(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0030936**

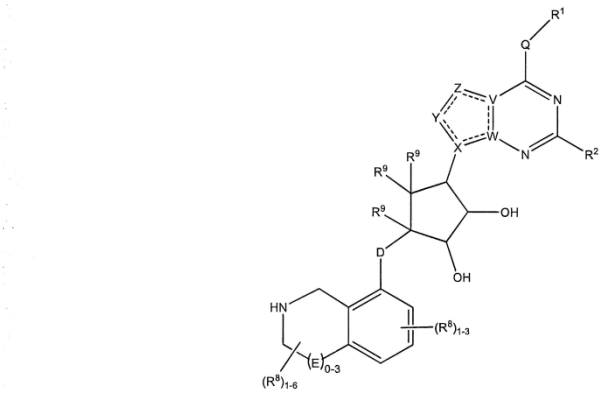
(51)[7] **C07D 239/42**; A61K 31/519; A61K 31/53; A61P 35/00; C07D 519/00; A61K 31/505; C07D 251/18; C07D 487/04; C07D 491/048; C07D 239/84

(13) **B**

(21) 1-2018-05565
(22) 03/06/2017
(86) PCT/IB2017/053295 03/06/2017
(87) WO2017/212385 14/12/2017
(30) 62/346,226 06/06/2016 US; 62/376,856 18/08/2016 US; 62/431,714 08/12/2016 US; 62/506,076 15/05/2017 US
(45) 25/02/2022 407
(43) 25/02/2019 371A
(73) Pfizer Inc. (US)
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America
(72) KUMPF, Robert Arnold (US); MCALPINE, Indrawan James (US); MCTIGUE, Michele Ann (US); PATMAN, Ryan (US); RUI, Eugene Yuanjin (US); TATLOCK, John Howard (US); TRAN-DUBE, Michelle Bich (US); WYTHES, Martin James (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT CARBONUCLEOSIT ĐƯỢC THẾ HỮU ÍCH DÙNG LÀM CHẤT CHỐNG UNG THƯ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



quy trình điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất carbonucleosit mới hữu ích để điều trị sự phát triển bất thường của tế bào, như ung thư, ở động vật có vú. Các hợp chất này là hữu ích để điều trị sự phát triển bất thường của tế bào ở động vật có vú, đặc biệt là người. Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng làm chất chống ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc cải biến sau dịch mã của các gốc arginin bằng cách metyl hóa là quan trọng đối với nhiều quy trình tế bào then chốt bao gồm quy trình tái mô hình hóa chất nhiễm sắc, phiên mã gen, dịch mã protein, truyền tín hiệu, tách ARN và tăng sinh tế bào. Quá trình metyl hóa arginin được xúc tác bởi các enzym protein arginin metyltransferaza (PRMT). Có tất cả chín loại PRMT, và tám loại được thông báo là có hoạt tính enzym của chất đích.

Họ enzym protein arginin metyltransferaza (PRMT) sử dụng S-adenosyl methionin (SAM) để chuyển nhóm metyl thành gốc arginin trên các protein đích. PRMT loại I xúc tác sự tạo thành mono-metyl arginin và không đối xứng di-metyl arginin, trong khi đó PRMT loại II xúc tác mono-metyl arginin và di-metyl arginin đối xứng. PRMT5 là enzym loại II, chuyển hai lần nhóm metyl từ SAM hai nguyên tử ω-guanidino nitơ của arginin, dẫn đến quá trình metyl hóa đối xứng kép ω-NG, N'G của các cơ chất protein.

Protein PRMT5 được tìm thấy ở cả nhân và bào chất, và có nhiều cơ chất protein như histon, các yếu tố phiên mã và các protein ghép nối. PRMT5 có phần gắn kết, Mep50 (protein metylosom 50) và hoạt động trong nhiều phức chất protein. PRMT5 có liên quan tới phức chất tái mô hình hóa chất nhiễm sắc (SWI/SNF, NuRD) và kiểm soát các gen biểu sinh liên quan tới sự phát triển, tăng sinh, và biệt hóa tế bào, bao gồm gen ức chế khối u, thông qua quá trình metyl hóa histon (Karkhanis, V. *et al.,* Versatility of PRMT5 Induced Metylation in Growth Control and Development, *Trends Biochem Sci* 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 còn kiểm soát sự biểu hiện gen thông qua việc liên kết với phức chất protein mà thu nạp PRMT5 để metyl hóa một vài yếu tố phiên mã p53 (Jansson, M. *et al.,* Metylation Regulates the p53 Response, *Nat. Cell. Biol.* 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. *et al.,* Arginine Metylation-Dependent Reader-Writer

Interplay Governs Growth Control by E2F-1, Mol Cell 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. *et al.,* HOXA9 Metylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Tế bào Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, *Mol. Cell. Biol.* 32(7):1202-1213 (2012)); và NFκB (Wei, H. *et al.,* PRMT5 dimetylates R30 of the p65 Subunit to Activate NFκB, *PNAS* 110(33), 13516-13521 (2013)). Trong bào chất, PRMT5 có bộ cơ chất khác nhau liên quan đến các chức năng tế bào khác bao gồm tách ARN (protein Sm), lắp ráp golgi (gm130), tạo ribosom sinh học (RPS10), tách gen qua trung gian piARN (protein Piwi) và phát tín hiệu EGFR (Karkhanis, 2011).

Các bài báo khác liên quan tới PRMT5 bao gồm: Aggarwal, P. *et al.,* (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates *CUL4B* Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of the PRMT5 Metyltransferase, *Cancer Cell* 18: 329-340; Bao, X. *et al.,* Overexpression of PRMT5 Promotes Tumor Cell Growth and is Associated with Poor Disease Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer, *J Histochem Cytochem* 61: 206-217 (2013); Cho E. *et al.*, Arginine Metylation Controls Growth Regulation by E2F1, *EMBO J.* 31(7) 1785-1797 (2012); Gu, Z. *et al.*, Protein Arginine Metyltransferase 5 Functions in Opposite Ways in the Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells, *PLoS One* 7(8) e44033 (2012); Gu, Z. *et al.*, Protein Arginine Metyltransferase 5 is Essential for Growth of Lung Cancer Cells, *Biochem J.* 446: 235-241 (2012); Kim, J. *et al.,* Identification of Gastric Cancer Related Genes Using a cDNA Microarray Containing Novel Expressed Sequence Tags Expressed in Gastric Cancer Cells, *Clin Cancer Res.* 11(2) 473-482 (2005); Nicholas, C. *et al.,* PRMT5 is Upregulated in Malignant and Metastatic Melanoma and Regulates Expression of MITF and p27(Kip1), *PLoS One* 8(9) e74710 (2012); Powers, M. *et al.,* Protein Arginine Metyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Metylation of the Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4, *Cancer Res.* 71(16) 5579-5587 (2011); Wang, L. *et al.,* Protein Arginine Metyltransferase 5 Suppresses the Transcription of the RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells, *Mol. Cell Biol.* 28(20), 6262-6277 (2008).

PRMT5 được biểu hiện quá mức trong nhiều bệnh ung thư và đã quan sát được trong các mẫu bệnh nhân và các dòng tế bào bao gồm u bạch huyết và bệnh bạch cầu tế bào B (Wang, 2008) và các khối u rắn sau: dạ dày (Kim 2005) thực quản (Aggarwal, 2010), ngực (Powers, 2011), phổi (Gu, 2012), tuyến tiền liệt (Gu, 2012), u melanin

(Nicholas 2012), ruột kết (Cho, 2012) và buồng trứng (Bao, 2013). Trong nhiều bệnh ung thư này, sự biểu hiện quá mức của PRMT5 đều liên quan tới tiên lượng nghèo nàn. Quá trình metyl hóa arginin bất thường của các cơ chất PRMT5 được liên kết với các chỉ định khác ngoài ung thư, như rối loạn trao đổi chất, bệnh viêm và bệnh tự miễn và các bệnh huyết sắc tố.

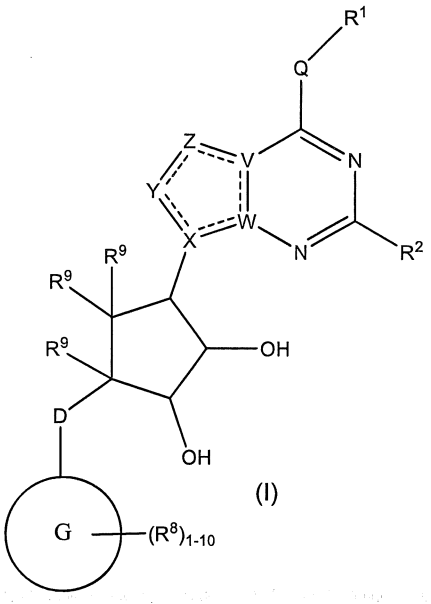
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã nhận thấy vai trò của PRMT5 trong việc điều hòa các quá trình sinh học khác nhau, PRMT5 là đích hấp dẫn để điều biến bởi các chất ức chế phân tử nhỏ. Cho đến nay, một số các chất ức chế PRMT5 hữu hiệu đã được phát triển, và chưa có chất ức chế PRMT5 nào được đưa vào thử nghiệm lâm sàng.

Mỗi phương án trong số các phương án về hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây có thể được kết hợp với phương án khác bất kỳ về hợp chất theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này là không đối lập với phương án mà nó được kết hợp với. Hơn thế nữa, mỗi phương án trong số các phương án dưới đây mô tả sáng chế nằm trong phạm vi về các muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế. Do đó, cụm từ "hoặc muối dược dụng của nó" được ngầm hiểu trong bản mô tả này là tất cả các hợp chất được nêu trong bản mô tả này.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I).

Các phương án theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4 và $N(R^4)_2$, trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 là hydro, halogen, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy hoặc $N(R^5)_2$, trong đó mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_8)alkyl, hoặc hai R^5 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, NH_2; (C_1-C_8)alkyl hoặc heteroalkyl có 1-8 nguyên tử, hoặc khi D là $C(R^3)_2$, thì R^3 còn được chọn từ flo, (C_1-C_8)alkylen hoặc heteroalkylen gắn kết với nguyên tử trên G để tạo ra nhân được ngưng tụ thành G, trong đó R^3 tuỳ ý được thế bằng 1-6 R^8;

mỗi R^9 độc lập là hydro hoặc flo;

D là $C(R^3)_2$, NR^3, O, S hoặc $S(O)_{1-2}$;

G là (C_5-C_{12})aryl hoặc hệ vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được ngưng tụ thành hệ vòng (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

mỗi R^8 không có mặt hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halogen và $CON(R^4)_2$, trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra nhân spiro-xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, nhân ngưng tụ xycloalkyl, hoặc cầu alkylen kéo dài G, và trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra cacbonyl;

trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Q không có mặt hoặc là gốc có hóa trị hai được chọn từ O, S, NH và (C_1-C_8)alkylen;

V là N hoặc C nếu Z có mặt, trong đó nếu V tạo ra liên kết đôi thì V là cacbon, hoặc V là N hoặc CH và tạo ra liên kết đôi với W nếu Z không có mặt;

W là N hoặc C, trong đó nếu W tạo ra liên kết đôi nếu W là cacbon;

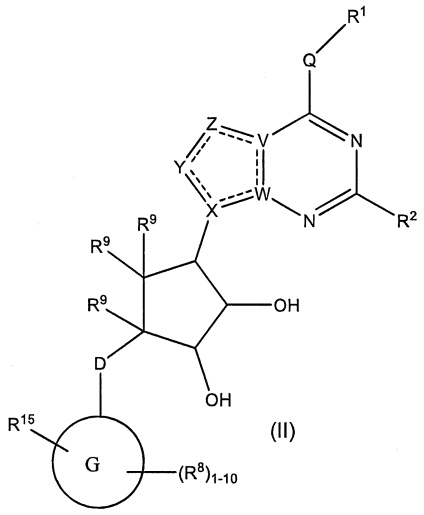
X là N hoặc C nếu Y có mặt, trong đó nếu X tạo ra liên kết đôi thì X là cacbon, hoặc X là O, NR^{16} hoặc $C(R^{16})_2$ nếu Y không có mặt, trong đó R^{16} là H hoặc metyl;

Y không có mặt, là CR^{10}, N, NR^{10}, O hoặc S, hoặc Y không có mặt, là hydro hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl nếu Z không có mặt, trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydro, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, halogen, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alkyl và $N(R^{11})_2$ nếu Y là CR^{10}, trong đó Y tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân khi Y là CR^{10} hoặc N, và trong đó mỗi R^{11} độc lập là hydro, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_5\text{-}C_{12})$aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc hai R^{11} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc Y là $C(R^{10})_2$ và hai R^{10} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl;

Z không có mặt, là CR^{12}, N, NR^{12}, O hoặc S, hoặc Z không có mặt, là hydro hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl nếu Y không có mặt, trong đó mỗi R^{12} độc lập được chọn từ hydro, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, flo, clo, brom, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alkyl và $N(R^{13})_2$, trong đó Z tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân nếu nó là CR^{12} hoặc N, trong đó mỗi R^{13} độc lập là hydro, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_5\text{-}C_{12})$aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc hai R^{13} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và trong đó Z không phải là NR^{12} nếu X là N, V là C, W là C và Y là CR^{10}, hoặc Z là $C(R^{12})_2$ và hai R^{12} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl; và

mỗi ----- không có mặt hoặc là liên kết tùy ý, trong đó không quá hai ----- không liền kề có thể có mặt.

Các phương án theo sáng chế cũng bao gồm các hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4 và $N(R^4)_2$, trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 là hydro, halogen, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy hoặc $N(R^5)_2$, trong đó mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_8)alkyl, hoặc hai R^5 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, NH_2; (C_1-C_8)alkyl hoặc heteroalkyl có 1-8 nguyên tử, hoặc khi D là $C(R^3)_2$, thì R^3 còn được chọn từ flo, (C_1-C_8)alkylen hoặc heteroalkylen gắn kết với nguyên tử trên G để tạo ra nhân được ngưng tụ thành G, trong đó R^3 tuỳ ý được thế bằng 1-6 R^8;

mỗi R^9 độc lập là hydro hoặc flo;

D là $C(R^3)_2$, O, hoặc $S(O)_{1-2}$;

G là (C_5-C_{12})aryl, hệ vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

R^{15} là heteroalkyl có 1-8 nguyên tử gắn kết với nguyên tử trên G và tuỳ ý được thế bằng 1-6 R^8, hoặc R^{15} là heteroalkylen gắn kết với nguyên tử trên G, tuỳ ý được thế bằng 1-6 R^8, và gắn kết với nguyên tử liền kề trên G (tức là, hai đầu của R^{15} khi R^{15} là heteroalkylen được gắn kết với các cacbon liền kề trên nhân G);

mỗi R^8 không có mặt hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halogen và $CON(R^4)^2$, trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra nhân spiro-xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, nhân ngưng tụ xycloalkyl, hoặc cầu alkylen kéo dài G, và trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra cacbonyl;

trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Q không có mặt hoặc là gốc có hóa trị hai được chọn từ O, S, NH và (C_1-C_8)alkylen;

V là N hoặc C, trong đó nếu V tạo ra liên kết đôi thì V là cacbon;

W là N hoặc C, trong đó nếu W tạo ra liên kết đôi thì W là cacbon;

X là N hoặc C, trong đó nếu X tạo ra liên kết đôi thì X là cacbon;

Y là CR^{10}, N, NR^{10}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, hoặc R^{10} tuỳ ý được chọn từ halogen, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{11})_2$ nếu Y là CR^{10}, trong đó Y tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân khi Y là CR^{10} hoặc N, và trong đó mỗi R^{11} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc hai R^{11} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc Y là $C(R^{10})_2$ và hai R^{10} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl;

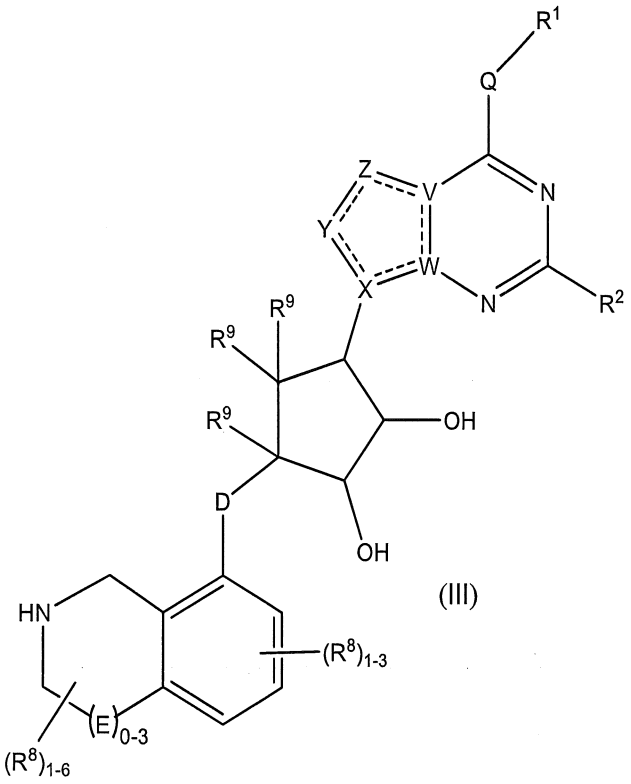
Z là CR^{12}, N, NR^{12}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{12} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, hoặc R^{12} tuỳ ý được chọn từ flo, clo, brom, iodo, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{13})_2$ nếu Z là CR^{12}, trong đó Z tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân nếu nó là CR^{12} hoặc N, trong đó mỗi R^{13} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc hai R^{13} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và trong đó Z không phải là NR^{12} nếu X là N, V là C,

W là C và Y là CR^{10}, hoặc Z là $C(R^{12})_2$ và hai R^{12} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl; và

mỗi ----- là liên kết tùy ý, trong đó không quá hai ----- không liền kề có thể có mặt,

với điều kiện D là S(O)1-2 khi G là C_{10}aryl hoặc heteroaryl có 10 cạnh.

Các phương án khác theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (III):



(III)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$haloalkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_5\text{-}C_{12})$aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4 và $N(R^4)_2$, trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_5\text{-}C_{12})$aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 là hydro, halogen, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy hoặc $N(R^5)_2$, trong đó mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_8)alkyl, hoặc hai R^5 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

mỗi R^3 độc lập là hydro, hydroxy hoặc NH_2; hoặc khi D là $C(R^3)_2$, thì R^3 còn được chọn từ flo;

mỗi R^9 độc lập là hydro hoặc flo;

D là $C(R^3)_2$, O, hoặc $S(O)_{1-2}$;

E là NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O hoặc $-S(O)_2$;

mỗi R^8 không có mặt hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halogen và $CON(R^4)^2$, trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra nhân spiro-xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, nhân ngưng tụ xycloalkyl, hoặc cầu alkylen kéo dài G, và trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra cacbonyl;

trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Q không có mặt hoặc là gốc có hóa trị hai được chọn từ O, S, NH và (C_1-C_8)alkylen;

V là N hoặc C, trong đó nếu V tạo ra liên kết đôi thì V là cacbon;

W là N hoặc C, trong đó nếu W tạo ra liên kết đôi thì W là cacbon;

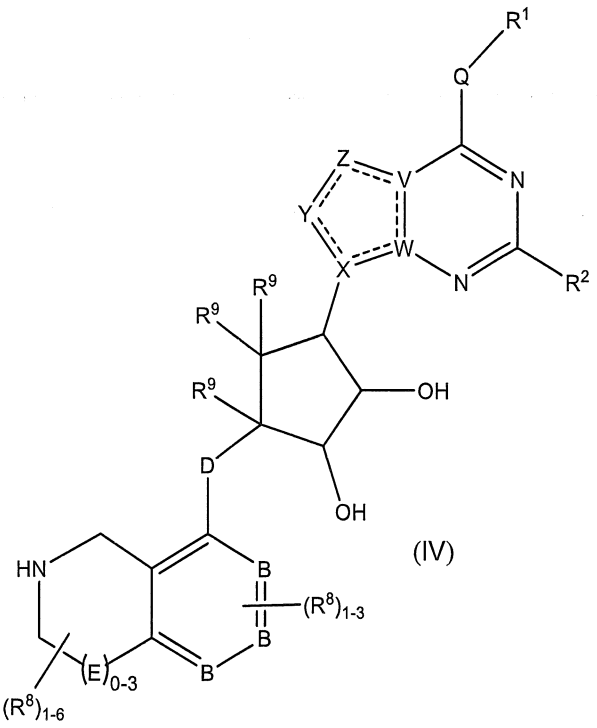
X là N hoặc C, trong đó nếu X tạo ra liên kết đôi thì X là cacbon;

Y là CR^{10}, N, NR^{10}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, halogen, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{11})_2$ nếu Y là CR^{10}, trong đó Y tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân khi Y là CR^{10} hoặc N, và trong đó mỗi R^{11} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc hai R^{11} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc Y là $C(R^{10})_2$ và hai R^{10} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl;

Z là CR^{12}, N, NR^{12}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{12} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, flo, clo, brom, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{13})_2$, trong đó Z tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân nếu nó là CR^{12} hoặc N, trong đó mỗi R^{13} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc hai R^{13} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và trong đó Z không phải là NR^{12} nếu X là N, V là C, W là C và Y là CR^{10}, hoặc Z là $C(R^{12})_2$ và hai R^{12} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl; và

mỗi ----- là liên kết tùy ý, trong đó không quá hai ----- không liền kề có thể có mặt.

Các phương án khác theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (IV):



(IV)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4 và $N(R^4)_2$, trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc -SO_2-, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc

heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 là hydro, halogen, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy hoặc $N(R^5)_2$, trong đó mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_8)alkyl, hoặc hai R^5 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

mỗi R^3 độc lập là hydro, hydroxy hoặc NH_2; hoặc khi D là $C(R^3)_2$, R^3 còn được chọn từ flo;

mỗi R^9 độc lập là hydro hoặc flo;

B là N hoặc C;

E là NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O hoặc $-S(O)_2$;

mỗi R^8 không có mặt hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halogen và $CON(R^4)^2$, trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra nhân spiro-xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, nhân ngưng tụ xycloalkyl, hoặc cầu alkylen kéo dài G, và trong đó hai R^8 tuỳ ý gắn với nhau để tạo ra cacbonyl;

trong đó mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A không có mặt, là (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc $-SO_2-$, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Q không có mặt hoặc là gốc có hóa trị hai được chọn từ O, S, NH và (C_1-C_8)alkylen;

V là N hoặc C, trong đó nếu V tạo ra liên kết đôi thì V là cacbon;

W là N hoặc C, trong đó nếu W tạo ra liên kết đôi thì W là cacbon;

X là N hoặc C, trong đó nếu X tạo ra liên kết đôi thì X là cacbon;

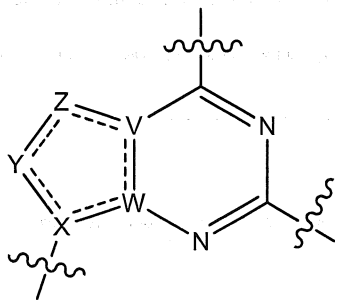
Y là CR^{10}, N, NR^{10}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, halogen, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{11})_2$ nếu Y là CR^{10}, trong đó Y tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân khi Y là CR^{10} hoặc N, và trong đó mỗi R^{11} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc hai R^{11} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3

nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc Y là $C(R^{10})_2$ và hai R^{10} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl;

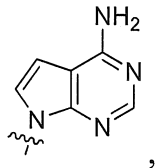
Z là CR^{12}, N, NR^{12}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{12} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, flo, clo, brom, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{13})_2$, trong đó Z tạo ra liên kết đôi với cạnh liền kề trên nhân nếu nó là CR^{12} hoặc N, trong đó mỗi R^{13} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc hai R^{13} gắn với nhau để tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và trong đó Z không phải là NR^{12} nếu X là N, V là C, W là C và Y là CR^{10}, hoặc Z là $C(R^{12})_2$ và hai R^{12} và cacbon mà chúng được liên kết với nhau để tạo ra cacbonyl hoặc thiocacbonyl; và

mỗi ----- là liên kết tùy ý, trong đó không quá hai ----- không liền kề có thể có mặt.

