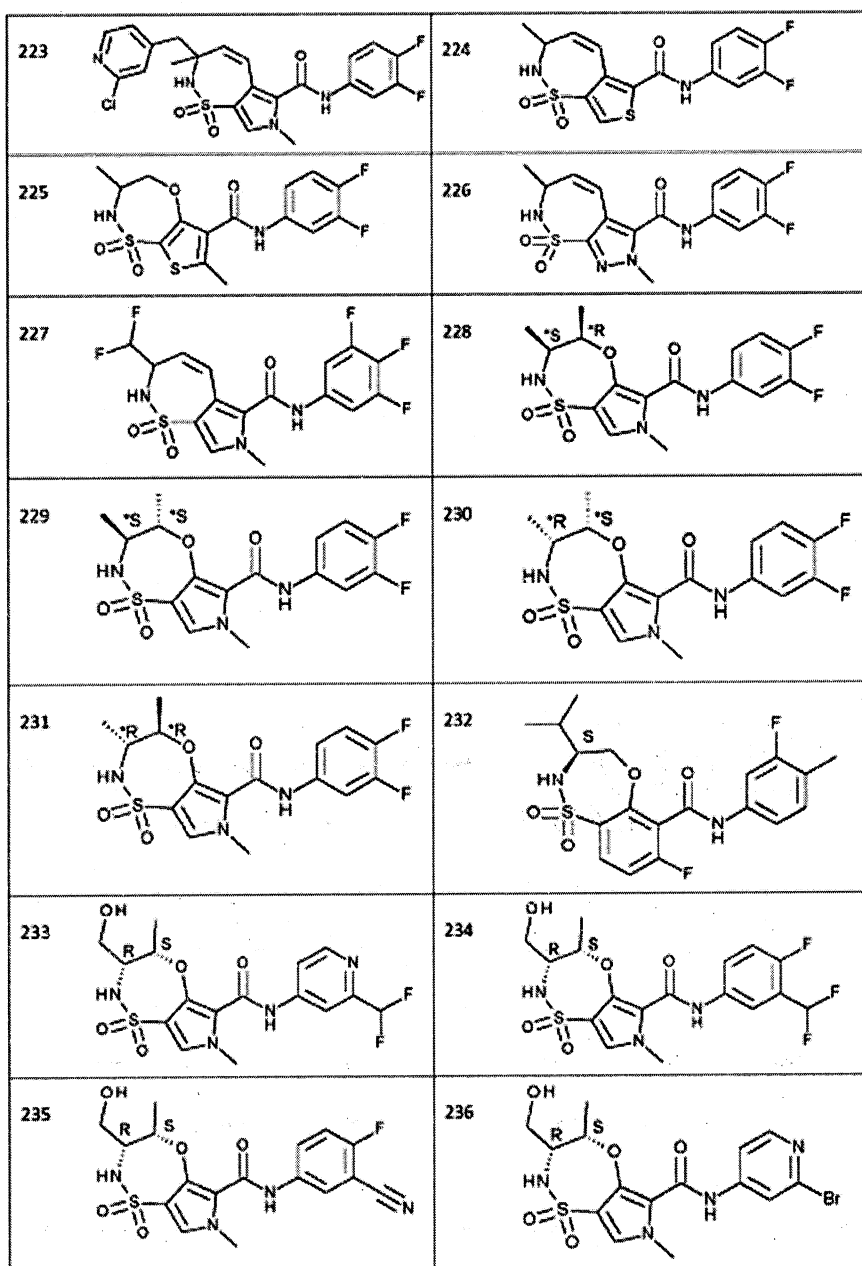


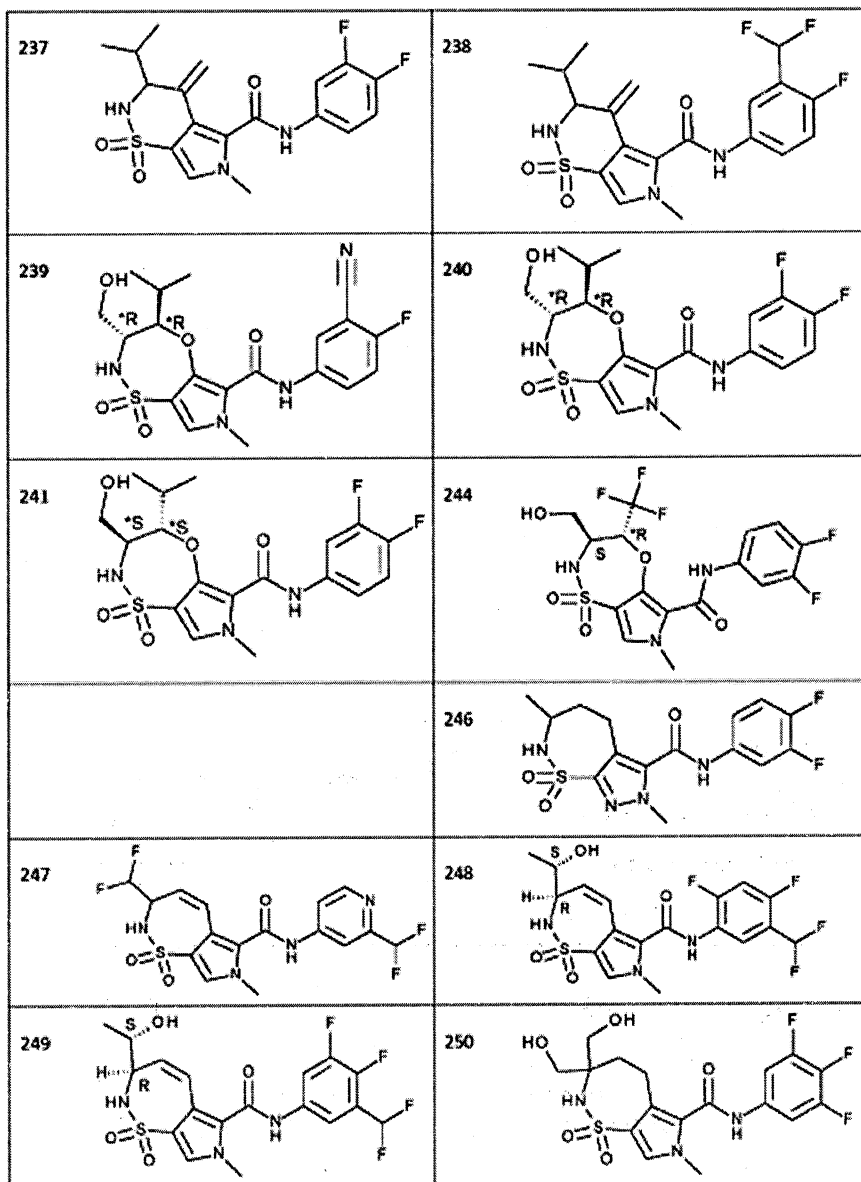






207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	





hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, và chất mang được dụng.

17. Sản phẩm chứa (a) hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 hoặc dược phẩm theo điểm 16, và (b) chất ức chế HBV khác, làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị bệnh lây nhiễm HBV.

18. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3S)-*N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid;

(3R)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid;

(3R)-*N*-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid;

(3R)-*N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid;

(3S)-*N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3,7-dimethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid;

N-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid;

N-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-3-[(2,5-dimethylpyrazol-3-yl)methyl]-3,7-dimethyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid; hoặc

N-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-3,7-dimethyl-3-[(1-methylimidazol-2-yl)methyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid,

hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

19. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3S)-*N*-(3-cyano-4-fluorophenyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3-(3-pyridylmethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

20. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3R)-3-[(1S)-1-hydroxyethyl]-7-methyl-1,1-dioxo-*N*-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydropyrrolo[3,4-f]thiazepin-6-carboxamid, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

21. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3R)-*N*-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamid, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

22. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3R)-*N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

23. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3S)-*N*-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

24. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

(3*S)-*N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-7-metyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrol[3,4-f]thiazepin-6-carboxamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

25. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

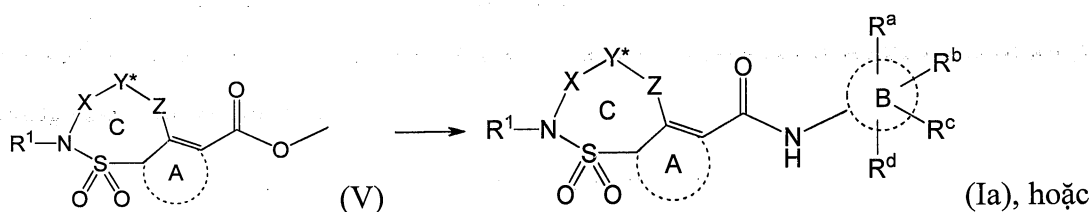
(3*S)-*N*-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-[(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-3,7-dimetyl-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

26. Sản phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất nêu trên là:

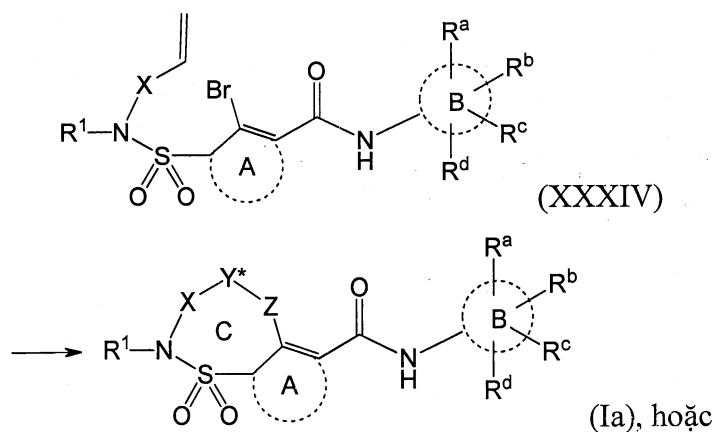
N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3,7-dimetyl-3-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]-1,1-dioxo-2,4-dihydropyrol[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-6-carboxamit, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

27. Quy trình điều chế hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, bao gồm các bước:

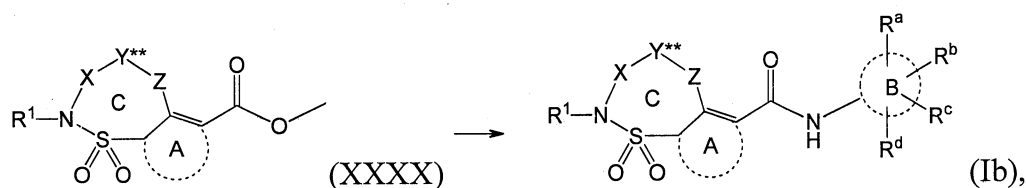
(a) cho hợp chất có công thức (V) phản ứng với amin có công thức (VI) trong sự có mặt của bazơ trong dung môi để tạo thành hợp chất có công thức (Ia) và tùy ý cho hợp chất có công thức (Ia) này qua quy trình hydro hóa



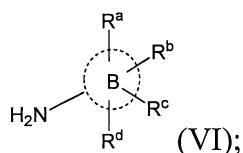
(b) cho hợp chất có công thức (XXXIV) qua điều kiện Heck để tạo thành hợp chất có công thức (Ia) và tùy ý cho hợp chất có công thức (Ia) này qua quy trình hydro hóa



(c) cho hợp chất có công thức (XXXX) phản ứng với amin có công thức (VI) trong sự có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp

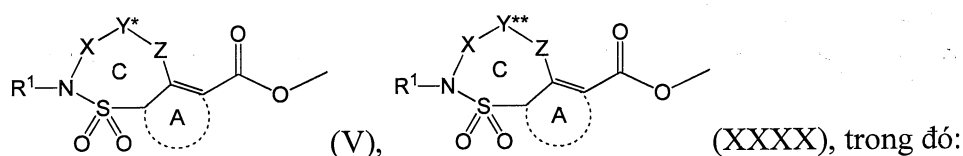


trong đó amin có công thức (VI) là:



ở mục (a), Y* là C₂-C₇alkendiyl; ở mục (b), Y* là -CH=CH-; Y** là C₁-C₇alkandiyl; ở mục (a) và (c), Z là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15; ở mục (b), Z là liên kết đơn; và tất cả các giá trị biến đổi khác là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

28. Hợp chất có công thức (V) hoặc công thức (XXXX):



Y^* là C_2 - C_7 alkendiyl, Y^{**} là C_1 - C_7 alkandiyl, và tất cả các giá trị biến đổi khác là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.