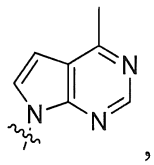
Các phương án khác nữa theo sáng chế bao gồm các hợp chất như được nêu trong bản mô tả này trong đó



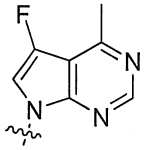
được chọn từ:



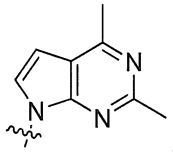
,



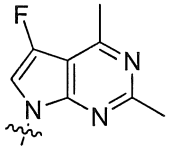
,



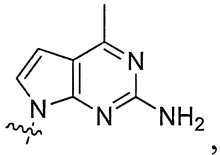
,



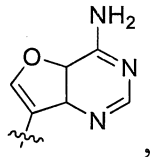
,



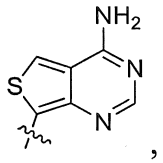
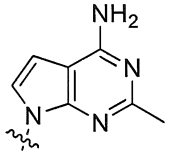
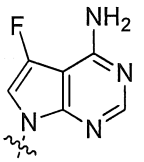
,

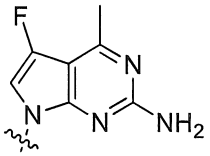
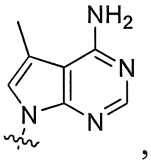
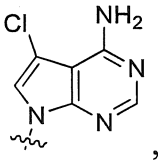


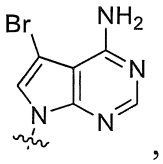
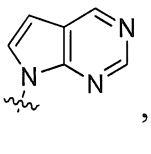
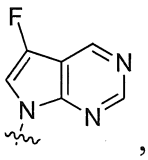
,

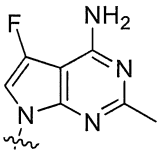
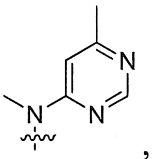


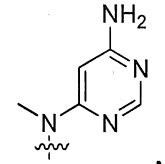
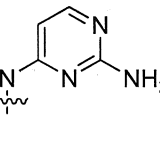
,

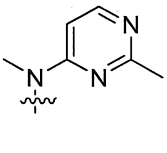
 ,  ,  ,

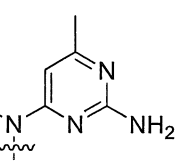
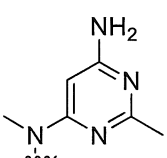
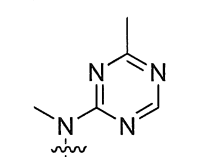
 ,  ,  ,

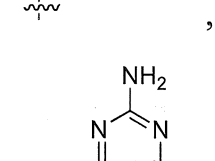
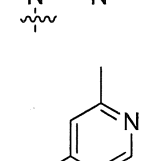
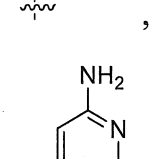
 ,  ,  ,

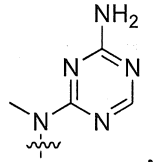
,  ,  ,

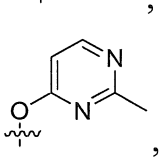
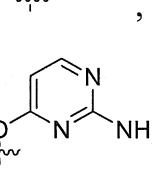
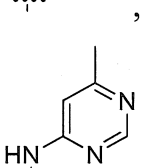
 , ,  ,

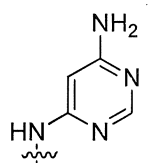
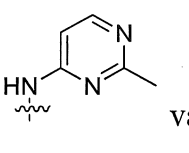
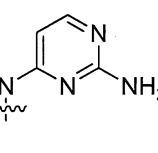
,  , ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

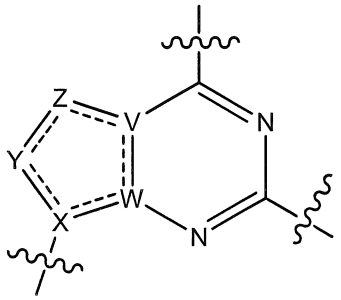
 , , ,

 ,  ,  ,

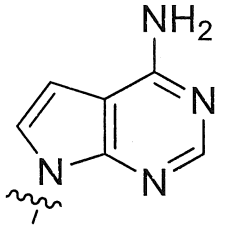
 ,  ,  ,

, và .

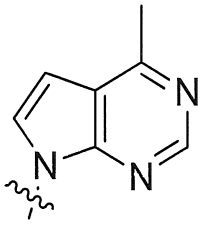
Theo các phương án nhất định:



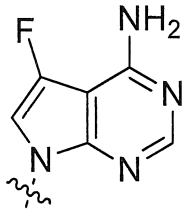
được chọn từ:



,

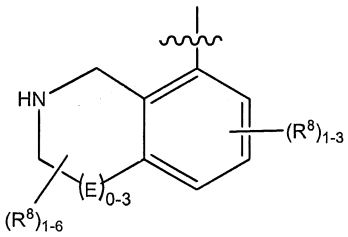


và

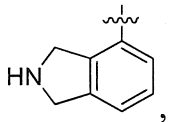


.

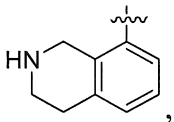
Các phương án khác nữa theo sáng chế bao gồm các hợp chất như được nêu trong bản mô tả này trong đó



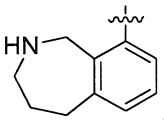
được chọn từ:



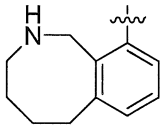
,



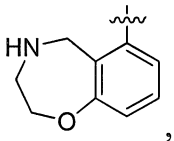
,



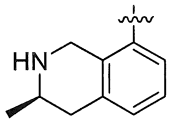
,



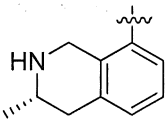
,



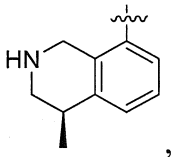
,



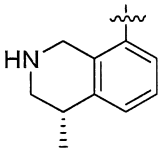
,



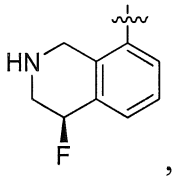
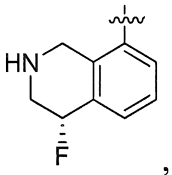
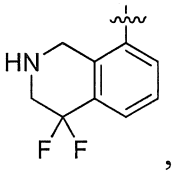
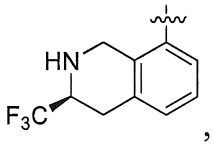
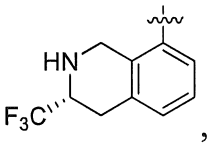
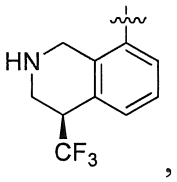
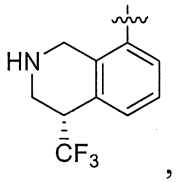
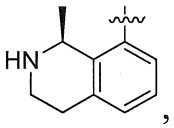
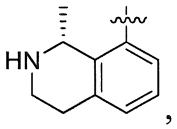
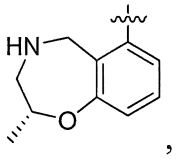
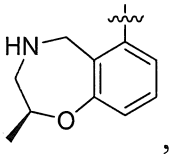
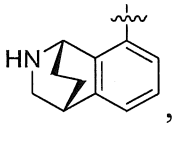
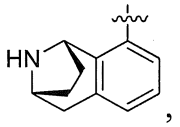
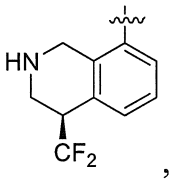
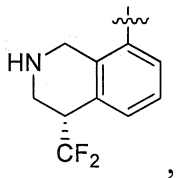
,



,

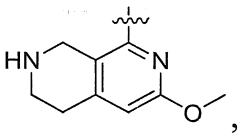
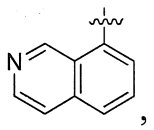
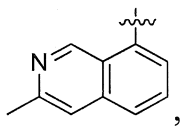
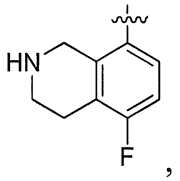
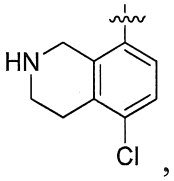
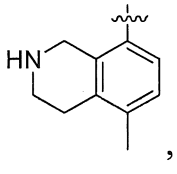
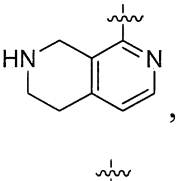
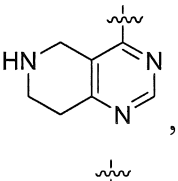
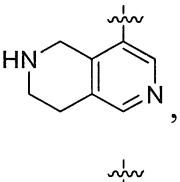
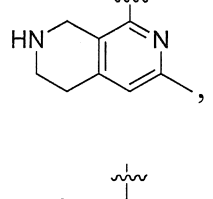
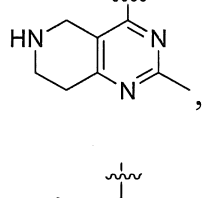
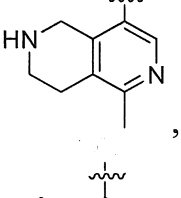
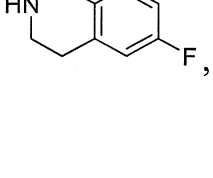
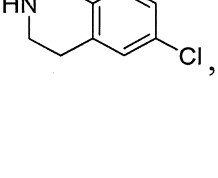
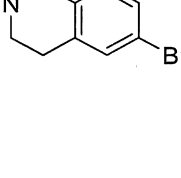


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

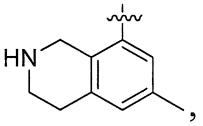
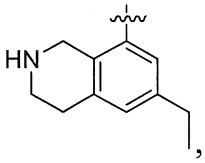
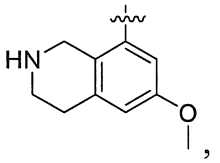
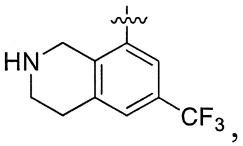
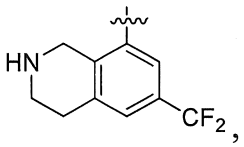
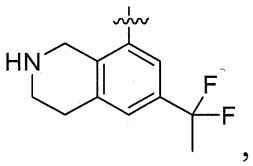
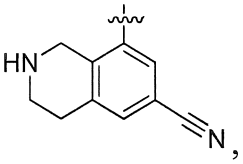
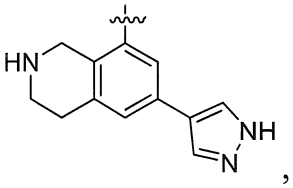
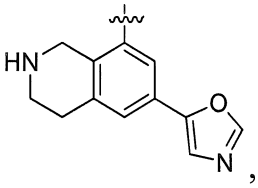
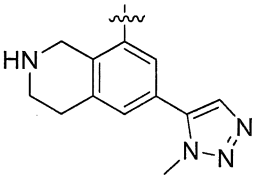
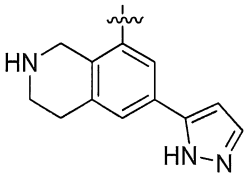
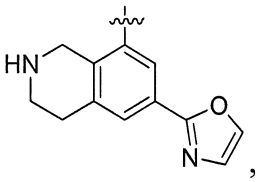
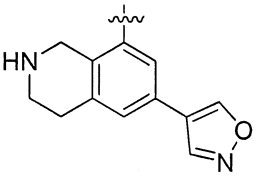
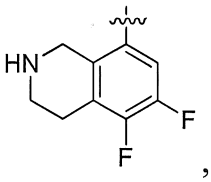
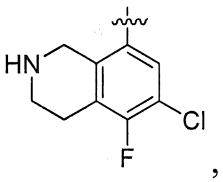
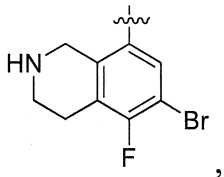
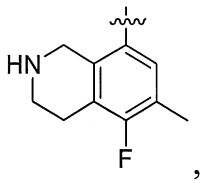
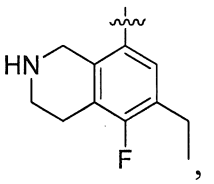
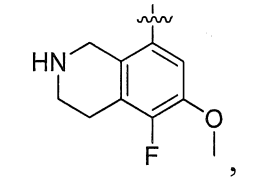
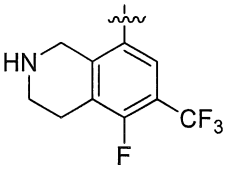
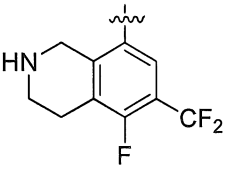
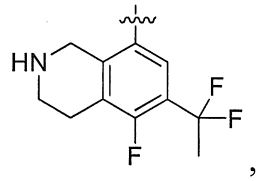
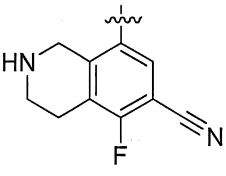
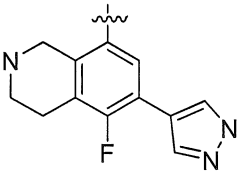
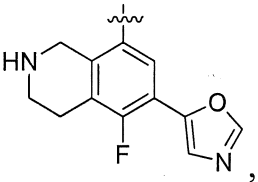
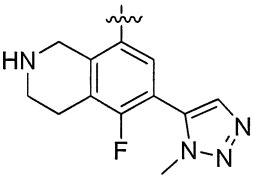
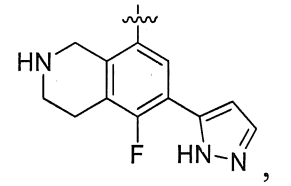
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

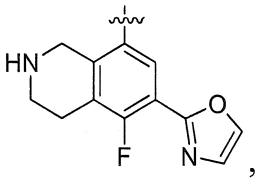
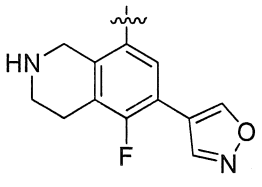
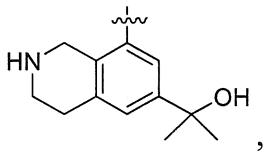
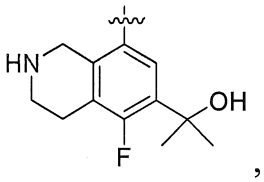
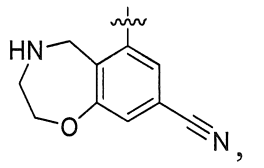
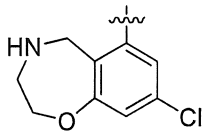
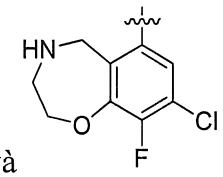
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

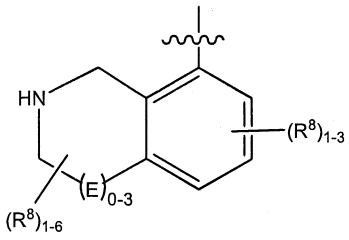
,

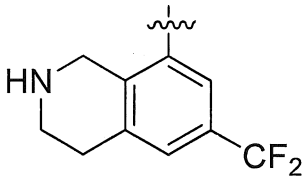
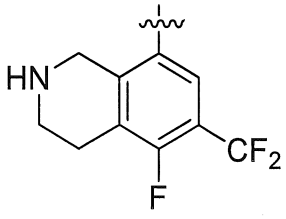
,

,

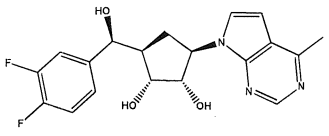
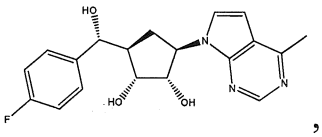
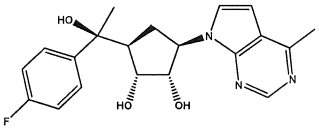

,

,

,

,

,


và .

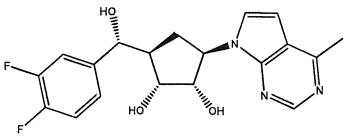
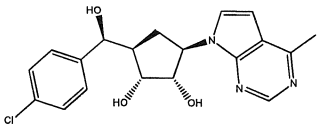
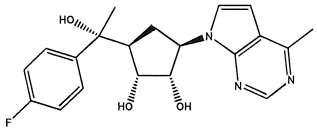
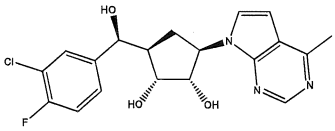
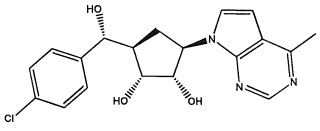
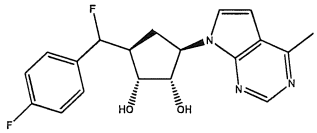
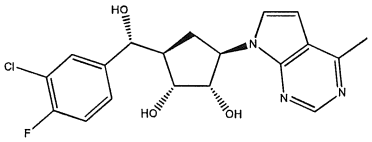
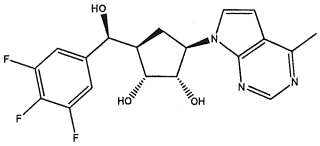
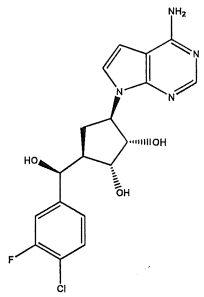
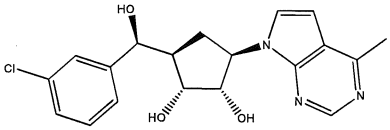
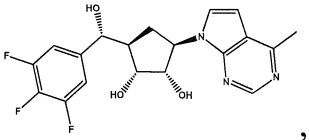
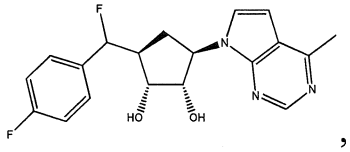
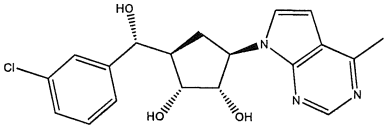
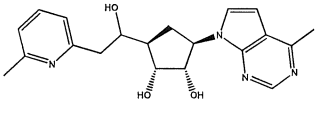
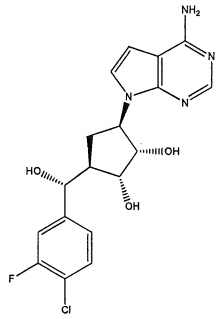
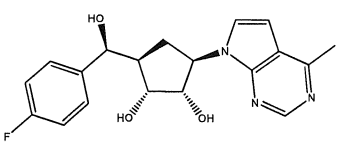
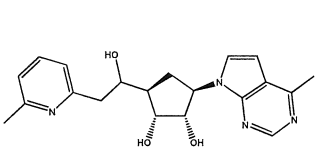
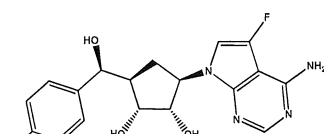
Theo các phương án nhất định


là:


hoặc

.

Các phương án khác nữa theo sáng chế bao gồm các hợp chất được chọn từ:

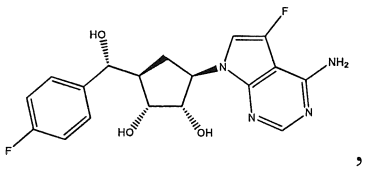
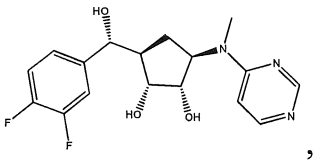
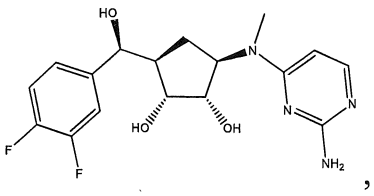
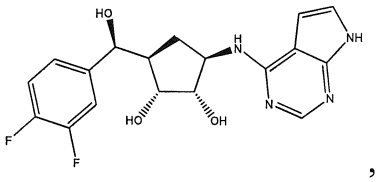
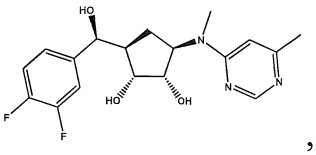
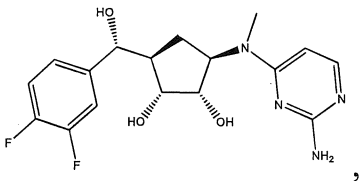
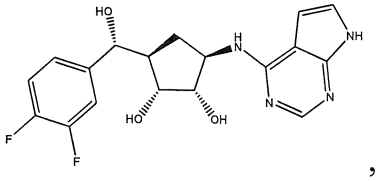
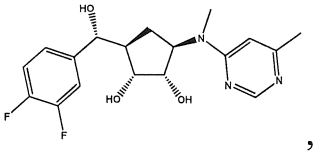
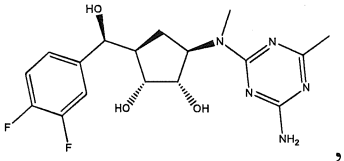
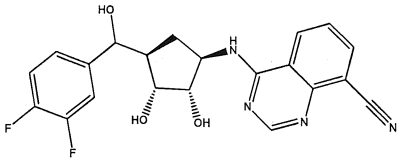
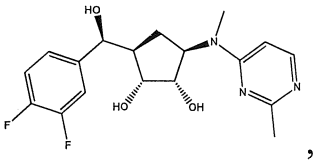
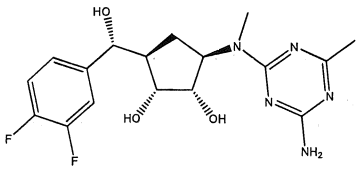
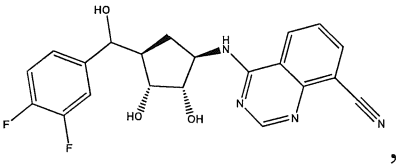
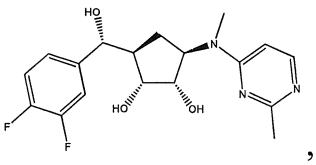
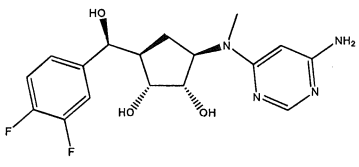
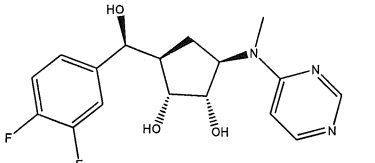
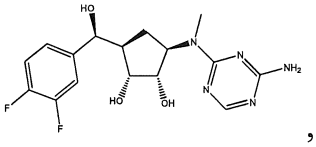
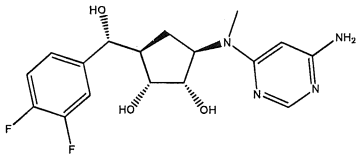
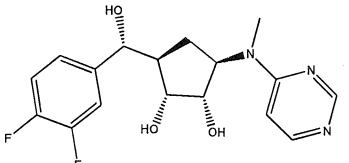
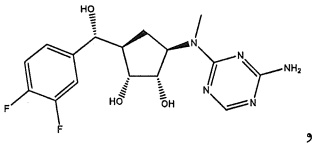
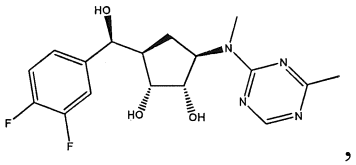

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

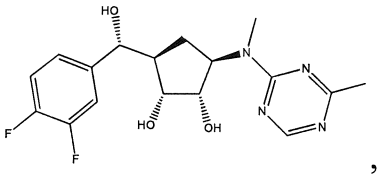
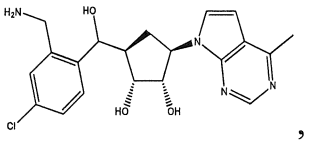
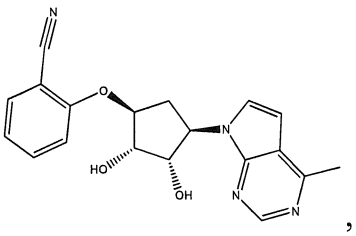
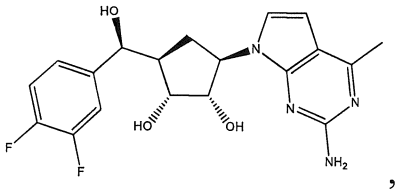
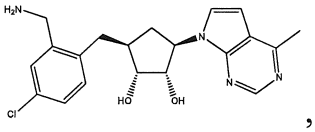
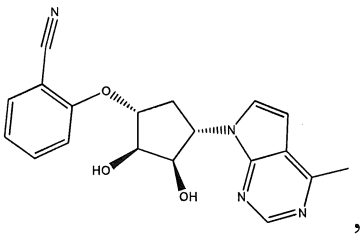
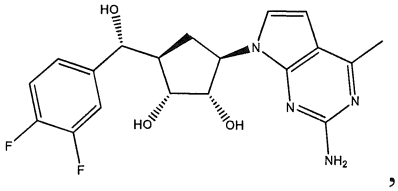
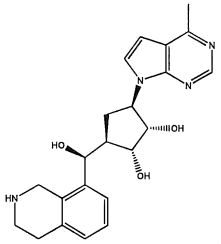
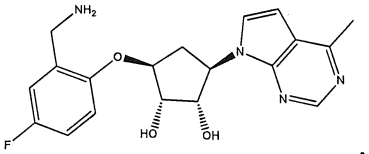
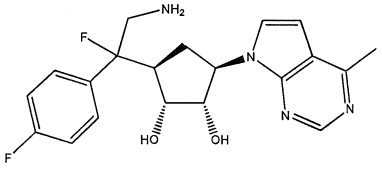
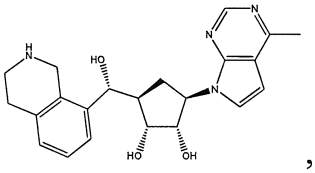
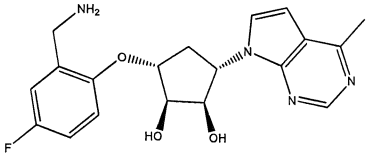
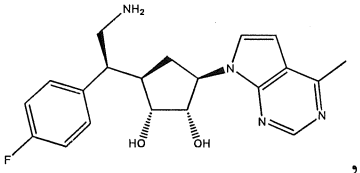
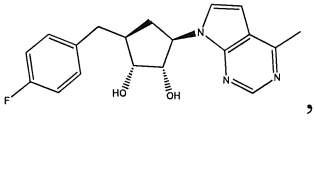
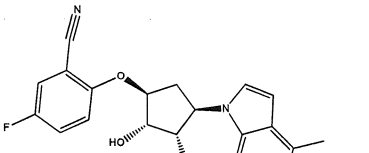
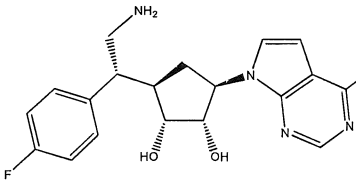
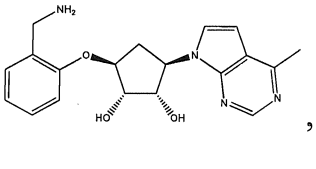
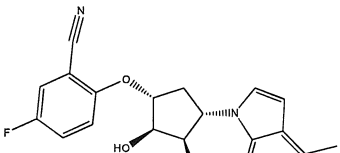
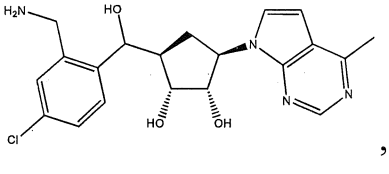
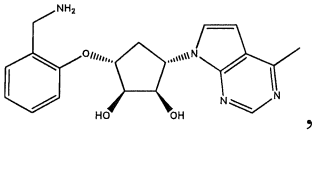
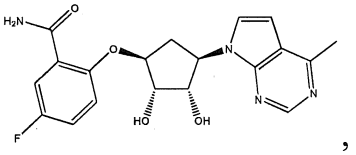
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

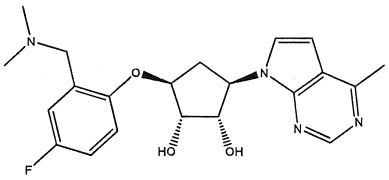
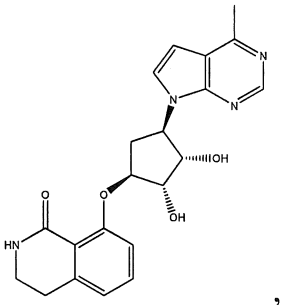
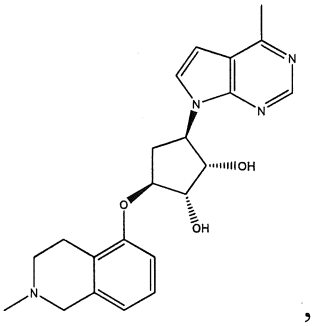
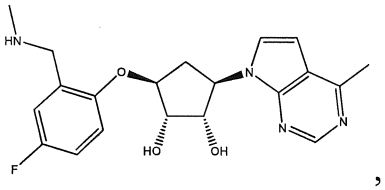
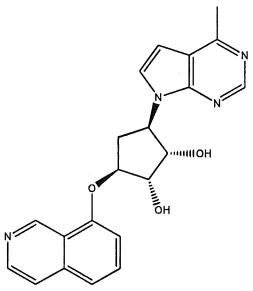
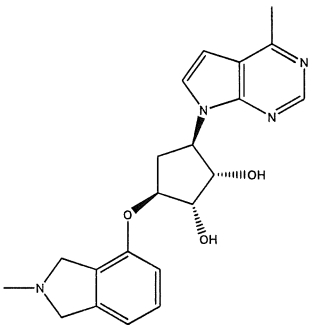
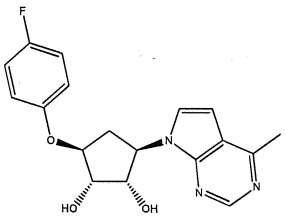
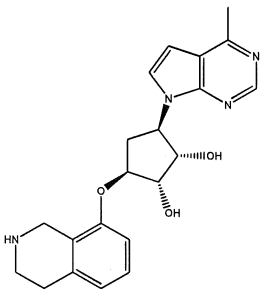
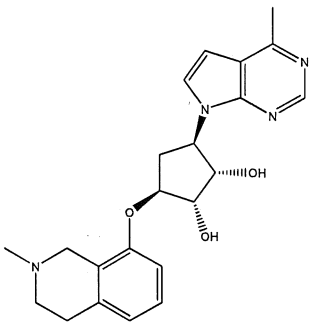
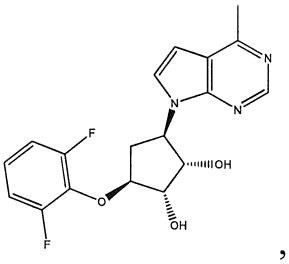
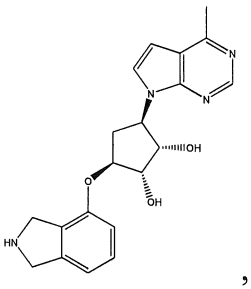
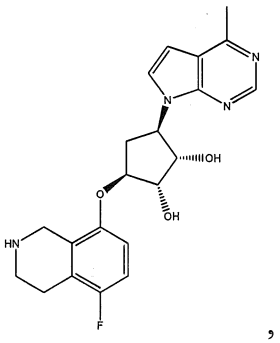
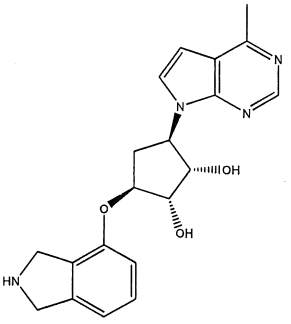
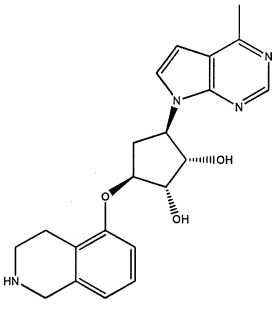
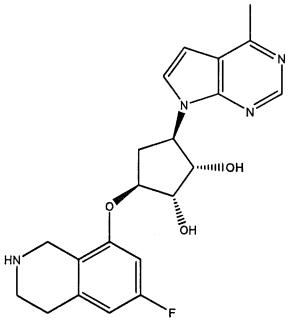
,

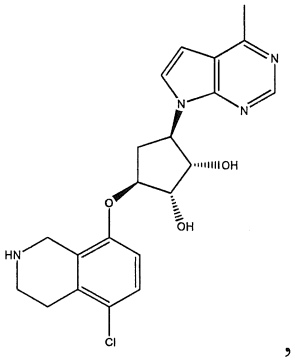
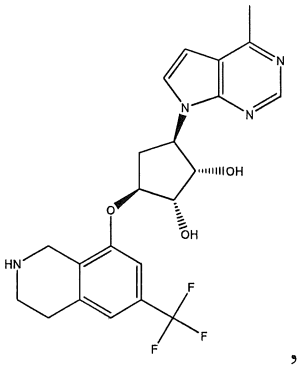
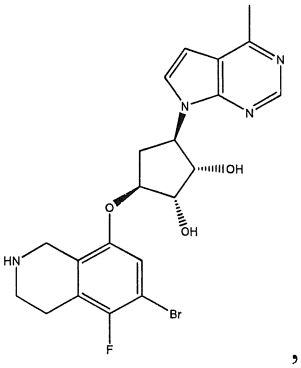
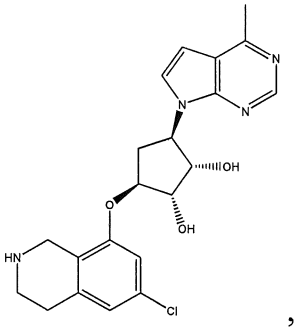
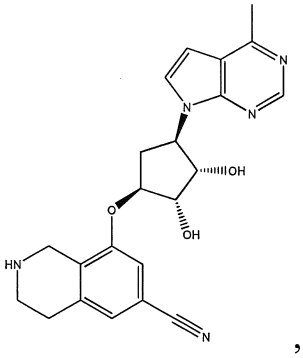
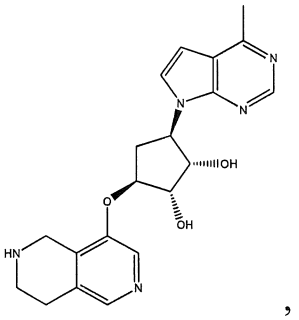
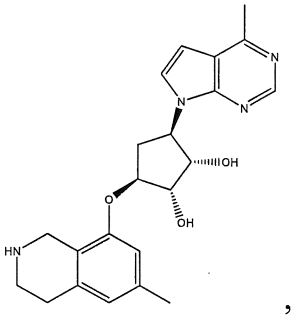
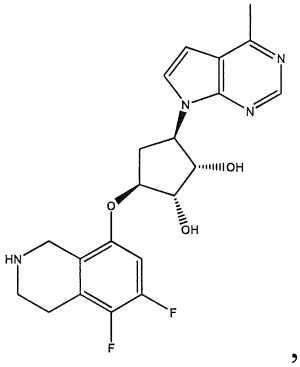
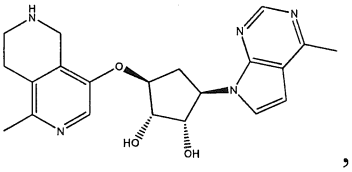

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

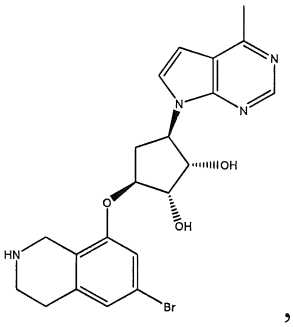
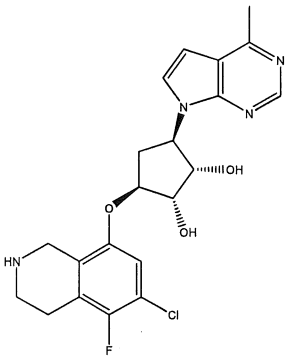
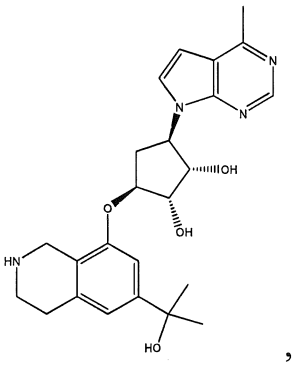
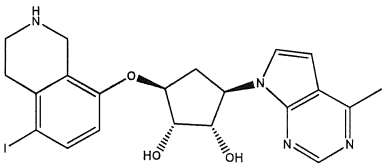
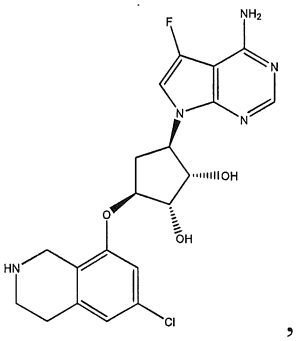
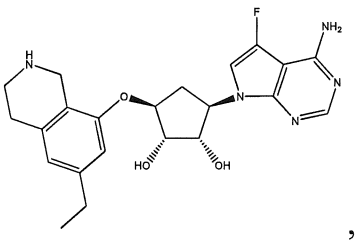
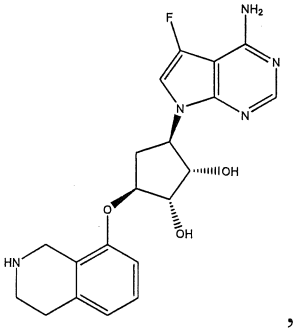
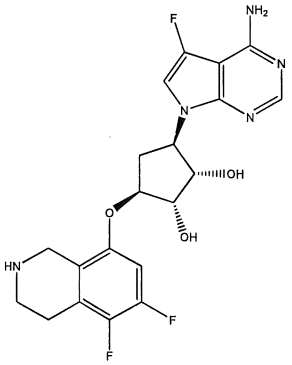
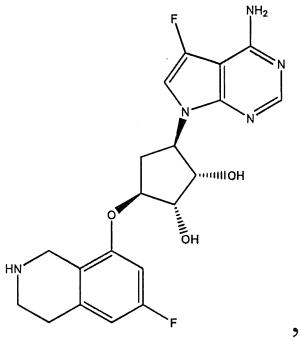
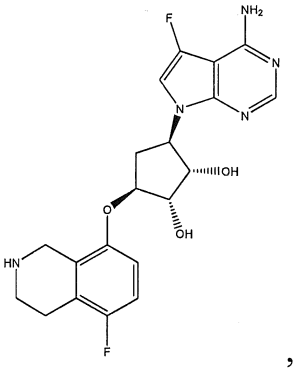
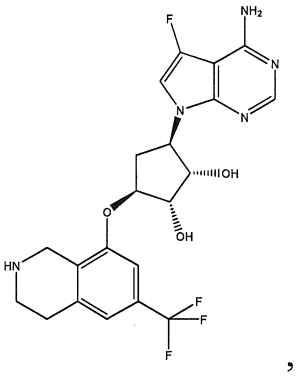
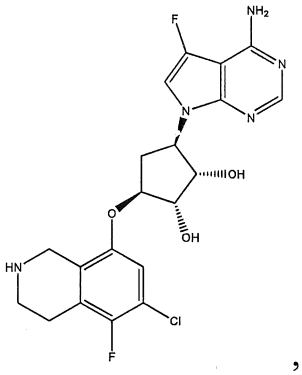
,

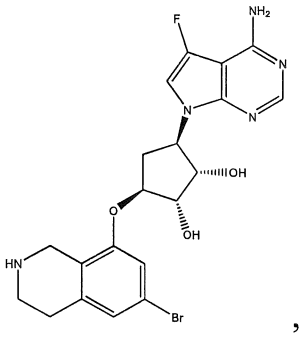
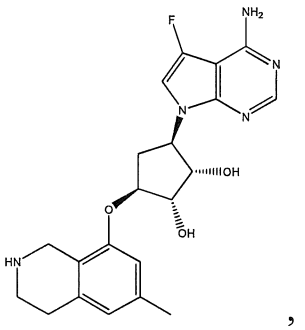
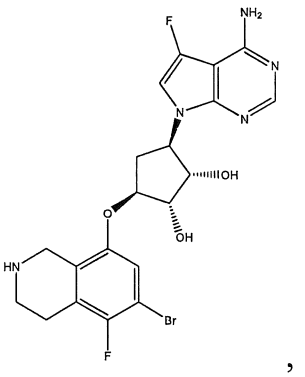
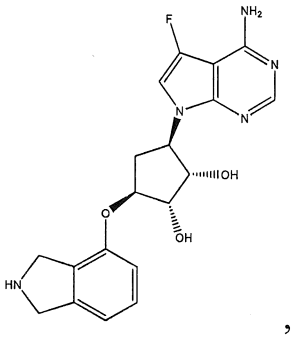
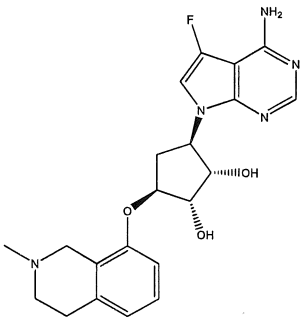
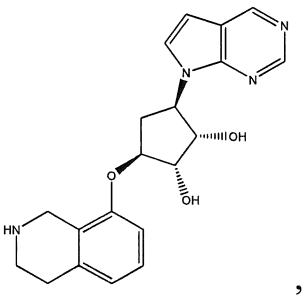
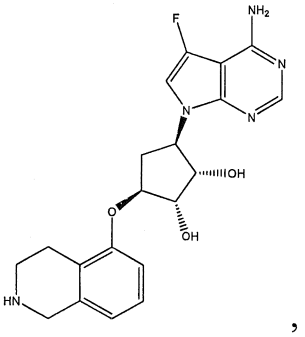
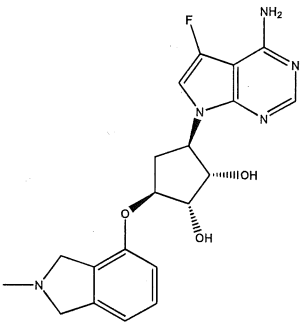
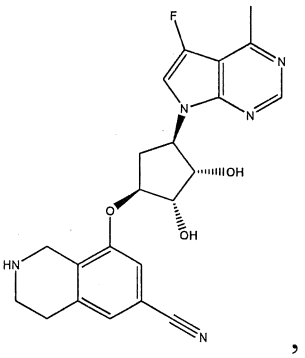
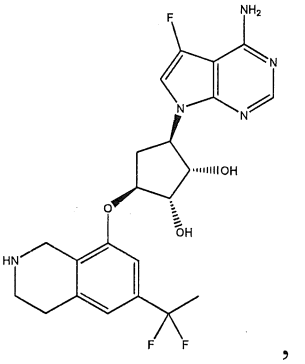
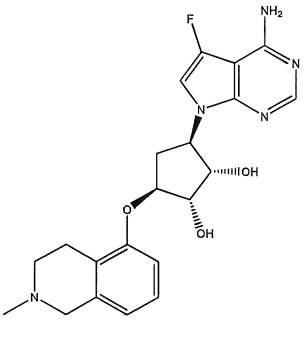
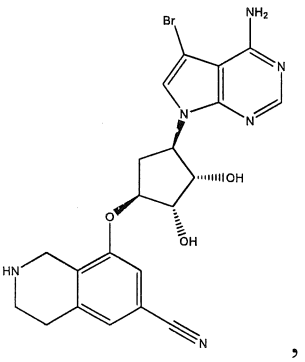
,

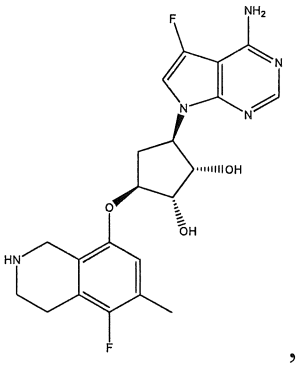
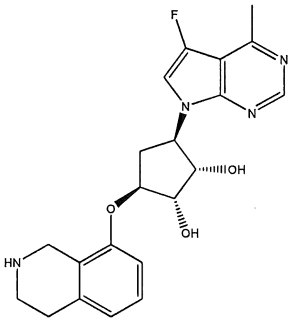
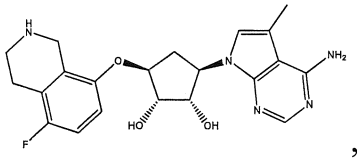
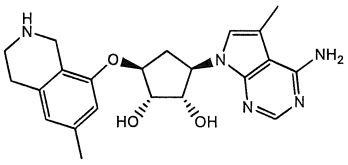
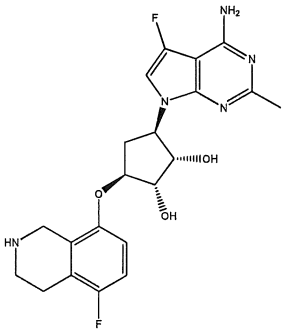
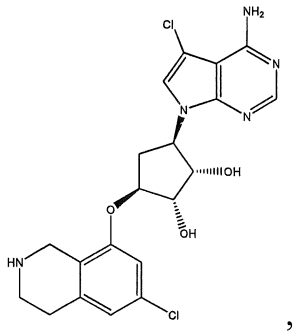
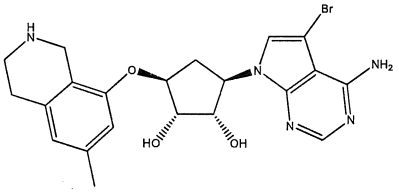
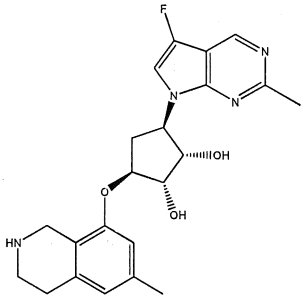
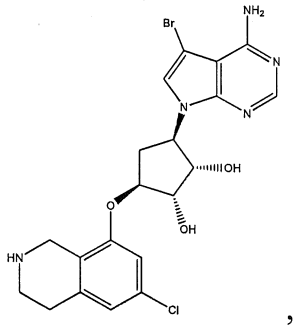
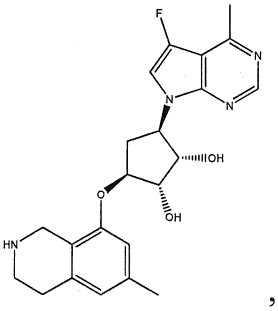
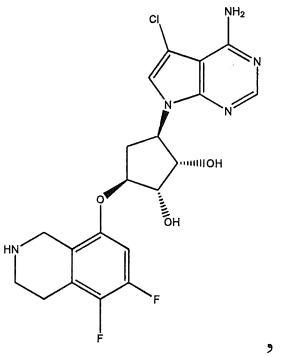
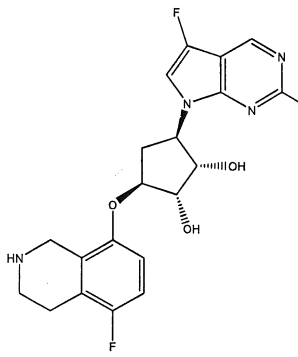
,

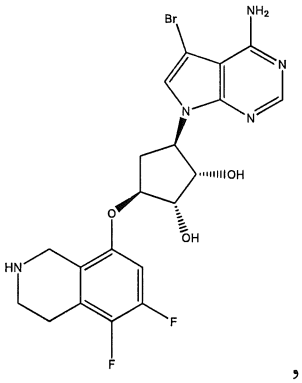

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

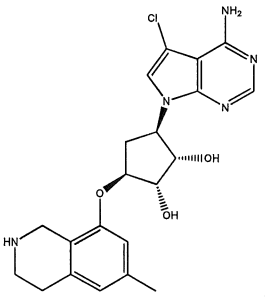

,

,

,

,

,

,

,

,

,

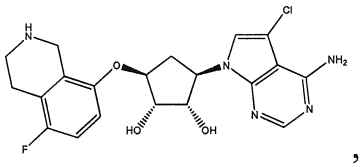

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

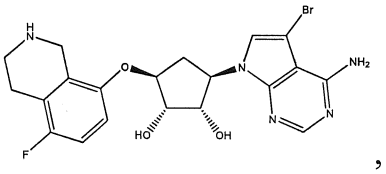

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

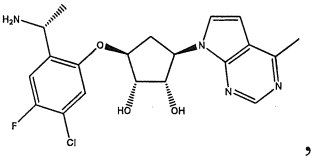

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

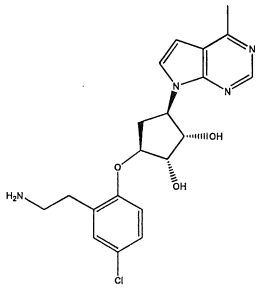

,

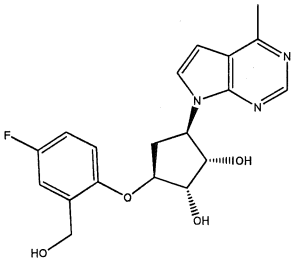

,

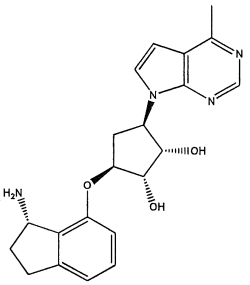

,

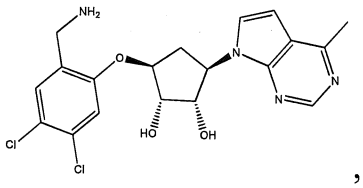

,

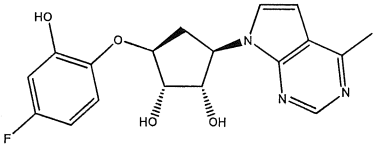

,

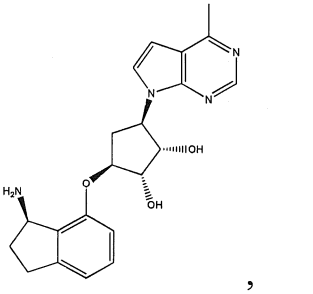

,

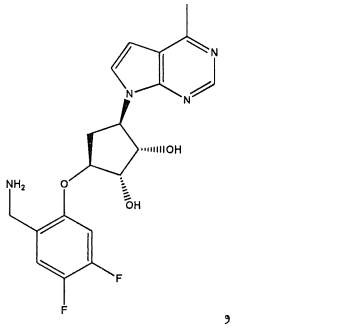

,

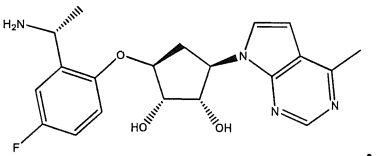

,

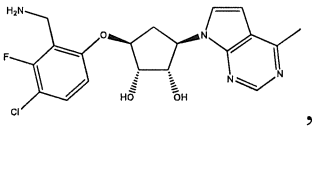

,

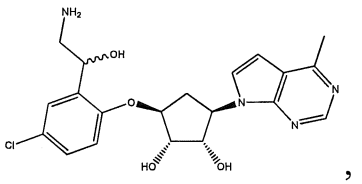

,

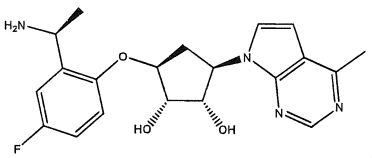
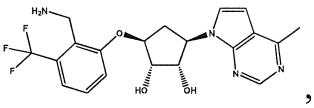
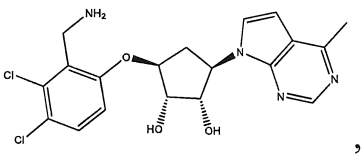
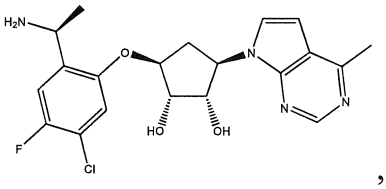
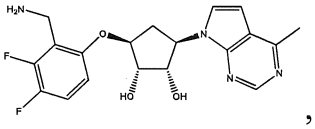
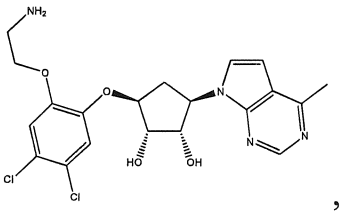
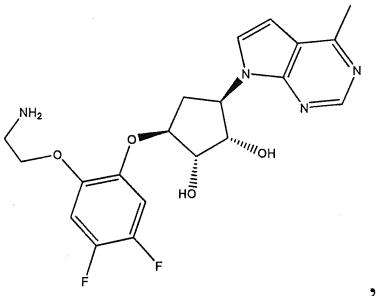
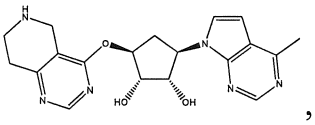
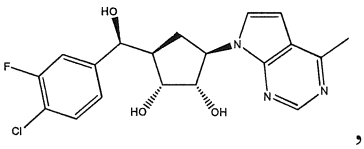
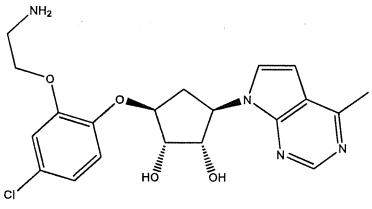
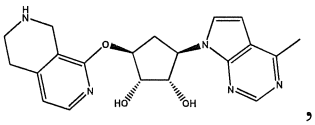
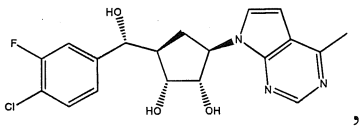
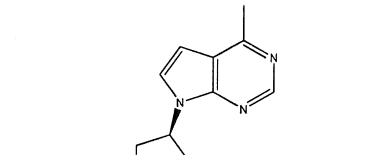
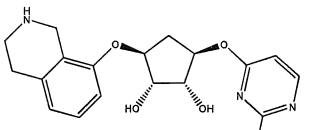
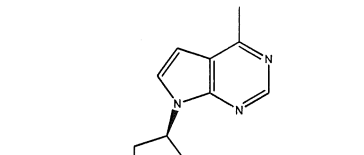
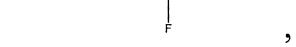

,


,

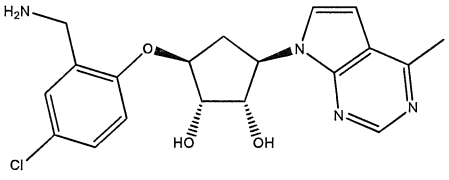

,

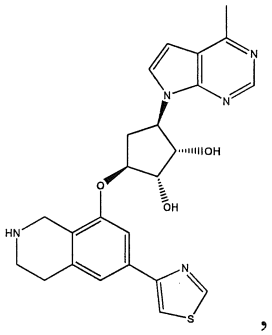
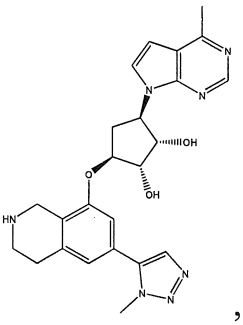
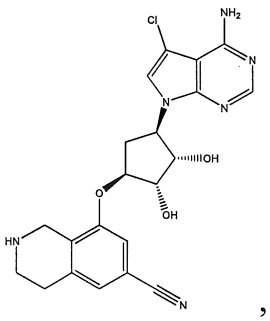
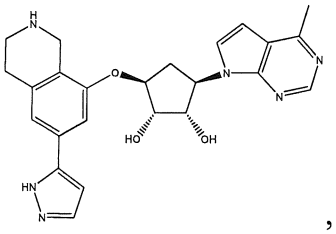
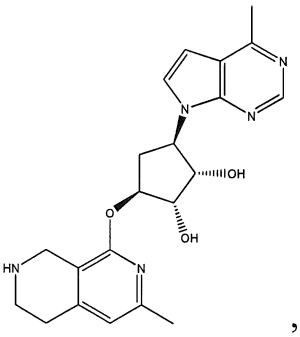
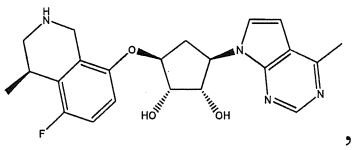
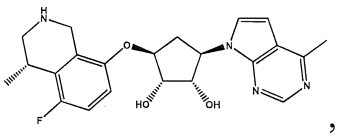
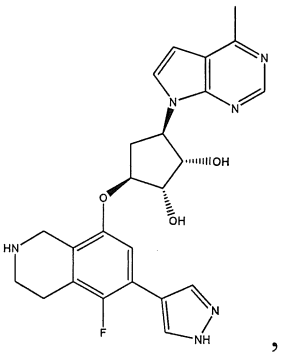
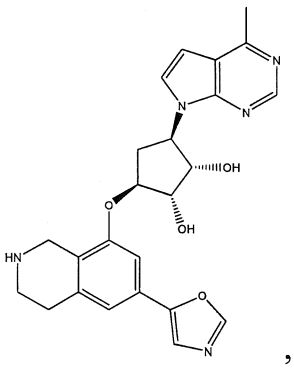
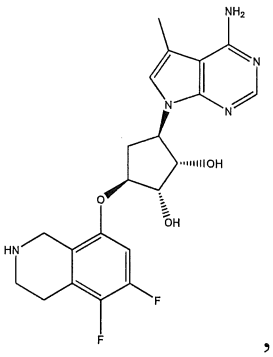
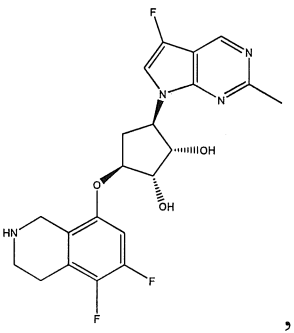
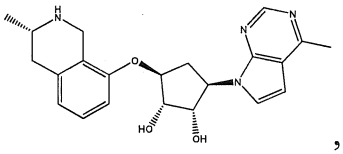
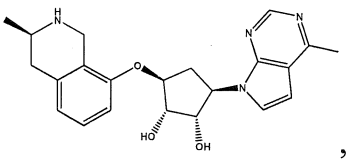
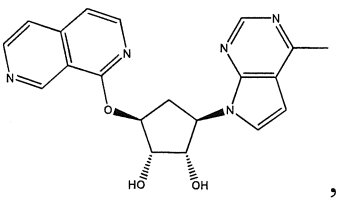
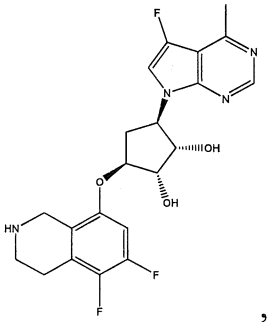

,

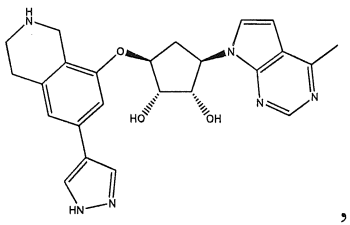
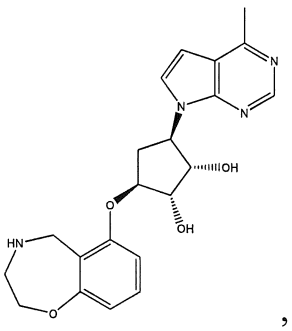
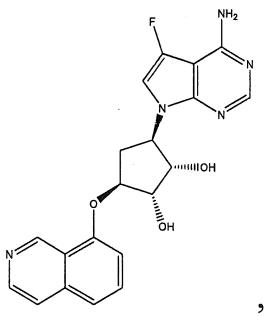
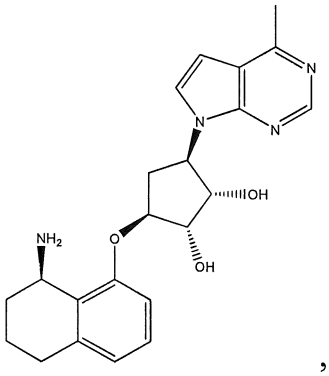
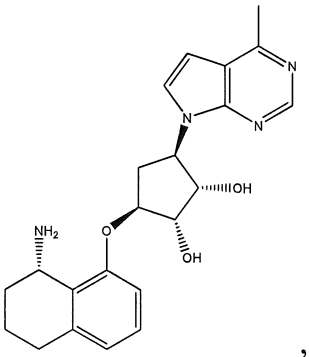
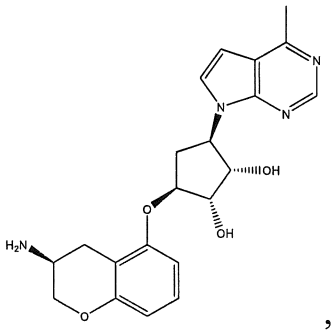
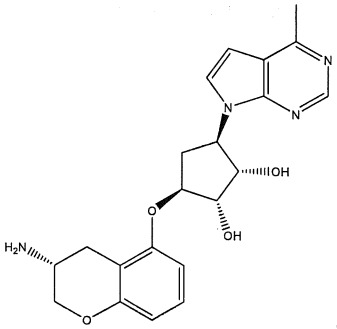
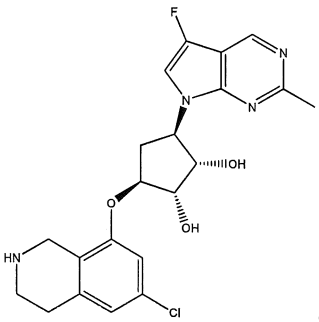
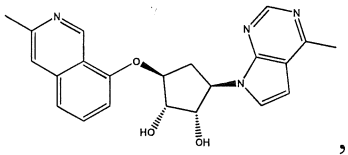
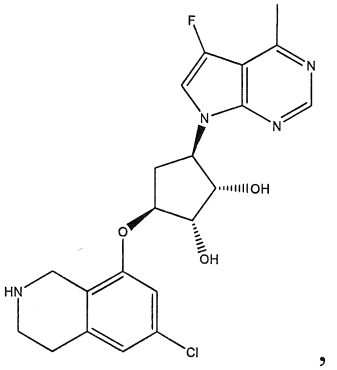
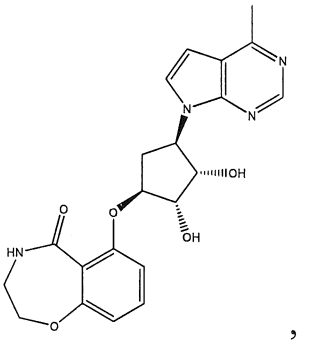
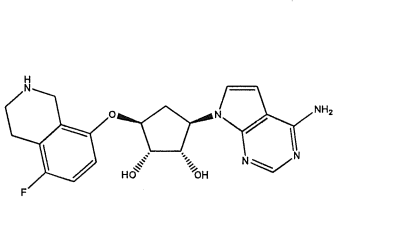

,

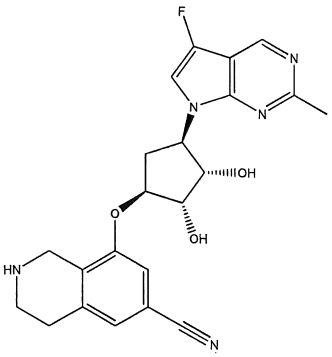

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

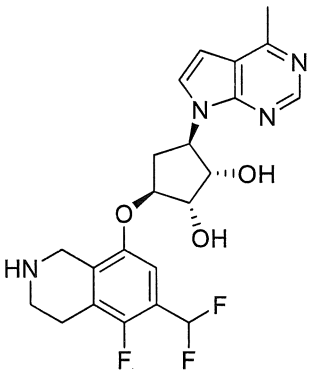
,

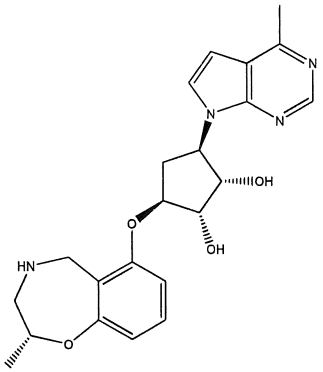
,

,

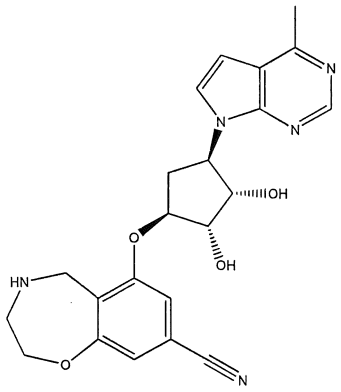

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

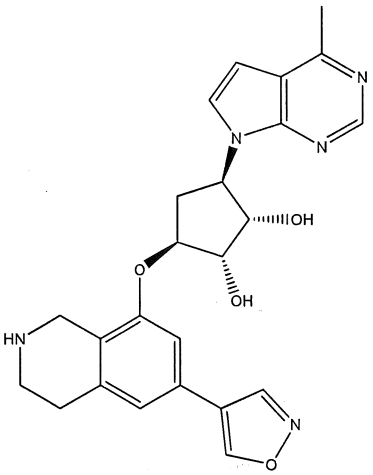

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

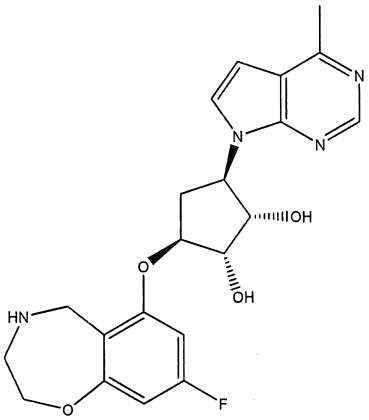


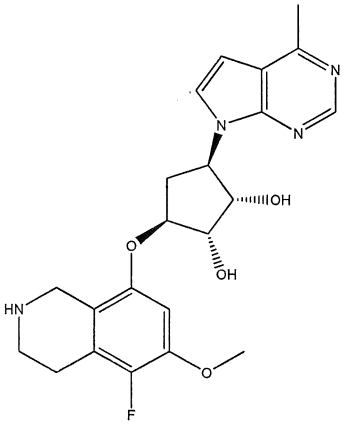


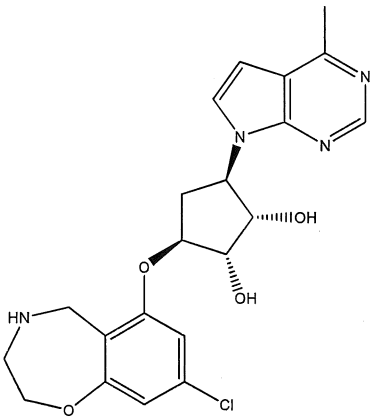


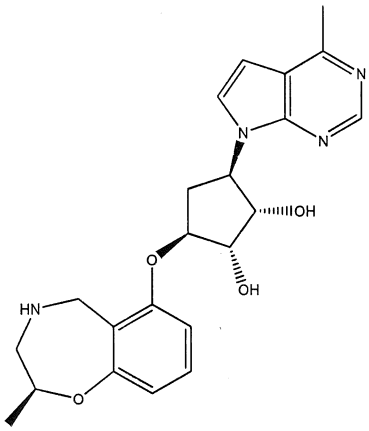


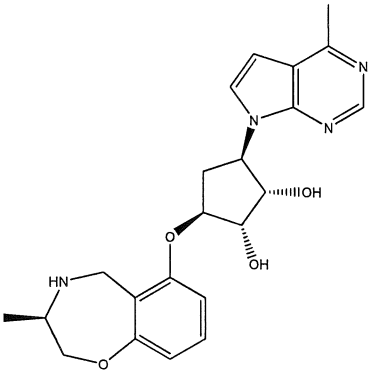


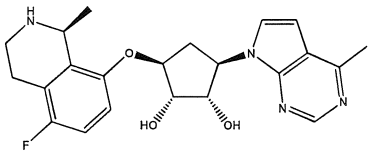


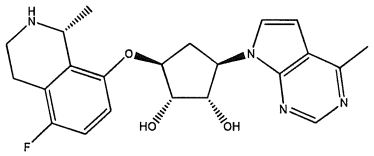


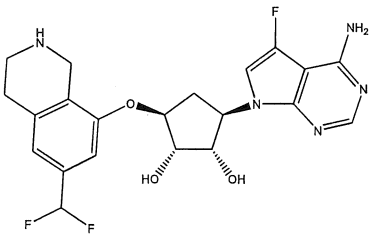


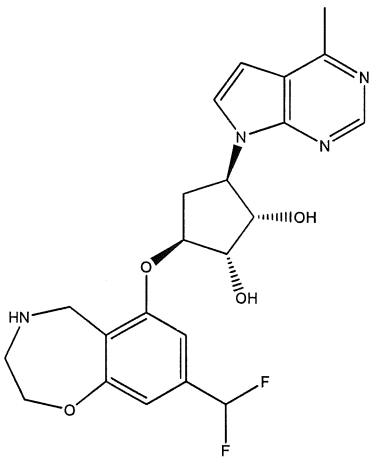


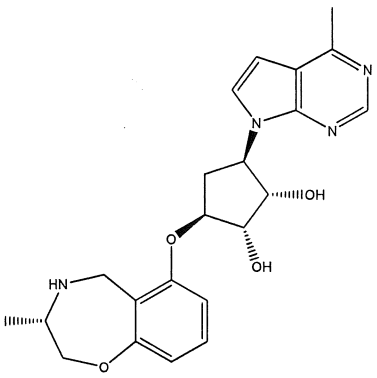


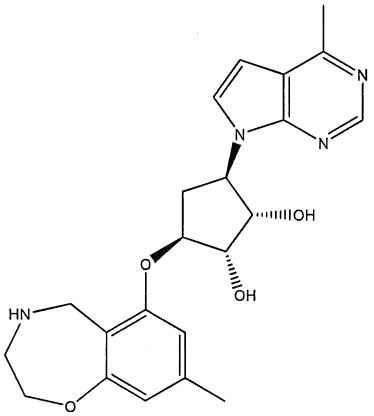


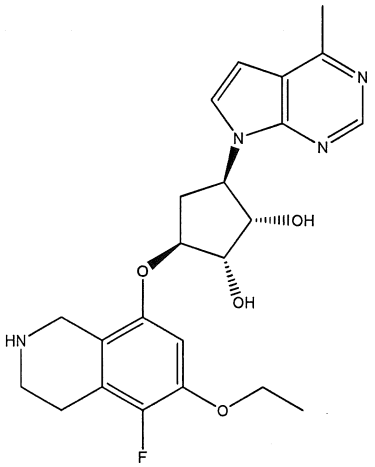


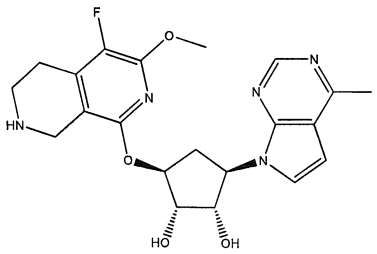


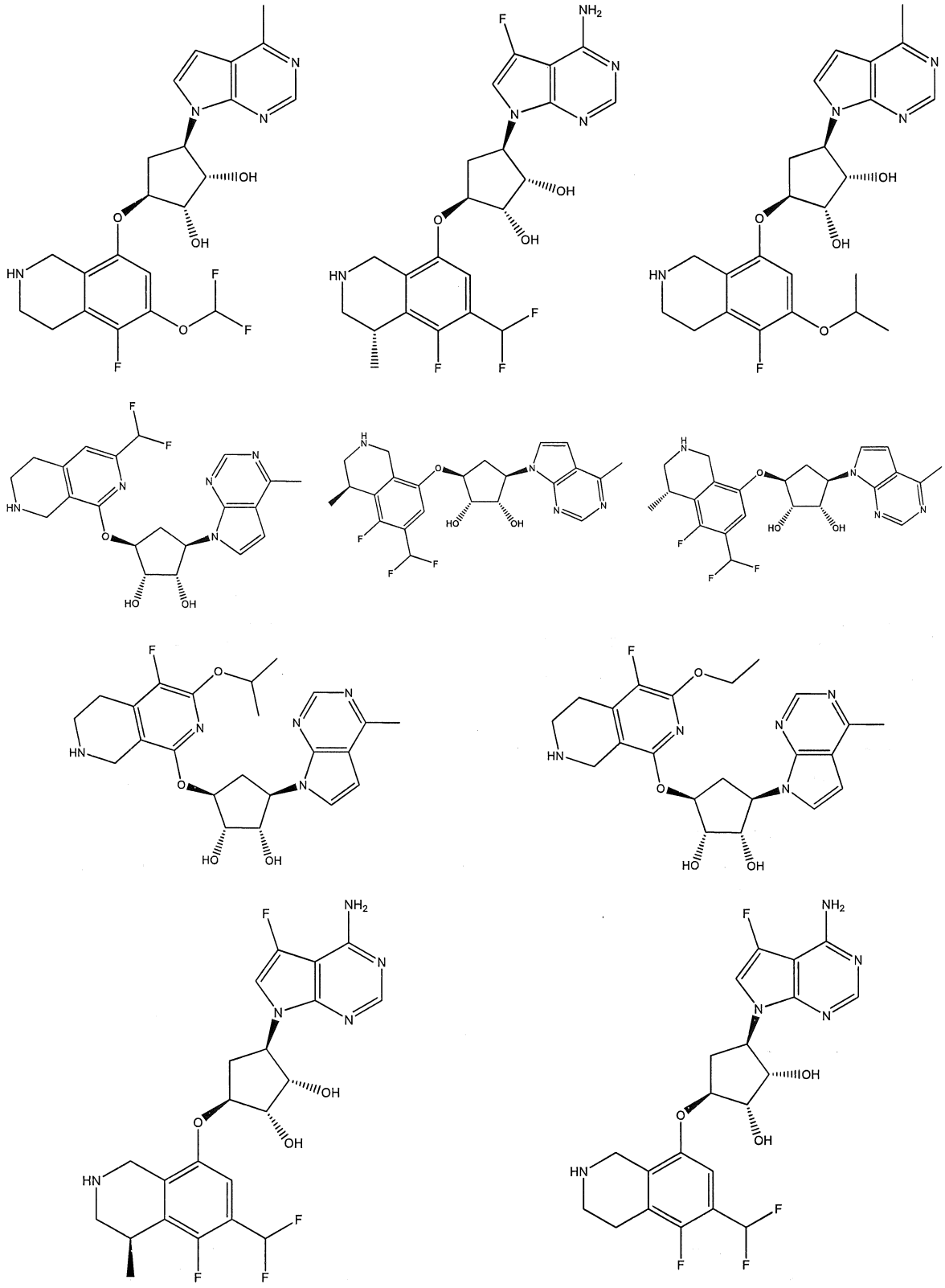






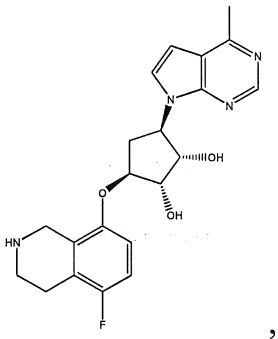
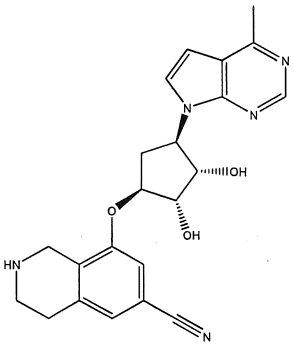
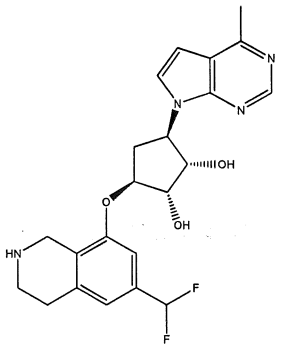
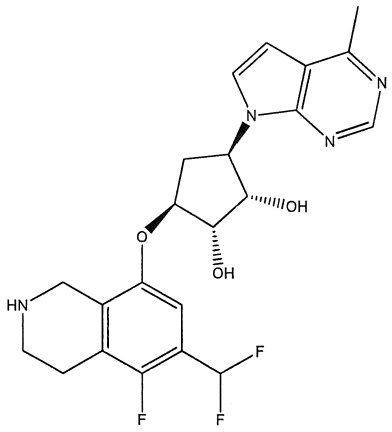
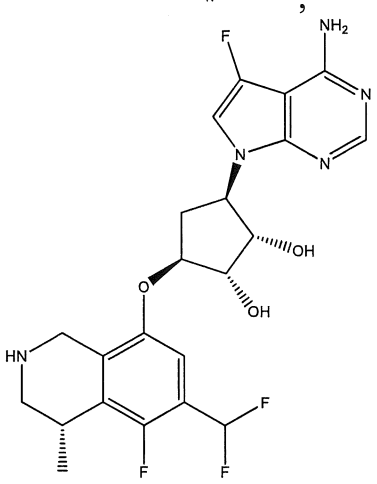
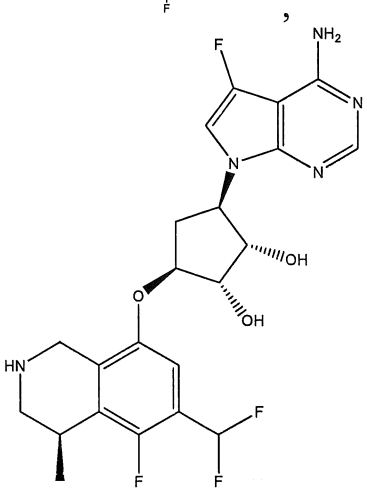
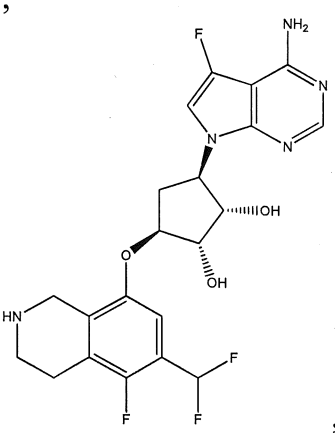






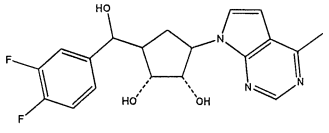
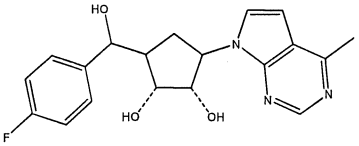
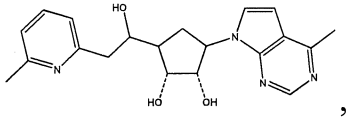
hoặc muối dược dụng của nó.

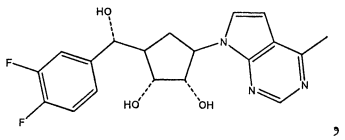
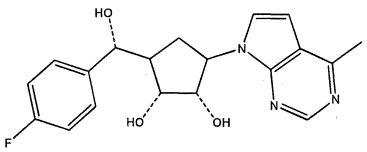
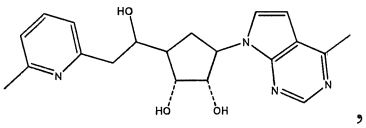
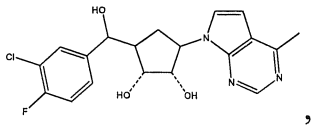
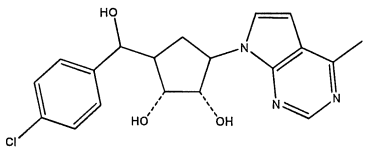
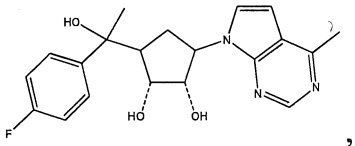
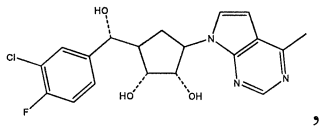
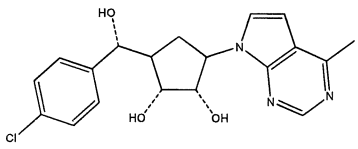
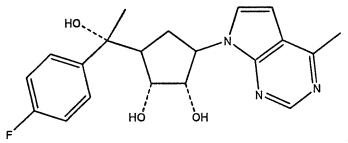
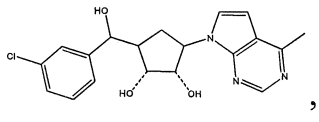
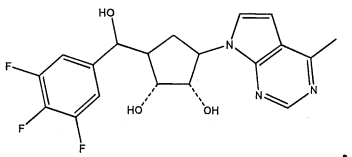
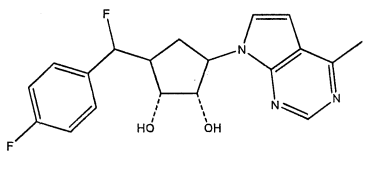
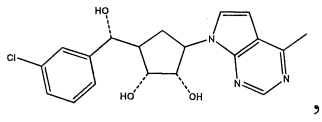
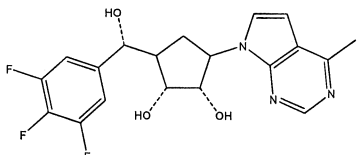
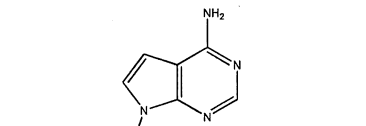
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:


,

,

,

,

,

,

,

hoặc muối dược dụng của nó.

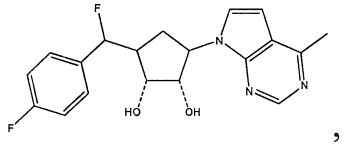
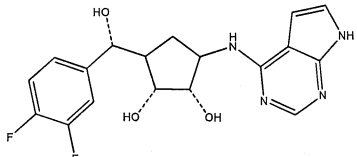
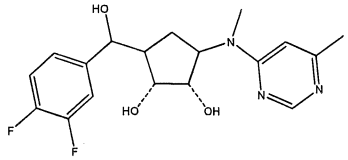
Các phương án khác nữa theo sáng chế bao gồm các hợp chất được chọn từ:


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

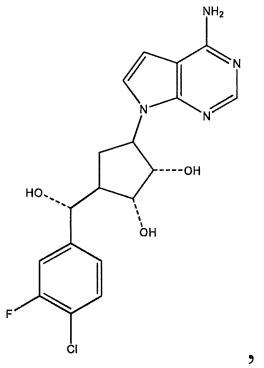
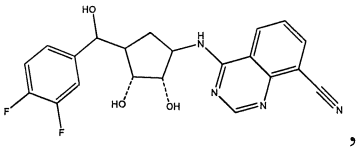
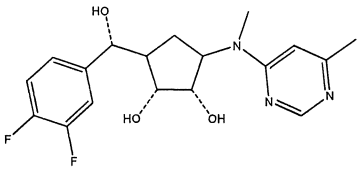
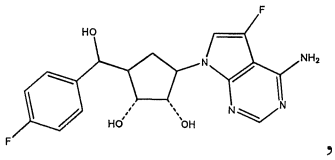
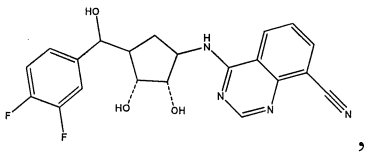
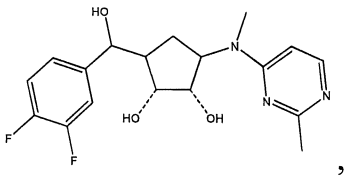
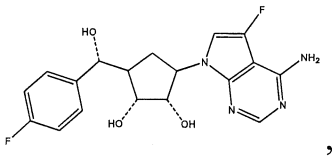
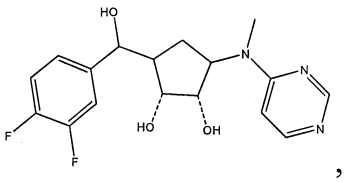
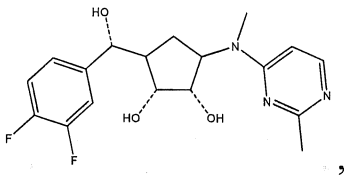
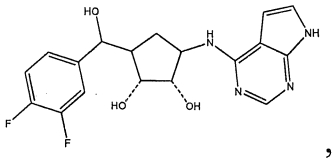
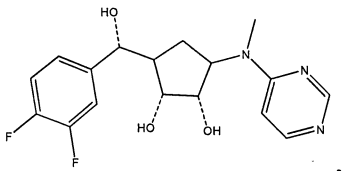
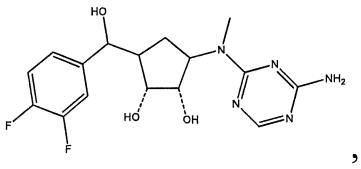
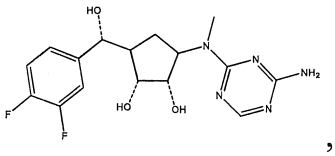
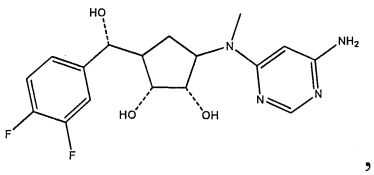
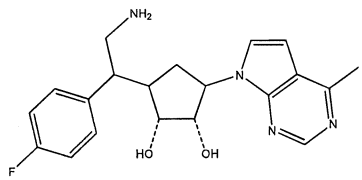
,

,

,

,

,

,

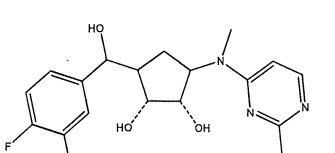
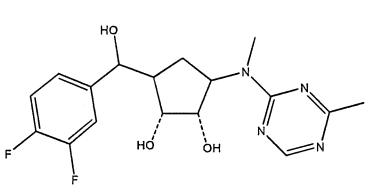
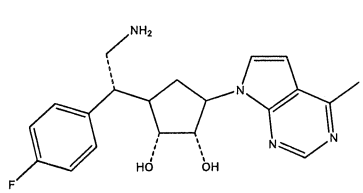
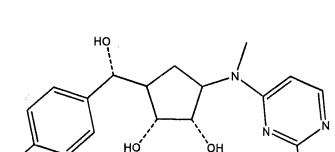
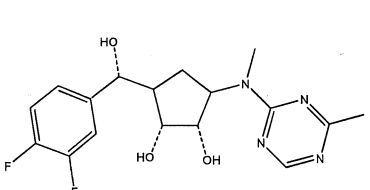
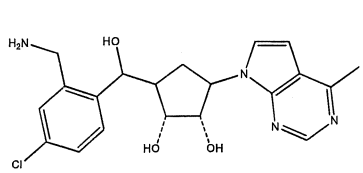
,

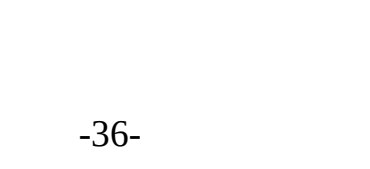
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

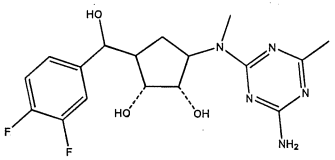
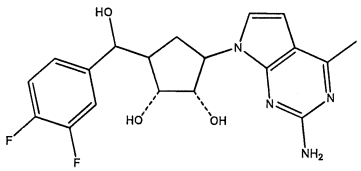
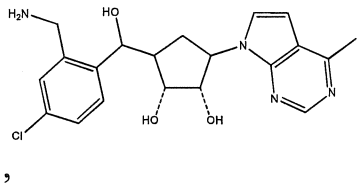
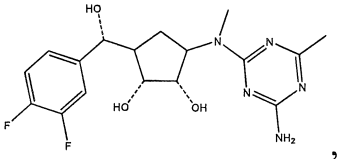
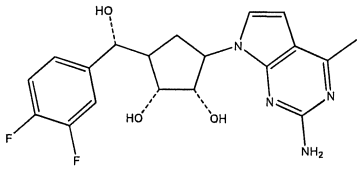
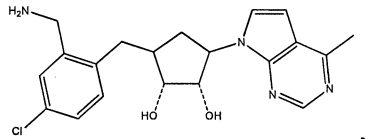
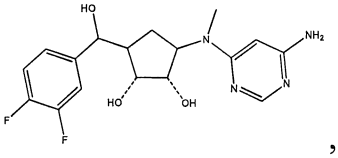
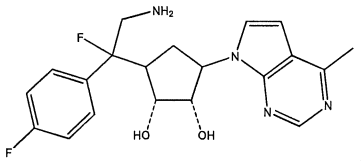
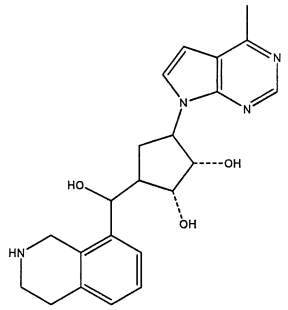
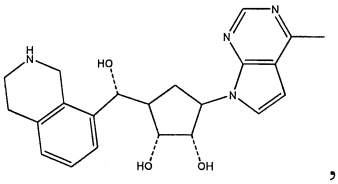
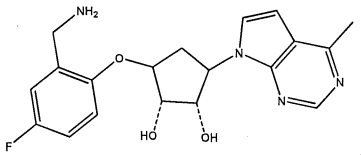
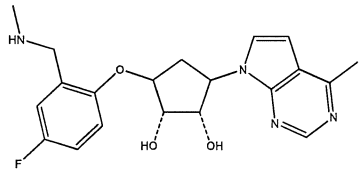
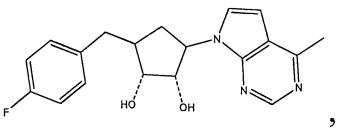
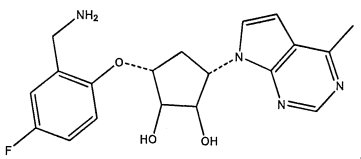
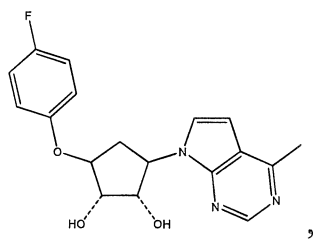
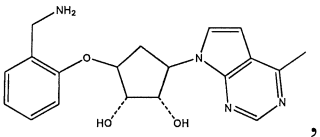
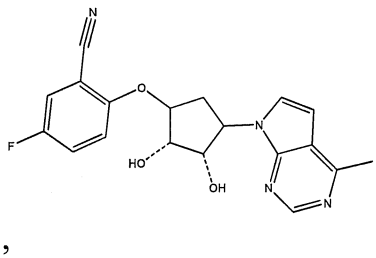
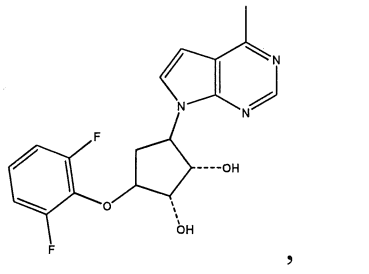
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

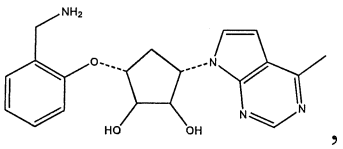
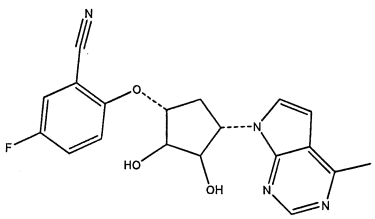
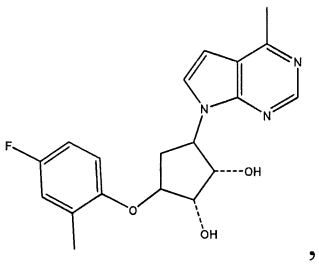
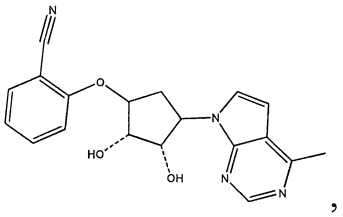
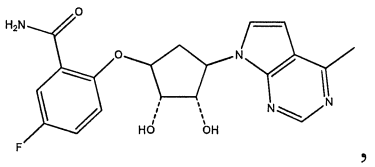
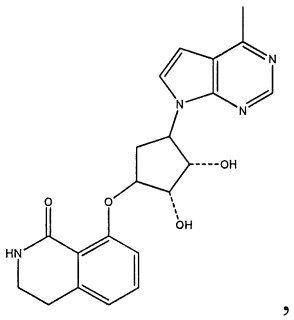
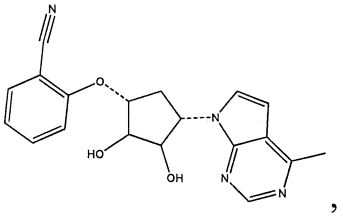
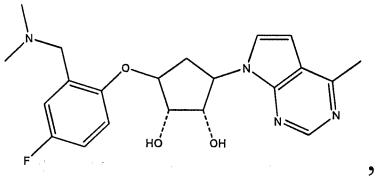
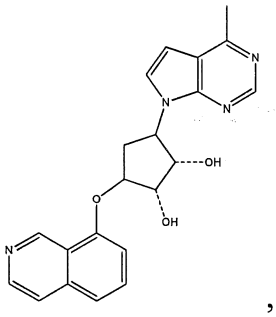
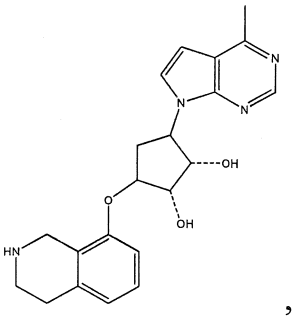
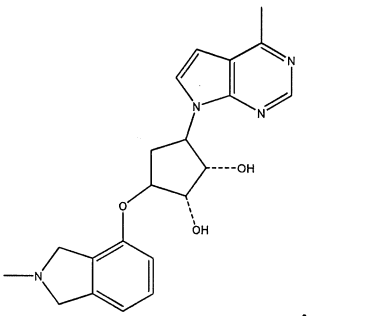
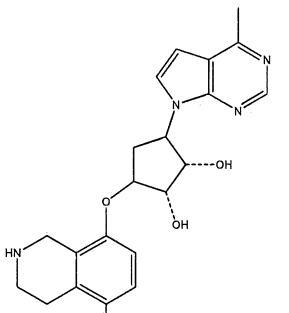
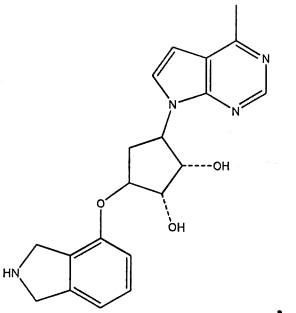
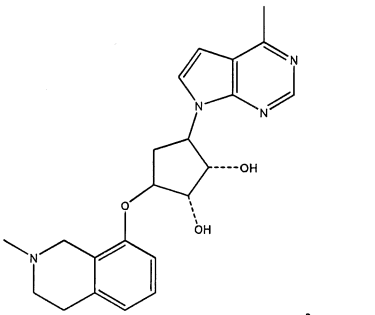
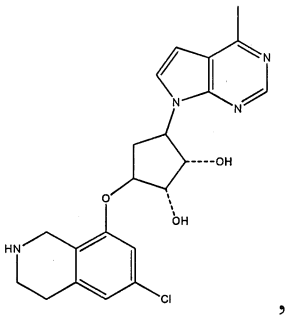
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

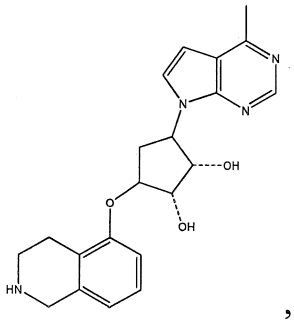
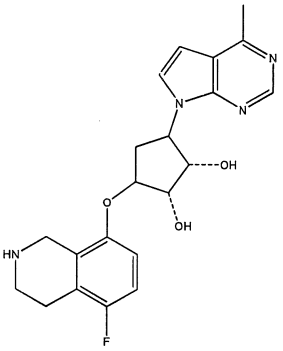
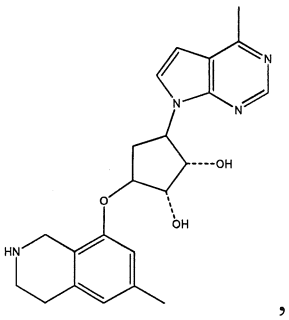
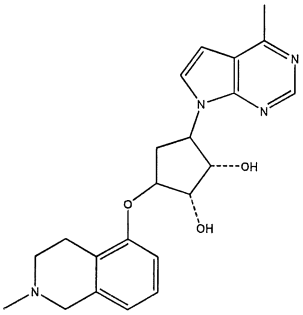
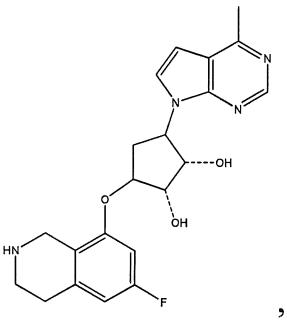
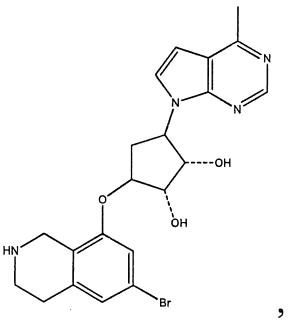
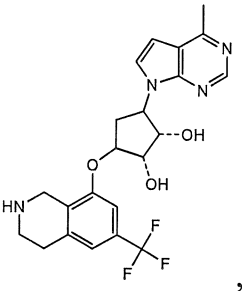
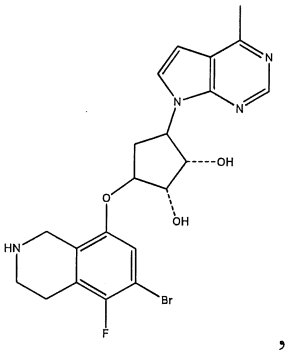
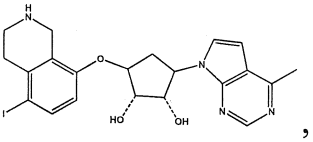
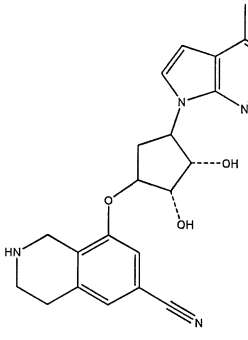
,

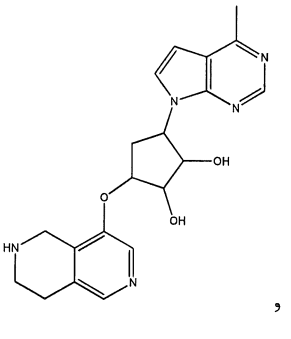
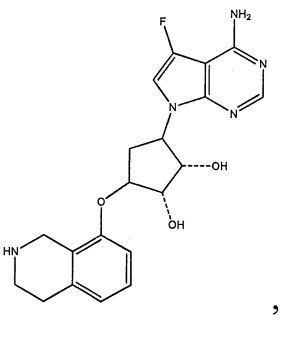

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

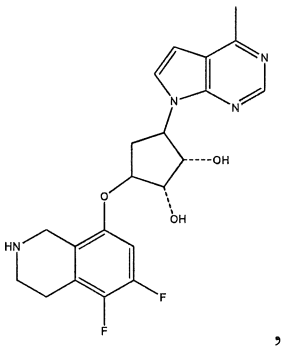
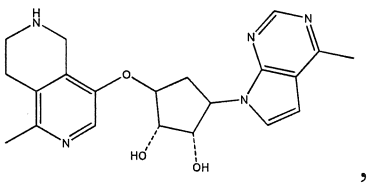
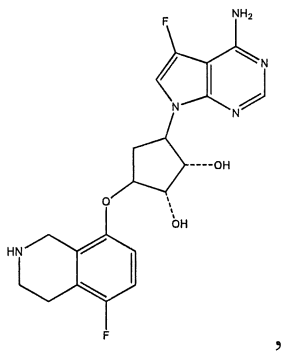
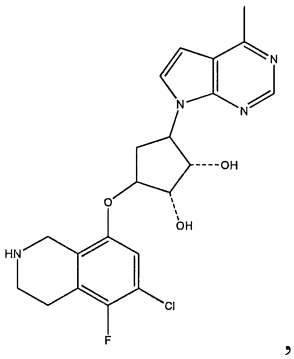
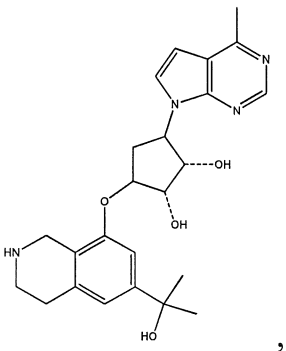
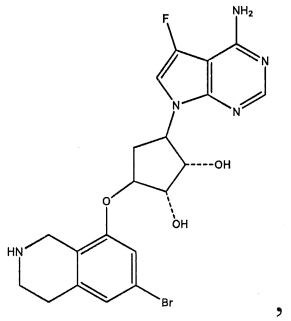
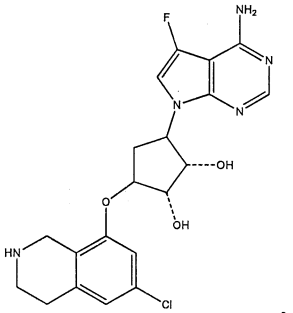
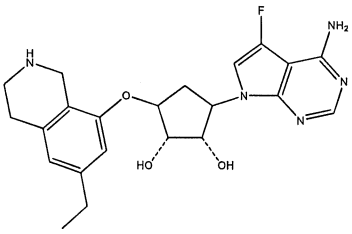
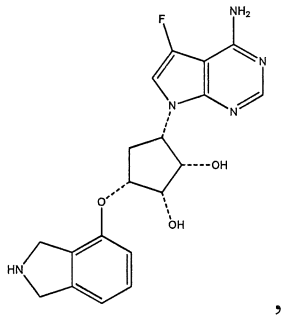
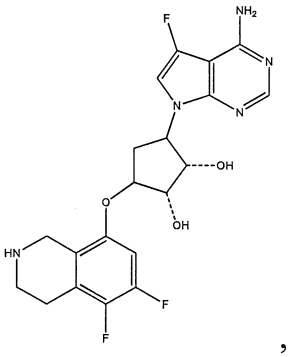
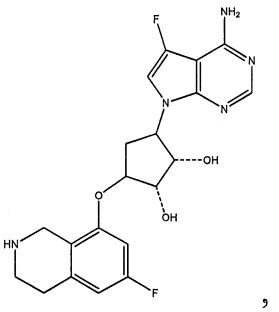
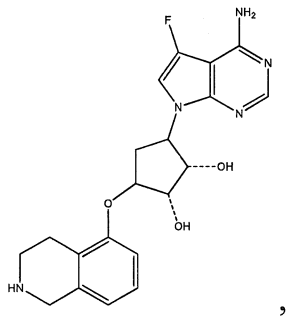
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

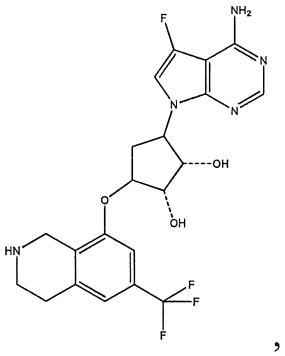
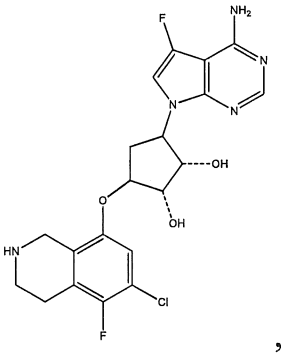
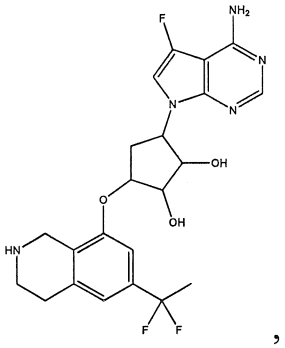
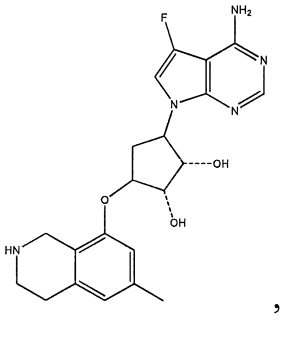
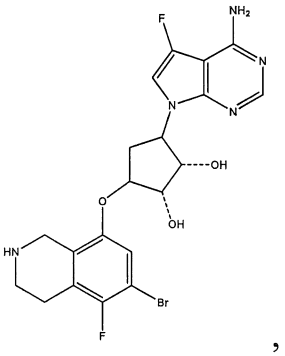
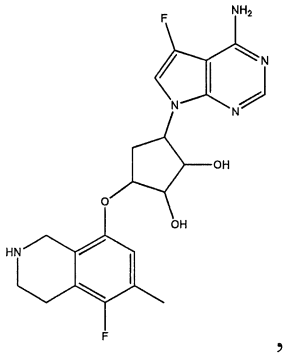
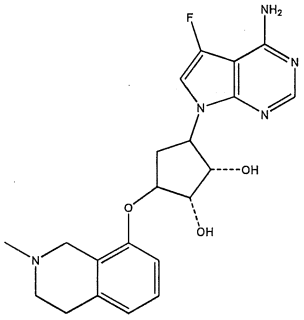
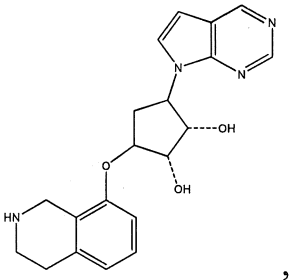
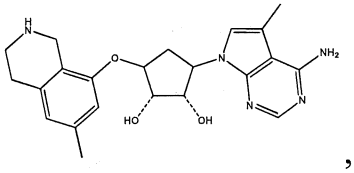
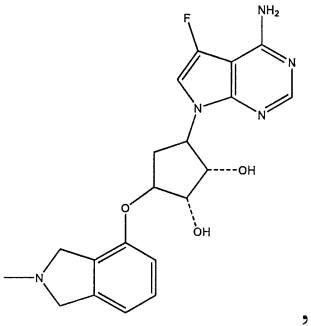
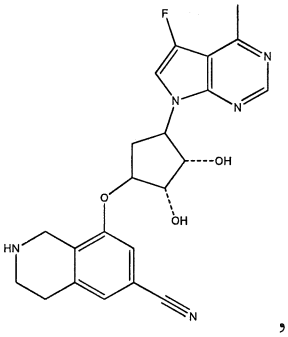
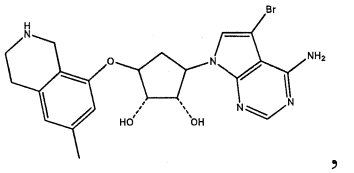
,

,

,

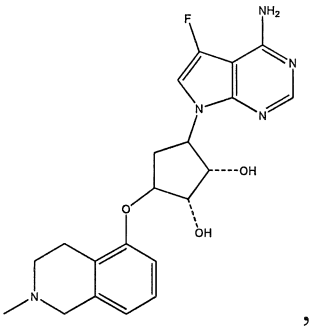
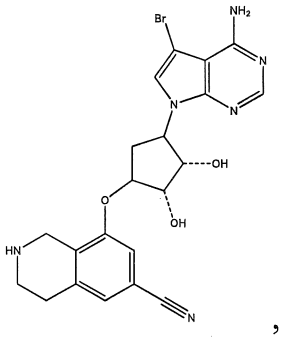
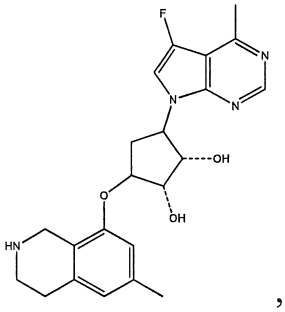
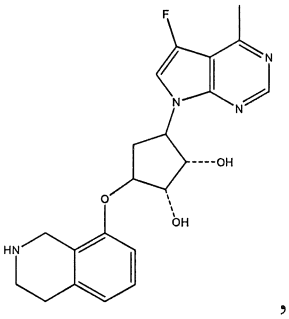
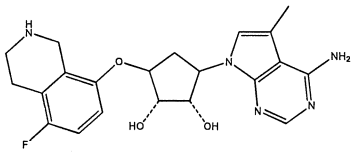
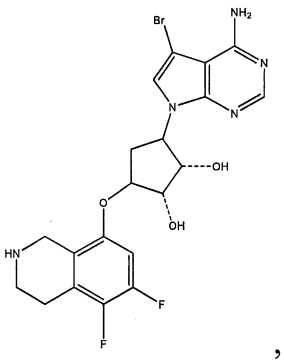
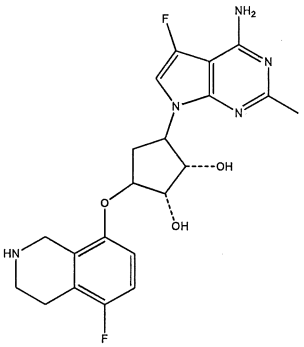
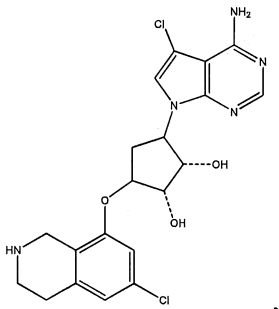
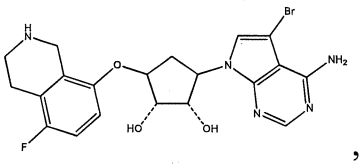
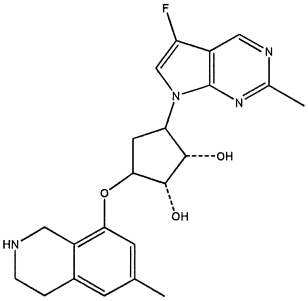
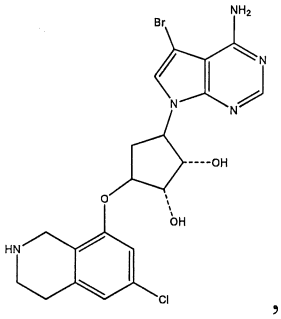
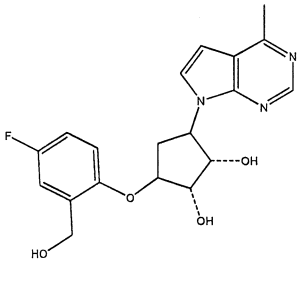

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

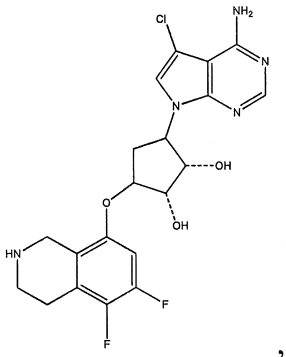
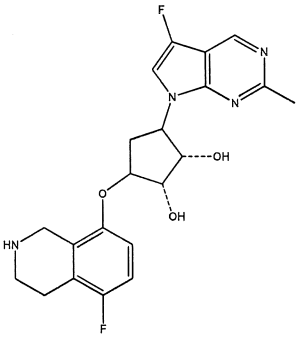
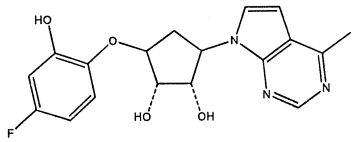
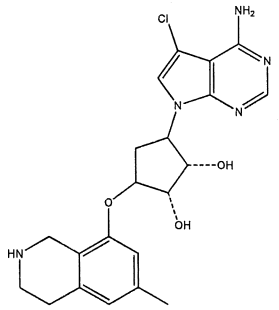
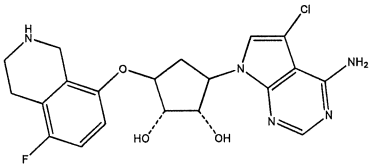
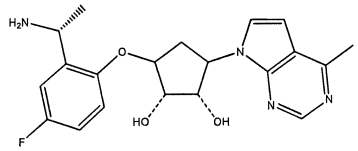
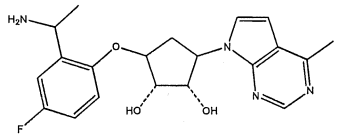
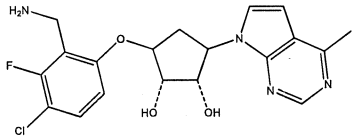
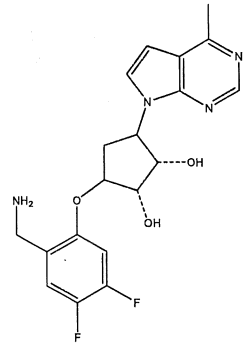
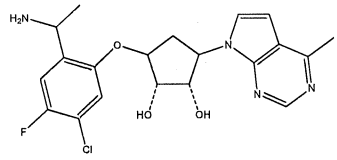
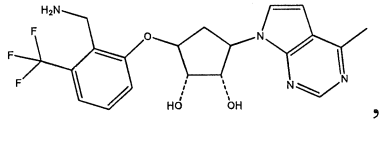
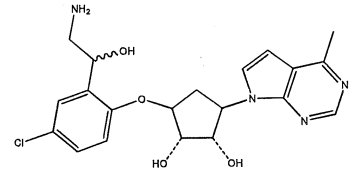
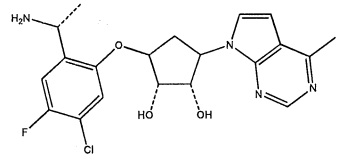
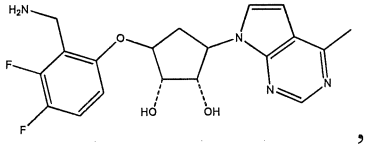
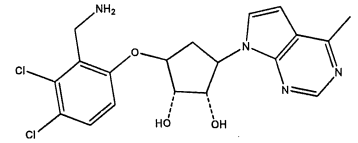
,

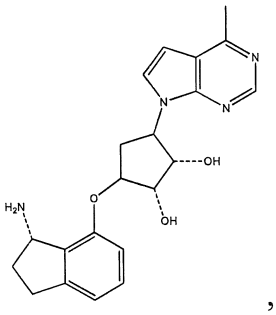
,

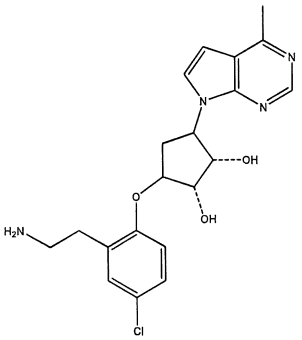
,

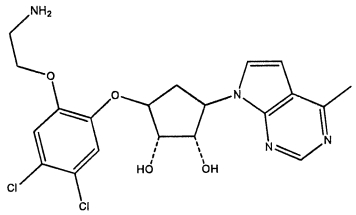

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

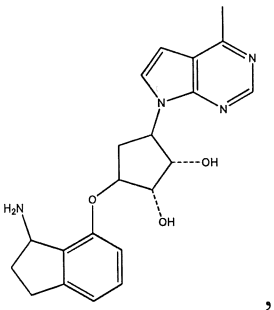

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

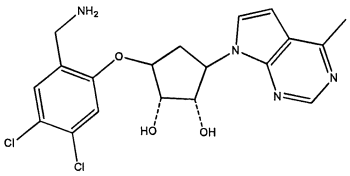

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

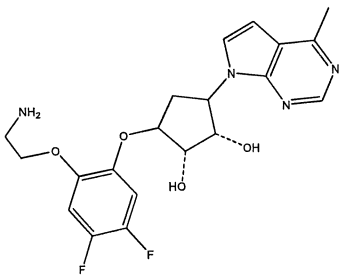

,

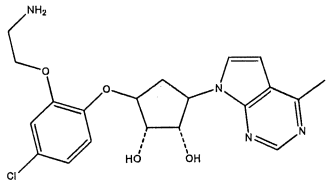

,

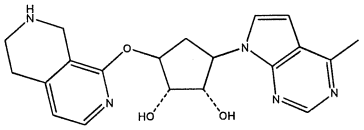

,

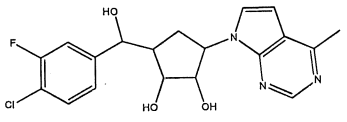

,

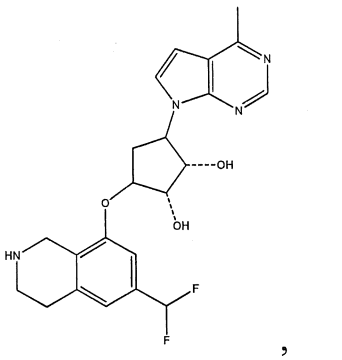

,

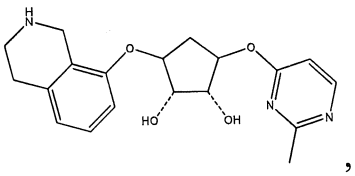

,

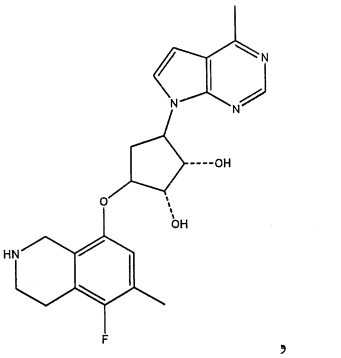

,

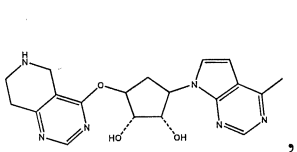

,

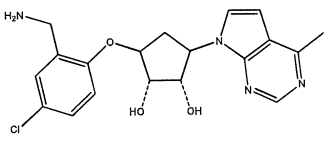

,

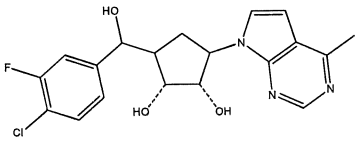

,

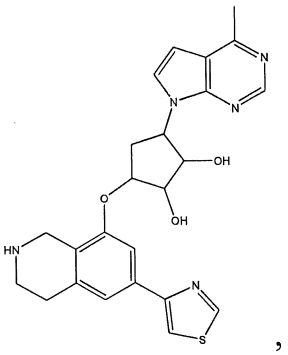
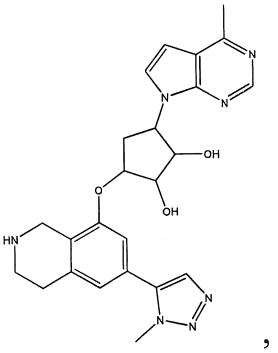
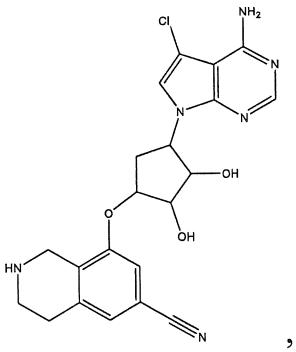
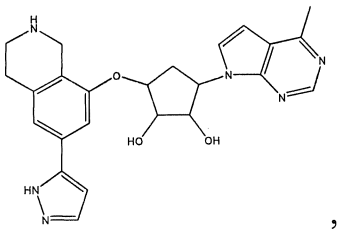
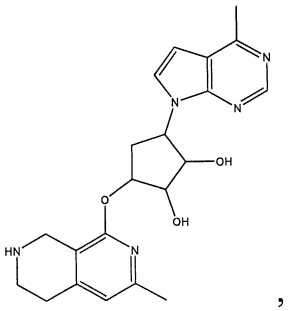
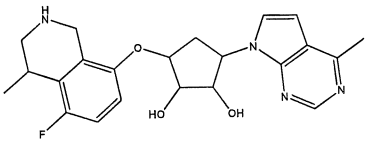
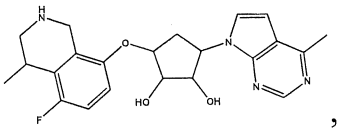
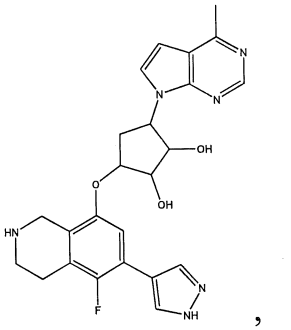
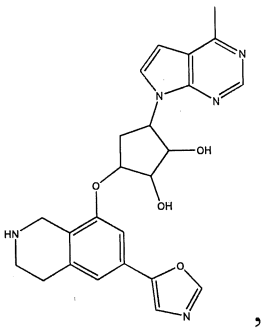
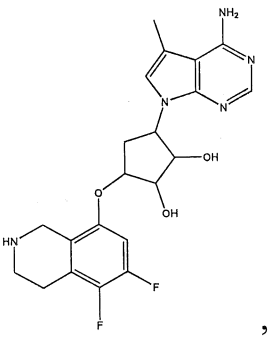
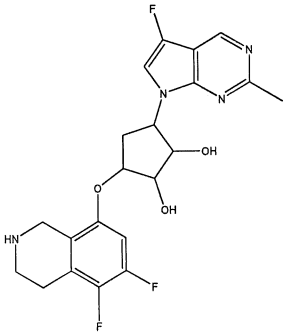
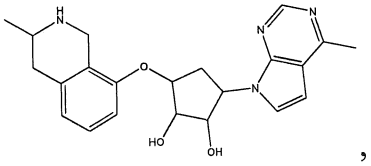
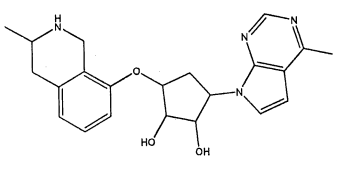
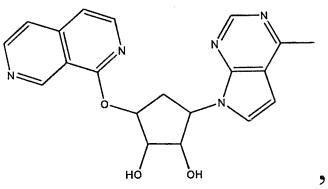
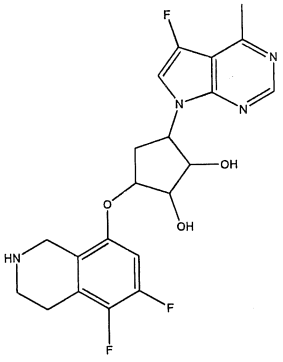

,

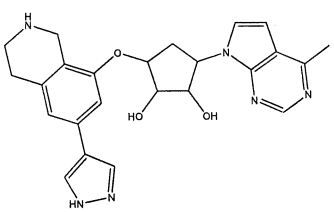
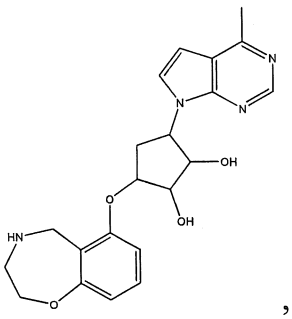
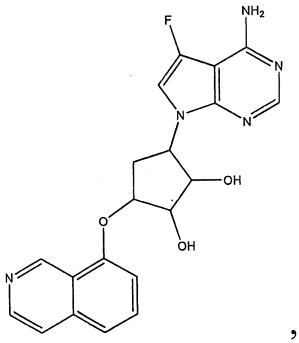
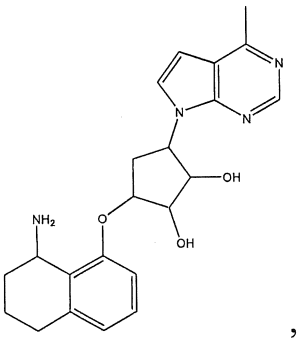
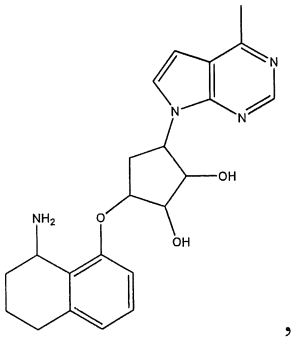
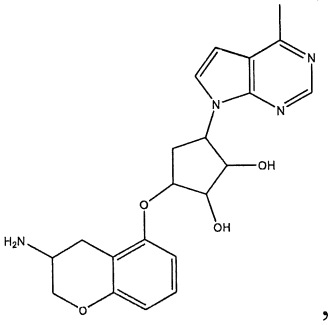
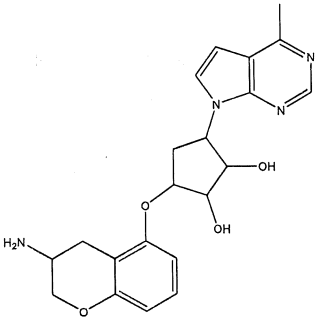
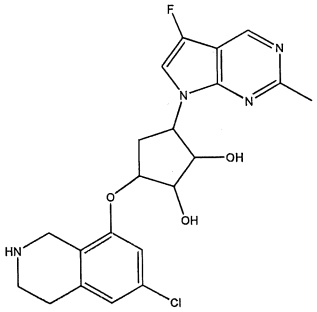
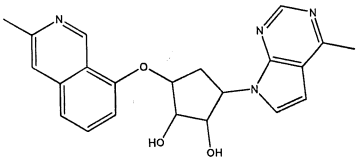
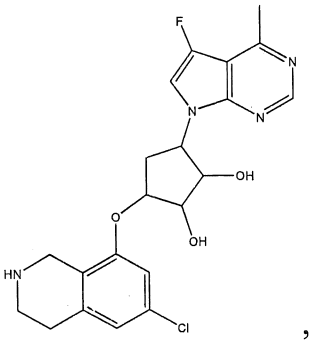
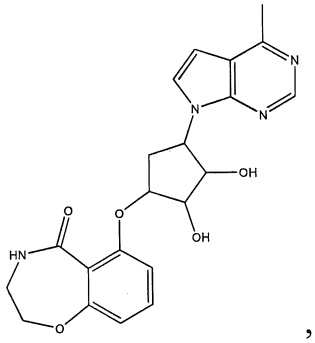
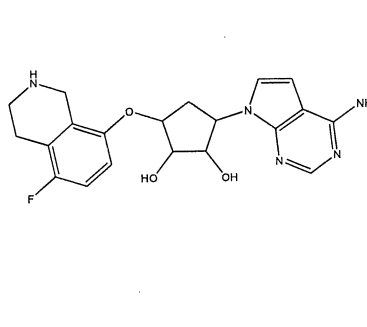
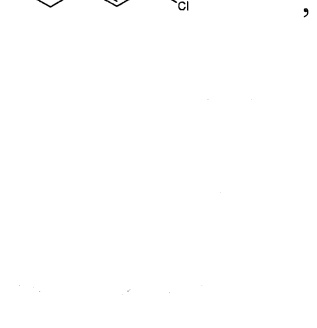

,


,


,

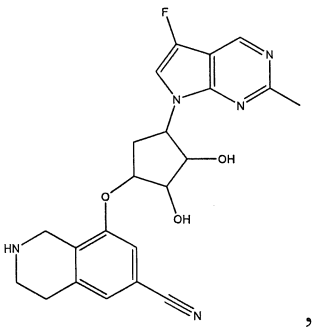
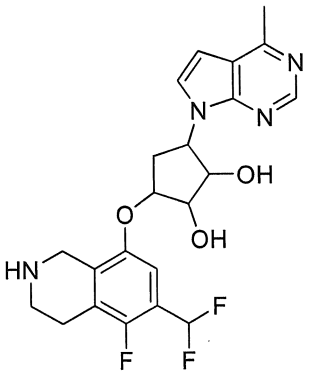
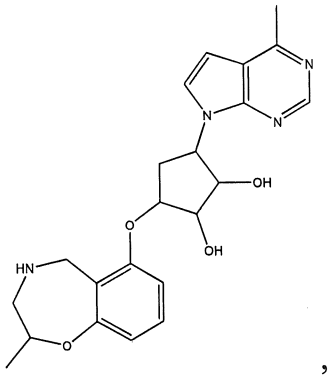
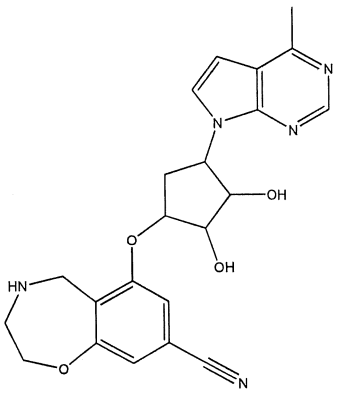
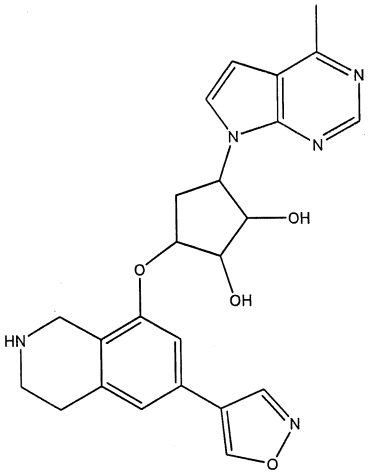
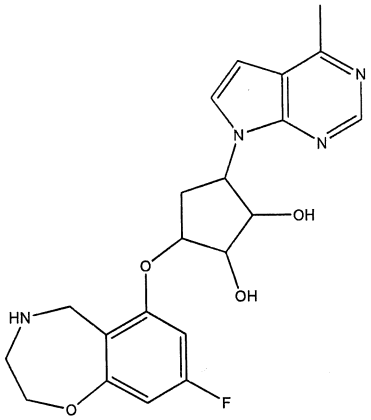
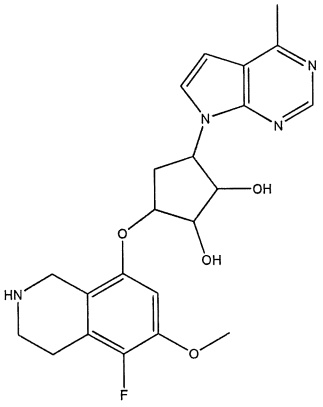
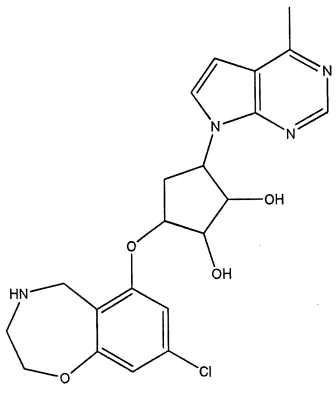
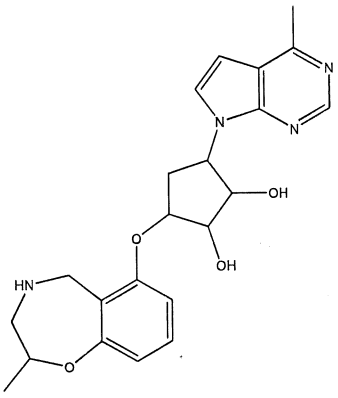

,

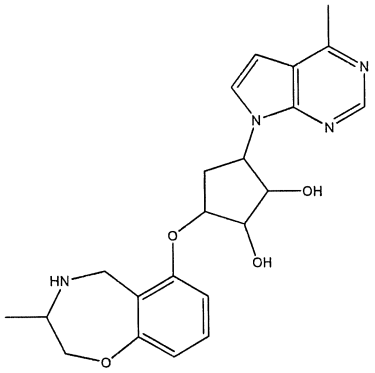

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

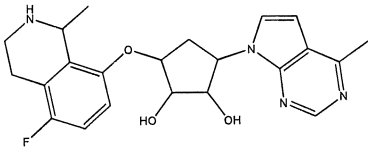
,

,

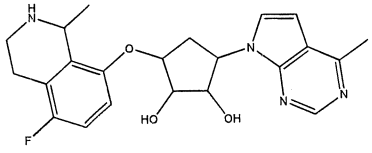

,

,

,

,

,

,

,

,

,



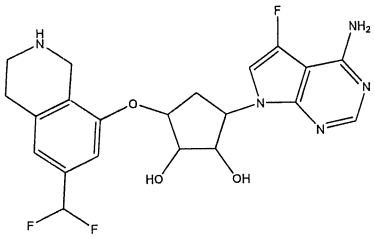
,



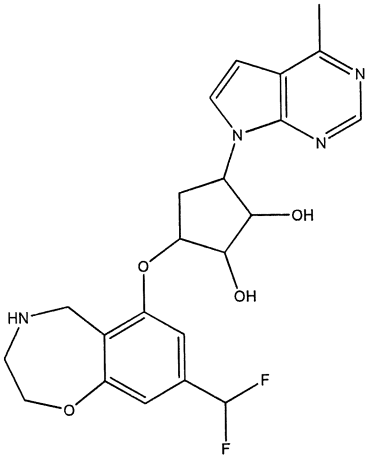
,



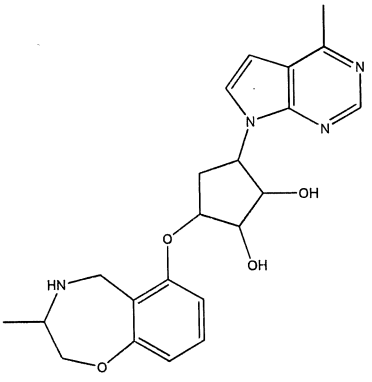
,



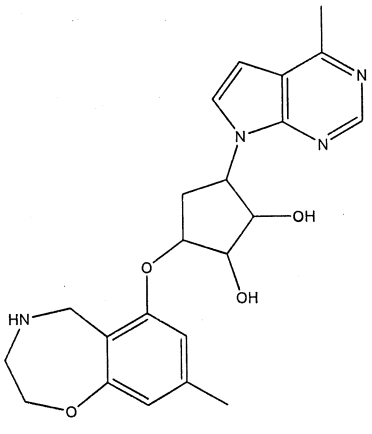
,



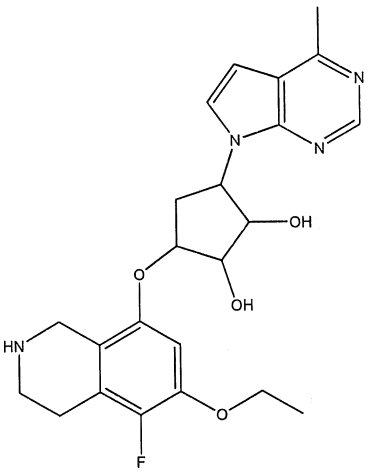
,



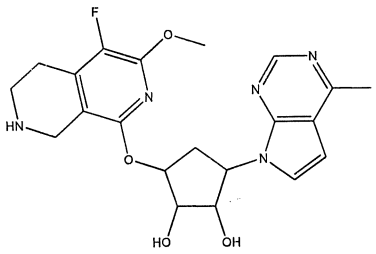
,



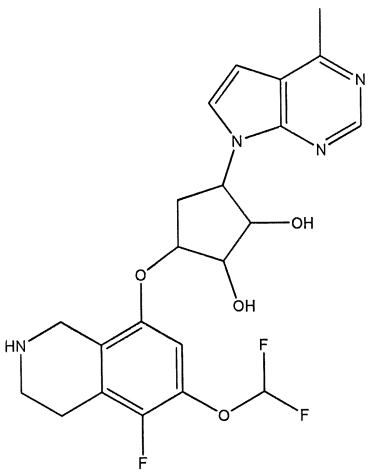
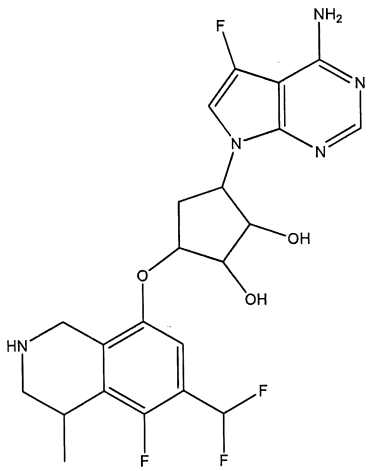
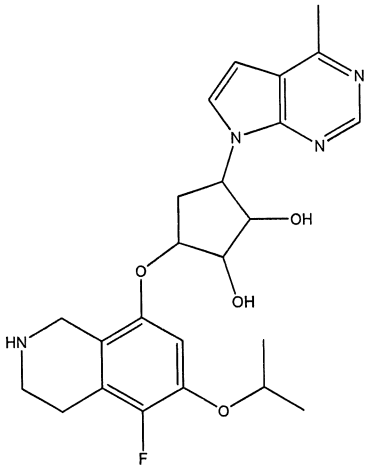
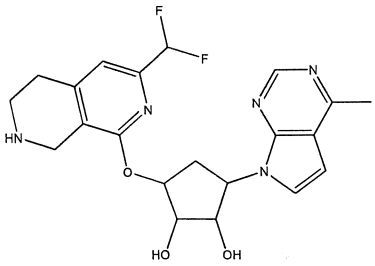
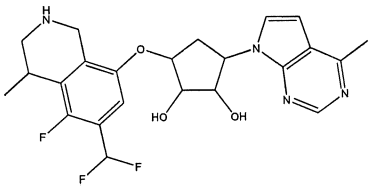
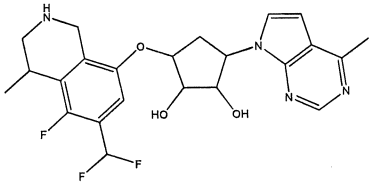
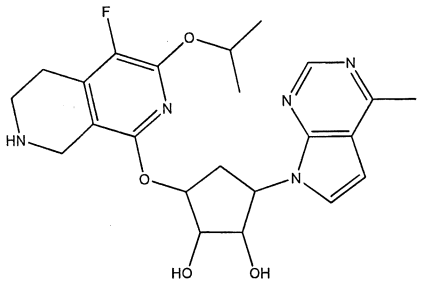
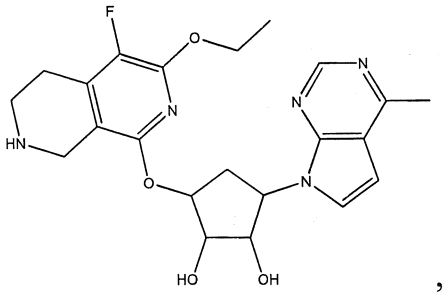
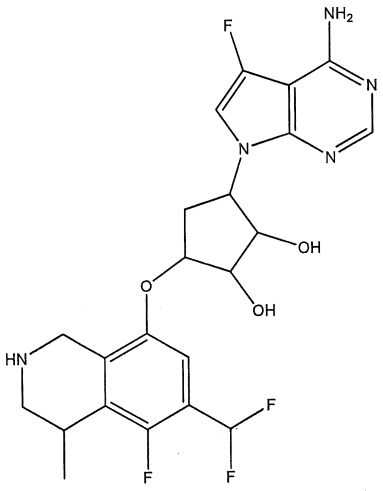
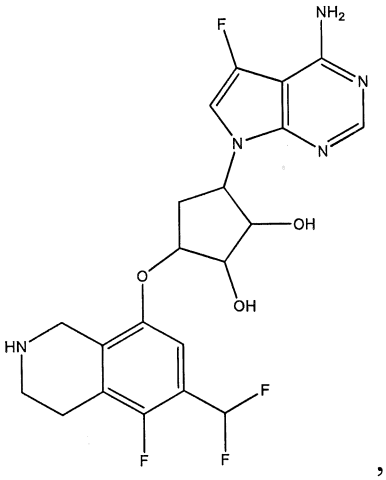
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

và

,

hoặc muối dược dụng của nó.

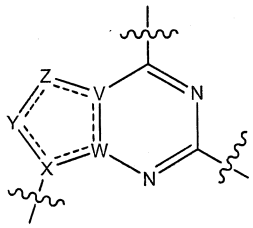
Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất như được nêu trong bản mô tả này và chất mang dược dụng.

Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị sự phát triển bất thường của tế bào ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất như được nêu trong bản mô tả này. Sự phát triển bất thường của tế bào là bệnh ung thư. Bệnh ung thư nêu trong bản mô tả này có thể là bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, u melanin da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, carcinom ở ống dẫn trứng, carcinom ở nội mạc tử cung, carcinom ở cổ tử cung, carcinom ở âm đạo, carcinom ở âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến tượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh bạch cầu mãn hoặc cấp tính, u bạch huyết lympho bào, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, carcinom tế bào thận, carcinom của khung chậu thận, các khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS), u bạch huyết CNS nguyên phát, khối u trục tủy sống, u thần kinh đệm thân não, hoặc u tuyến yên.

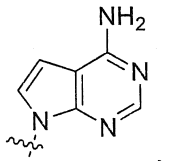
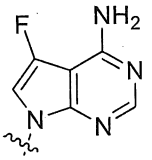
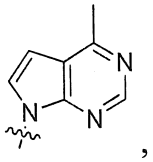
Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất như được nêu trong bản mô tả này để bào chế thuốc có tác dụng điều trị sự phát triển bất thường của tế bào ở động vật có vú. Sự phát triển bất thường của tế bào là bệnh ung thư. Bệnh ung thư nêu trong bản mô tả này có thể là bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, u melanin da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, carcinom của ống dẫn trứng, carcinom của nội mạc tử cung, carcinom ở cổ tử cung, carcinom ở âm đạo, carcinom ở âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến tượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh bạch cầu mãn hoặc cấp tính, u bạch huyết lympho bào, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, carcinom tế bào thận, carcinom của khung chậu thận, các khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS),

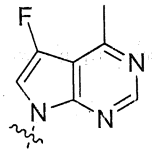
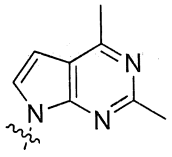
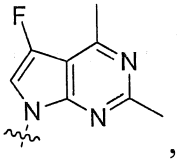
u bạch huyết CNS nguyên phát, khối u trục tủy sống, u thần kinh đệm thân não, hoặc u tuyến yên.

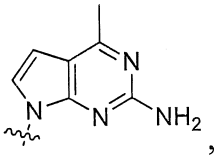
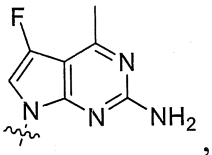
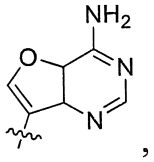
Sáng chế còn mô tả các phương án trong đó:

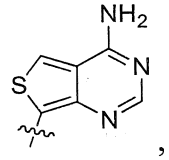
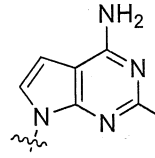


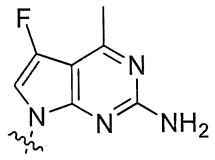
Nhận thấy rằng hợp chất có công thức I hoặc công thức II được chọn từ:

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  , và

 .

Các phương án khác theo sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất được nêu trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị sự phát triển bất thường của tế bào ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất được nêu trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Bản mô tả còn bộc lộ các phương pháp điều trị như được nêu trong bản mô tả này, trong đó sự phát triển bất thường của tế bào là bệnh ung thư. Cụ thể, các phương pháp này trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, u melanin da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, carcinom của ống dẫn trứng, carcinom của nội mạc tử cung, carcinom ở cổ tử cung, carcinom ở âm đạo, carcinom ở âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến tượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh bạch cầu mãn hoặc cấp tính, u bạch huyết lympho bào, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, carcinom tế bào thận, carcinom của khung chậu thận, các khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS), u bạch huyết CNS nguyên phát, khối u trục tủy sống, u thần kinh đệm thân não, hoặc u tuyến yên.

Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất được nêu trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó để bào chế thuốc có tác dụng điều trị sự phát triển bất thường của tế bào ở động vật có vú, đặc biệt là trong đó sự phát triển bất thường của tế bào là bệnh ung thư, và cụ thể hơn trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, u melanin da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, carcinom của ống dẫn trứng, carcinom của nội mạc tử cung, carcinom ở cổ tử cung, carcinom ở âm đạo, carcinom ở âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến tượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh bạch cầu mãn hoặc cấp tính, u bạch huyết lympho bào, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, carcinom tế bào thận, carcinom của khung chậu thận, các khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS), u bạch huyết CNS nguyên phát, khối u trục tủy sống, u thần kinh đệm thân não, hoặc u tuyến yên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự phát triển bất thường của tế bào ở động vật có vú, bao gồm người, phương pháp bao gồm việc cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó. Theo phương án khác, sự phát triển bất thường của tế bào là bệnh ung thư. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, u melanin da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, carcinom của ống dẫn trứng, carcinom của nội mạc tử cung, carcinom ở cổ tử cung, carcinom ở âm đạo, carcinom ở âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến tượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh bạch cầu mãn hoặc cấp tính, u bạch huyết lympho bào, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, carcinom tế bào thận, carcinom của khung chậu thận, các khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS), u bạch huyết CNS nguyên phát, khối u trục tủy sống, u thần kinh đệm thân não, hoặc u tuyến yên.

Định nghĩa

Trừ khi có qui định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ có nghĩa như được thảo luận dưới đây. Các biến đổi đã được xác định trong phần này, như R, X, n và biến đổi tương tự, là chỉ nhằm viện dẫn chỉ trong phần này, và không có nghĩa là có nghĩa tương tự như có thể được sử dụng ngoài phần định nghĩa này. Ngoài ra, nhiều nhóm trong số các nhóm đã được xác định trong bản mô tả này có thể tuỳ ý được thế. Danh sách nêu trong phần định nghĩa về các phần tử thế thông thường được lấy làm ví dụ và không được dự định để giới hạn các phần tử thế đã được xác định ở một nơi khác trong phần mô tả này và yêu cầu bảo hộ.

"Alkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, cấu thành bởi ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-

, 2-, hoặc 3-butenyl, và nhóm tương tự. "Alkenylen" được dùng để chỉ dạng hóa trị hai của alkenyl.

"Alkoxy" được dùng để chỉ –O-alkyl trong đó tốt hơn nếu alkyl là C_1-C_8, C_1-C_7, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2 hoặc C_1 alkyl.

"Alkyl" được dùng để chỉ gốc hydrocacbon béo bão hòa bao gồm các nhóm mạch thẳng và mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("(C_1-C_{20})alkyl"), tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("(C_1-C_{12})alkyl"), tốt hơn nữa là 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("(C_1-C_8)alkyl"), hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("(C_1-C_6)alkyl"), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("(C_1-C_4)alkyl"). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, 2-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, neopentyl, và tương tự. Alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế thông thường bao gồm xycloalkyl, aryl, heteroaryl, vòng béo khác loại, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, nitro, silyl, amino và $–NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y, ví dụ, là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, cacbonyl, axetyl, sulfonyl, triflometan-sulfonyl và, kết hợp, nhân vòng béo khác loại có năm hoặc sáu cạnh. "Haloalkyl" ví dụ (C_1-C_8)haloalkyl, được dùng để chỉ alkyl có một hoặc nhiều, phần tử thế halogen. "Alkylen" được dùng để chỉ dạng hóa trị hai của alkyl.

"Alkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được cấu thành bởi ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một cacbon-cacbon liên kết ba. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, và tương tự. "Alkynylene" được dùng để chỉ dạng hóa trị hai của alkynyl.

"Amino" được dùng để chỉ nhóm $–NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y đều là hydro.

"(C_6-C_{12})aryl" được dùng để chỉ các nhóm một vòng có toàn bộ là cacbon hoặc đa vòng nhân ngưng tụ có 6 đến 12 nguyên tử cacbon có hệ điện tử pi được dung hợp hoàn toàn. Tương tự, "(C_5-C_{12})aryl" được dùng để chỉ các nhóm một vòng có toàn bộ là cacbon hoặc đa vòng nhân ngưng tụ có 5 đến 12 nguyên tử cacbon có hệ điện tử pi được dung hợp hoàn toàn. Ví dụ, không chỉ giới hạn ở, các nhóm aryl là phenyl, naphtalenyl và anthraxenyl. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế. Các phần tử thế thông thường bao gồm halo, trihalometyl, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, nitro, cacbonyl, thiocacbonyl, C-carboxy, O-

carboxy, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, sulfinyl, sulfonyl, amino và $-NR^xR^y$, with R^x và R^y như được xác định trên đây.

"Xyano" được dùng để chỉ nhóm -C≡N. Xyano có thể được thể hiện là CN.

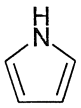
"(C_3-C_{10})xycloalkyl" được dùng để chỉ nhân một vòng có toàn bộ là cacbon có 3 đến 10 cạnh, nhân hai vòng có toàn bộ là cacbon có 3 đến 10 cạnh, nhân hai vòng ngưng tụ có toàn bộ là cacbon có 5 cạnh/6 cạnh hoặc 6 cạnh/6 cạnh, nhóm nhân ngưng tụ đa vòng (hệ vòng "ngưng tụ" có nghĩa là mỗi nhân trong hệ này cùng có cặp nguyên tử cacbon liền kề với mỗi nhân khác trong hệ này) trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi nhưng không có vòng nào có hệ điện tử pi được dung hợp hoàn toàn, và hệ vòng có toàn bộ là cacbon có liên kết cầu nối. Ví dụ, không chỉ giới hạn ở, về các nhóm xycloalkyl là xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexadien, adamantan, xycloheptan, xycloheptatrien, và nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế thông thường bao gồm alkyl, aryl, heteroaryl, vòng béo khác loại, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halo, cacbonyl, thiocacbonyl, C-carboxy, O-carboxy, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, nitro, amino và $-NR^xR^y$, với R^x và R^y như được xác định trên đây.

"Halogen" hoặc tiền tố "halo" được dùng để chỉ flo, clo, brom và iodo. Tốt hơn là halogen dùng để chỉ flo hoặc clo.

"Heteroalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon, trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ NR^x, N, O, và $S(O)_n$ (trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2). Thông thường, nguyên tử khác loại, mà có nhiều hơn một nguyên tử khác loại, là không nằm liền kề với nguyên tử khác. Các heteroalkyl lấy làm ví dụ bao gồm alkyl ete, alkyl amin bậc hai và bậc ba, amit, alkyl sulfua, và nhóm tương tự. Nhóm này có thể là nhóm tận cùng hoặc nhóm có liên kết cầu. Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc đề cập tới mạch thông thường khi được sử dụng trong bản mô tả về nhóm có liên kết cầu được dùng để chỉ mạch thẳng của các nguyên tử liên kết hai vị trí tận cùng của nhóm có liên kết cầu. Như đối với "alkyl", các nhóm thế thông thường trên "heteroalkyl" bao gồm xycloalkyl, aryl, heteroaryl, vòng béo khác loại, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio,

xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, nitro, silyl, amino và $-NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y , ví dụ, là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, cacbonyl, axetyl, sulfonyl, triflometansulfonyl và, kết hợp, nhân vòng béo khác loại có năm hoặc sáu cạnh. "Heteroalkenyl" được dùng để chỉ heteroalkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. "Heteroalkylen" được dùng để chỉ dạng hóa trị hai của heteroalkyl. "Heteroalkenylen" được dùng để chỉ dạng hóa trị hai của heteroalkenyl.

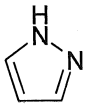
"Heteroaryl" được dùng để chỉ nhóm nhân một vòng hoặc ngưng tụ có 5 đến 12 cacbon nguyên tử nhân chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại trên nhân được chọn từ NR^x, N, O, và $S(O)_n$ (trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2) và, ngoài ra, có hệ điện tử pi được dung hợp hoàn toàn. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên bao gồm (C_2-C_7)heteroaryl theo định nghĩa nêu trên. Ví dụ, không chỉ giới hạn ở, về các nhóm heteroaryl không được thế là pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, pyrazol, pyridin, pyrimidin, quinolin, isoquinolin, purin, tetrazol, triazin, và carbazol. Nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế. Các phần tử thế thông thường bao gồm alkyl, xycloalkyl, halo, trihalometyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, nitro, cacbonyl, thiocacbonyl, sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, amino và $-NR^xR^y$ với R^x và R^y như được xác định trên đây. Heteroaryl dược dụng là nhóm đủ ổn định để gắn vào hợp chất theo sáng chế, được bào chế thành dược phẩm và sau đó được dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh. Ví dụ về các nhóm heteroaryl một vòng thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



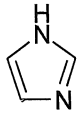
pyrol
(pyrolyl)

furan
(furanyl)

thiopen
(thiophenyl)



pyrazol
(pyrazolyl)



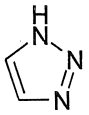
imidazol
(imidazolyl)

isoxazol
(isoxazolyl)

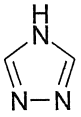
oxazol
(oxazolyl)

isothiazol
(isothiazolyl)

thiazolyl
(thiazolyl)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolyl)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolyl)

1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolyl)

1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolyl)

1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolyl)

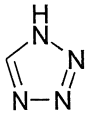
1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolyl)

1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolyl)

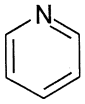
1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolyl)

1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolyl)

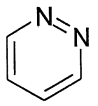
1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolyl)



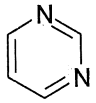
tetrazol
(tetrazolyl)



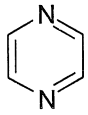
pyridin
(pyridinyl)



pyridazin
(pyridazinyl)

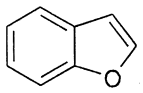


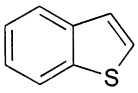
pyrimidin
(pyrimidinyl)

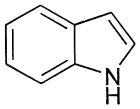


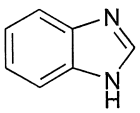
pyrazin
(pyrazinyl)

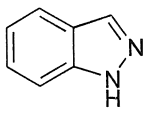
Ví dụ về các nhóm heteroaryl có nhân ngưng tụ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

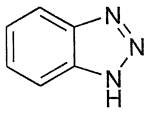

benzofuran
(benzofuranyl)

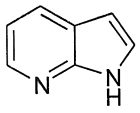

benzothiopen
(benzothiopenyl)

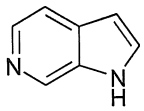

indol
(indolyl)

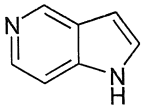

benzimidazol
(benzimidazolyl)

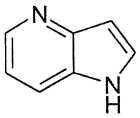

indazol
(indazolyl)

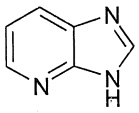

benzotriazol
(benzotriazolyl)

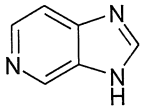

pyrolo[2,3-b]pyridin
(pyrolo[2,3-b]pyridinyl)

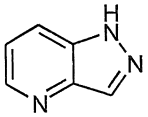

pyrolo[2,3-c]pyridin
(pyrolo[2,3-c]pyridinyl)

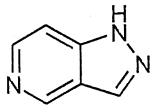

pyrolo[3,2-c]pyridin
(pyrolo[3,2-c]pyridinyl)

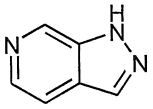

pyrolo[3,2-b]pyridin
(pyrolo[3,2-b]pyridinyl)

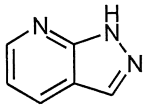

pyrolo[4,5-b]pyridin
(pyrolo[4,5-b]pyridinyl)

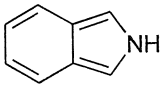

imidazo[4,5-b]pyridin
(imidazo[4,5-b]pyridinyl)

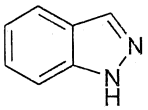

pyrazolo[4,3-d]pyridin
(pyrazolo[4,3-d]pyridinyl)

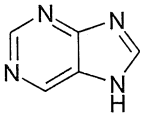

pyrazolo[4,3-c]pyridin
(pyrazolo[4,3-c]pyridinyl)

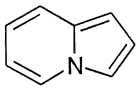

pyrazolo[3,4-c]pyridin
pyrazolo[3,4-c]pyridinyl)

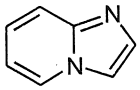

pyrazolo[3,4-b]pyridin
(pyrazolo[3,4-b]pyridinyl)

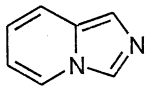

isoindol
(isoindolyl)

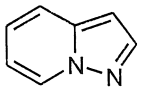

indazol
(indazolyl)

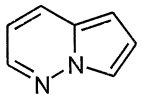

purin
(purinyl)

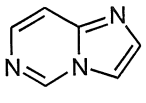

indolizir
(indolizin

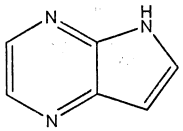

imidazo[1,2-a]pyridin
(imidazo[1,2-a]pyridinyl)

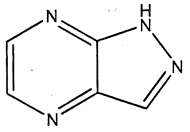

imidazo[1,5-a]pyridin
(imidazo[1,5-a]pyridinyl)

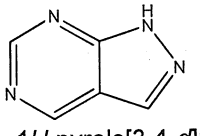

pyrazolo[1,5-a]pyridin
(pyrazolo[1,5-a]pyridinyl)

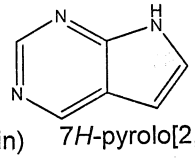

pyrazolo[1,2-b]pyridin
(pyrazolo[1,2-b]pyridinyl)

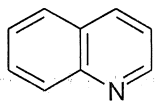

imidazo[1,2-c]pyridin
(imidazo[1,2-c]pyridinyl)

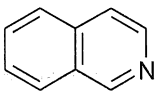

5*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyrazin)

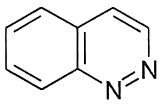

1*H*-pyrolo[4,2-*b*]pyrazin)

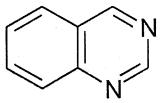

1*H*-pyrolo[3,4-*d*]pyrazin)

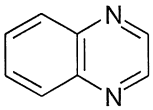

7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrazin)

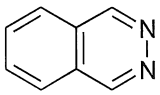

quinolin
(quinolinyl)

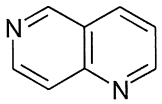

isoquinolin
(isoquinolinyl)

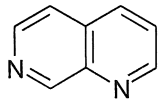

xinolin
(xinolinyl)

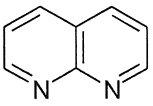

quinazolin
(azaquinazolinyl)

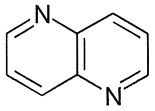

quinoxalin
(quinoxalinyl)

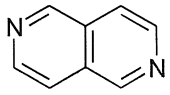

phthalazin
(phthalazinyl)

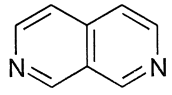

1,6-naphthyridin
(1,6-naphthyridinyl)

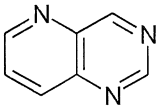

1,7-naphthyridin
(1,7-naphthyridinyl)

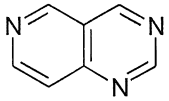

1,8-naphthyridin
(1,8-naphthyridinyl)

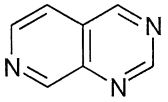

1,5-naphthyridin
(1,5-naphthyridinyl)

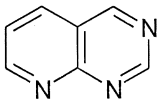

2,6-naphthyridin
(2,6-naphthyridinyl)

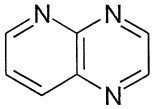

2,7-naphthyridin
(2,7-naphthyridinyl)

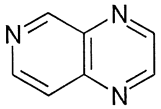

pyrido[3,2-d]pyrimidin
(pyrido[3,2-d]pyrimidinyl)

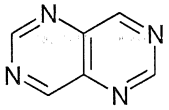

pyrido[4,3-d]pyrimidin
(pyrido[4,3-d]pyrimidinyl)

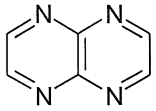

pyrido[3,4-d]pyrimidin
(pyrido[3,4-d]pyrimidinyl)

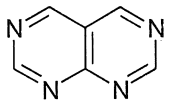

pyrido[2,3-d]pyrimidin
(pyrido[2,3-d]pyrimidinyl)


pyrido[2,3-b]pyrazin
(pyrido[2,3-b]pyrazinyl)


pyrido[3,4-b]pyrazin
(pyrido[3,4-b]pyrazinyl)


pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl)


pyrazino[2,3-b]pyrimidin
(pyrazino[2,3-b]pyrimidinyl)


pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin
(pyrimido[4,5-*d*]pyrimidinyl)

"Heteroxyclyl" được dùng để chỉ một vòng hoặc được ngưng tụ hệ vòng có 3 đến 12 nguyên tử nhân chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại trên nhân được chọn từ N, O, và $S(O)_n$ (trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2), và 1-9 nguyên tử cacbtrên các vòng cũng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi. Tuy nhiên, các vòng này không có hệ điện tử pi được dung hợp hoàn toàn. Các dị vòng được ưu tiên bao gồm (C_2-C_6)dị vòng theo định nghĩa nêu trên. Ví dụ về các nhóm vòng béo khác loại bão hòa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

oxiran
(oxiranyl)

thiaran
(thiaranyl)

aziridin
(aziridinyl)

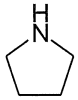
oxetan
(oxetanyl)

thiatan
(thiatanyl)

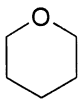
azetidin
(azetidinyl)

tetrahydrofuran
(tetrahydrofuranyl)

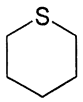
tetrahydrothiphen
(tetrahydrothiphenyl)



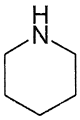
pyrolidin
(pyrolidinyl)



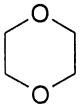
tetrahydropyran
(tetrahydropyranyl)



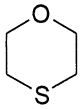
tetrahydrothiopyran
(tetrahydrothiopyranyl)



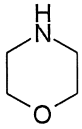
piperidin
(piperidinyl)



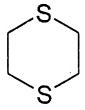
1,4-dioxane
(1,4-dioxanyl)



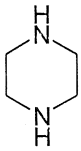
1,4-oxathian
(1,4-oxathianyl)



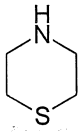
morpholin
(morpholinyl)



1,4-dithian
(1,4- dithianyl)

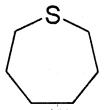


piperazin
(piperazinyl)

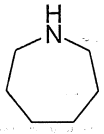


1,4-aziridin
(1,4-aziridinyl)

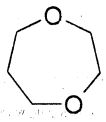
oxepan
(oxepanyl)



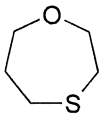
thiepan
(thiepanyl)



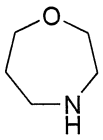
azepan
(azepanyl)



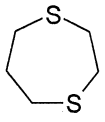
1,4-dioxepan
(1,4-dioxepanyl)



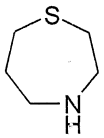
1,4-oxathiepan
(1,4-oxathiepanyl)



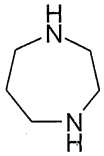
1,4-oxaazepan
(1,4-oxaazepanyl)



1,4-dithiepan
(1,4-dithiepanyl)

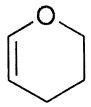


1,4-thieazepan
(1,4- thieazepanyl)

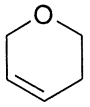


1,4-diazepan
(1,4-diazepanyl)

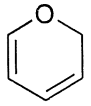
Ví dụ về nhóm vòng béo khác loại không bão hòa một phần thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



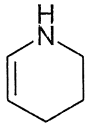
3,4-dihydo-2H-pyran
(3,4-dihydo-2H-pyranyl)



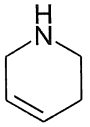
5,6-dihydo-2H-pyran
(5,6-dihydo-2H-pyranyl)



2H-pyran
(2H-pyranyl)



1,2,3,4-tetrahydropyridin
(1,2,3,4-tetrahydropyridinyl)



1,2,5,6-tetrahydropyridin
(1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)

Nhóm heteroxyclyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng carboxy, este hydroxy, hoặc mono hoặc dialkylamino. Hơn nữa, dị vòng có thể chứa liên kết cầu, bao gồm liên kết cầu giữa các cacbon không liền kề trên dị vòng, với cầu chứa 1-2 cacbon và 0-1 nguyên tử khác loại được chọn từ được chọn từ NR^x, O, và $S(O)_n$ (trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2).

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" được dùng để chỉ nhóm -OH.

"*In vitro*" được dùng để chỉ các phương pháp được tiến hành trong môi trường nhân tạo như, ví dụ, không chỉ giới hạn ở, trong ống thử nghiệm hoặc môi trường nuôi cấy.

"*In vivo*" được dùng để chỉ các phương pháp được tiến hành trong cơ thể sống như, không chỉ giới hạn ở, chuột nhắt, chuột hoặc thỏ.

"Tùy ý" hoặc "một cách tuỳ ý" có nghĩa là sự kiện hoặc trường hợp được mô tả sau đó có thể nhưng không nhất thiết phải xảy ra, và mà việc mô tả này bao gồm các tình huống trong đó sự kiện hoặc trường hợp này xảy ra và các tình huống trong đó nó không xảy ra. Ví dụ, " nhóm dị vòng tuỳ ý được thế bằng nhóm alkyl" có nghĩa là alkyl có thể nhưng không nhất thiế phải có mặt, và việc mô tả này bao gồm các tình huống trong đó nhóm dị vòng được thế bằng nhóm alkyl và các tình huống trong đó nhóm dị vòng không được thế bằng nhóm alkyl.

"Cơ thể" được dùng để chỉ thực thể sống bất kỳ bao gồm ít nhất một tế bào. Cơ thể sống có thể là đơn giản nhất có thể, ví dụ, một tế bào có nhân điển hình hoặc phức tạp như động vật có vú, bao gồm người.

"Tá dược dược dụng" được dùng để chỉ chất trơ được bổ sung vào dược phẩm để việc dùng hợp chất được thuận tiện hơn. Ví dụ, không chỉ giới hạn ở, về các tá dược bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, đường khác nhau và các loại tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật và polyetylen glycol.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng để chỉ các muối có hiệu lực và đặc tính sinh học của hợp chất gốc. Các muối này bao gồm:

(i) muối cộng axit, mà có thể thu được bởi phản ứng của bazơ tự do của hợp chất gốc với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, và axit pecloric và tương tự, hoặc với các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, (D) hoặc (L) axit malic, axit maleic, axit metanesulfonic, etanaxit sulfonic, axit *p*-toluenulfonic, axit salixylic, axit tartric, axit xitric, axit sucxinic hoặc axit malonic và axit tương tự; hoặc

(ii) các muối được tạo ra khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc liên kết phối trí với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, tromethamin, N-metylglucamin, và loại tương tự.

"Dược phẩm" được dùng để chỉ hỗn hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất được nêu trong bản mô tả này, hoặc muối sinh lý/dược dụng, các solvat, hydrat hoặc các tiền dược chất của nó, với hợp phần hóa học khác, như chất mang và tá dược dùng được trong sinh lý/dược dụng. Mục đích của dược phẩm là nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng hợp chất cho cơ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất mang sinh lý/dược dụng" được dùng để chỉ chất mang hoặc chất pha loãng mà không gây ra kích ứng đáng kể cho cơ thể và không làm mất hoạt tính và đặc tính sinh học của hợp chất đã được dùng.

"Lượng hữu hiệu trị liệu" được dùng để chỉ lượng của hợp chất được dùng mà sẽ làm thuyên giảm ở một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn cần điều trị. Liên quan tới việc điều trị ung thư, lượng hữu hiệu trị liệu dùng để chỉ lượng có ít nhất một trong số các tác dụng sau:

giảm kích thước của khối u;

ức chế (tức là, làm chậm ở một mức độ nào đó, tốt hơn là dừng) quá trình di căn của khối u;

ức chế ở mức độ nào đó (tức là, làm chậm ở một mức độ nào đó, tốt hơn là dừng) sự phát triển của khối u, và

làm thuyên giảm tới mức độ nào đó (hoặc, tốt hơn là loại bỏ) một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan tới bệnh ung thư.

"Điều trị", "đang điều trị" và "việc điều trị" được dùng để chỉ phương pháp giảm nhẹ hoặc làm mất rối loạn tế bào qua trung gian metyltransferaza và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó. Đặc biệt liên quan đến ung thư, các thuật ngữ này có nghĩa đơn giản là tuổi thọ trung bình của cá thể bị ung thư sẽ được tăng lên hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh sẽ giảm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các sơ đồ chung để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có thể được tìm thấy trong phần ví dụ trong bản mô tả này.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các việc dẫn tới hợp chất theo sáng chế trong bản mô tả này bao gồm các viện dẫn tới các muối, solvat, hydrat và phức chất của nó, và các solvat, hydrat và phức chất của các muối của nó, bao gồm dạng đa hình, chất đồng phân lập thể, và dạng đánh dấu đồng vị của nó.

Các muối dược dụng bao gồm muối cộng axit và muối bazơ (bao gồm muối kép). Các muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ các axit mà tạo ra các muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulphat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, sacarat, stearat, suxinat, tartrat , tosylat và trifloaxetat.

Các muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ mà tạo ra các muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối nhôm, arginin, benzatin, canxi, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olamin, kali, natri, tromethamin và kẽm. Đối với các muối thích hợp, xem "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các muối tosylat, hydroclorua và mesylat được quan tâm.

Muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng bằng cách trộn các dung dịch của hợp chất và axit hoặc bazơ mong muốn với nhau, nếu thích hợp. Muối này có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hoá trong muối này có thể thay đổi từ mức được ion hóa toàn phần đến hầu như không được ion hóa.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở cả dạng không được solvat hóa và được solvat hóa. Thuật ngữ 'solvat' được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả phức chất phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được sử dụng khi dung môi là nước. Các solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm hydrat và solvat trong đó dung môi của quá trình kết tinh có thể được thế đồng vị, *ví dụ* D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Cũng bao gồm trong phạm vi của sáng chế là các phức chất như clatrat, phức chất bao thể thuốc-vật chủ trong đó, trái với các solvat nêu trên, thuốc và vật chủ có mặt với lượng tỷ lượng hoặc lượng không phải tỷ lượng. Sáng chế cũng bao gồm các phức chất của thuốc chứa hai hoặc nhiều hợp phần hữu cơ và/hoặc vô cơ mà có thể có mặt với lượng tỷ lượng hoặc lượng không phải tỷ lượng. Các phức chất thu được có thể được ion hóa, được ion hóa một phần, hoặc không được ion hóa. Tổng quan về các phức chất này, xem J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 của Haleblian (August 1975), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là dạng đa hình, tiền dược chất, và chất đồng phân (bao gồm các chất đồng phân quang học, dị hình và hỗ biến) của các hợp chất theo sáng chế.

Các dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế mà bản thân chúng có thể có rất ít hoặc không có hoạt tính dược lý nhưng có thể, khi được dùng cho bệnh nhân, được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, bằng cách phân tách thủy phân. Các dẫn xuất này được gọi là 'tiền dược chất'. Thông tin thêm về việc sử dụng các tiền dược chất có thể được tìm thấy trong 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) và 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các tiền dược chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được sản xuất bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có mặt trong các hợp chất theo sáng chế với các gốc nhất định

đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là 'tiền gốc' như mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs" của H Bundgaard (Elsevier, 1985), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Một vài ví dụ về các tiền dược chất theo sáng chế bao gồm:

(i) trong đó hợp chất chứa nhóm chức axit carboxylic -(COOH), este của nó, ví dụ, thế hydro bằng (C_1-C_8)alkyl;

(ii) trong đó hợp chất chứa nhóm chức rượu (-OH), ete của nó, ví dụ, thế hydro bằng (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl; và

(iii) trong đó hợp chất chứa nhóm chức amino bậc một hoặc bậc hai (-NH_2 hoặc -NHR trong đó R ≠ H), amit của nó, ví dụ, thế một hoặc cả hai hydro bằng (C_1-C_{10})alkanoyl.

Ví dụ khác về các nhóm thế theo các ví dụ nêu trên và ví dụ về các loại tiền dược chất khác có thể được tìm thấy trong các tài liệu viện dẫn nêu trên.

Cuối cùng, các hợp chất nhất định theo sáng chế bản thân có thể có tác dụng làm các tiền dược chất của các hợp chất khác theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Trong đó các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm không đối xứng, do đó, chúng có thể có mặt ở dạng các chất đồng phân đối ảnh. Trong đó các hợp chất có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, chúng còn có thể có mặt ở dạng các chất đồng phân không đối quang. Tương tự, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa nhóm xyclopropyl hoặc nhóm vòng khác trong đó có thể có tính không đối xứng, và nhóm alkenyl hoặc alkenylen, các chất đồng phân dị hình *cis/trans* (hoặc Z/E) có thể có mặt. Trong đó hợp chất chứa, ví dụ, nhóm keto hoặc oxim hoặc gốc thơm, hiện tượng đồng phân hỗ biến ('hiện tượng hỗ biến') có thể xảy ra. Hợp chất đơn lẻ có thể có nhiều hơn một kiểu đồng phân.

Phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình và chất hỗ biến của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất có nhiều hơn một kiểu đồng phân, và hỗn hợp của một hoặc nhiều kiểu của nó. Cũng bao gồm muối cộng axit hoặc muối bazơ trong đó ion là dạng quang hoạt, ví dụ, D-lactat hoặc L-lysin, hoặc raxemic, ví dụ, DL-tartrat hoặc DL-arginin.

Các chất đồng phân *cis/trans* có thể được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Kỹ thuật thông thường để điều chế/tách riêng các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc hòa tan chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu năng cao không đối xứng (HPLC) hoặc sắc ký lỏng siêu đến hạn (SFC).

Theo cách khác, chất triệt quang (hoặc tiền chất raxemic) có thể được phản ứng với hoạt chất quang học thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp trong đó hợp chất chứa gốc axit hoặc bazơ, axit hoặc bazơ như axit tartric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp đồng phân không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang được chuyển hóa thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng theo các cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các khối kết tụ đồng phân lập thể có thể được tách bằng kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này; xem, ví dụ, "Sterochemistry of Organic Compounds" của E L Eliel (Wiley, New York, 1994), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau so với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị thích hợp bao gồm trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, như ^{2}H và ^{3}H, cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I và ^{125}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, phospho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S. Các hợp chất đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ, chúng kết hợp thành chất đồng vị phóng xạ, là hữu ích trong nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị phóng xạ triti, ^{3}H, và cacbon-14, ^{14}C, là đặc biệt hữu ích nhằm mục đích kết hợp đơn giản và các cách phát hiện sẵn có. Việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri, ^{2}H, có thể tạo ra các lợi ích điều trị nhất định thu được từ tính ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, các yêu cầu về thời gian bán thải *in vivo* tăng lên hoặc giảm được liều lượng, và

do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Việc thay thế bằng chất đồng vị phát pozitron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể là hữu ích trong các nghiên cứu về kỹ thuật ghi việc phát pozitron (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra sự chiếm giữ thụ thể cơ chất.

Hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể nói chung được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự các quy trình được nêu trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng thích hợp chất phản ứng đánh dấu đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu theo cách khác được sử dụng.

Các solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung môi của quá trình kết tinh có thể được thế đồng vị, *ví dụ* D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế được dự định để dùng trong dược phẩm có thể được dùng làm các sản phẩm tinh thể hoặc vô định hình, hoặc hỗn hợp của chúng. Chúng có thể thu được, ví dụ, ở dạng bánh rắn, bột, hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, sấy ở nhiệt độ thấp, phun sấy, hoặc làm khô bay hơi. Việc làm khô bằng tần số vi sóng hoặc vô tuyến có thể được sử dụng nhằm mục đích này.

Các hợp chất có thể được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế. Nói chung, chúng sẽ được dùng ở dạng chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Thuật ngữ "tá dược" được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả thành phần bất kỳ khác với (các) hợp chất theo sáng chế. Việc lựa chọn tá dược sẽ phụ thuộc nhiều vào các yếu tố như đường dùng cụ thể, mức độ ảnh hưởng của tá dược đối với độ hòa tan và độ ổn định, và bản chất của dạng liều.

Các dược phẩm thích hợp để phân phối hợp chất theo sáng chế và các phương pháp bào chế chúng được hiểu dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các dược phẩm này và phương pháp bào chế chúng có thể được tìm thấy, ví dụ, ở 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Dùng qua đường miệng: Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Việc dùng qua đường miệng có thể bao gồm việc nuốt, sao cho hợp chất đi vào đường dạ dày ruột, hoặc đường dùng trong má hoặc dưới lưỡi có thể được dùng khi hợp chất đi vào trong máu trực tiếp từ miệng.

Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm chế phẩm rắn như viên nén, viên nang chứa hạt, chất lỏng, hoặc bột, viên hình thoi (bao gồm việc nạp chất lỏng), dạng nhai, nhiều hạt và hạt nano, gel, dung dịch rắn, liposom, màng (bao gồm dạng bám dính vào niêm mạc), dạng trứng, dạng phun xịt và chế phẩm lỏng.

Chế phẩm lỏng bao gồm huyền phù, dung dịch, sirô và cồn ngọt. Các chế phẩm như vậy có thể được sử dụng làm các chất độn trong viên nang mềm hoặc cứng và thông thường bao gồm chất mang, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất tạo nhũ tương và/hoặc chất tạo huyền phù. Chế phẩm lỏng cũng có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên dạng rắn, ví dụ, từ gói nhỏ.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng liều phân ra nhanh, hòa tan nhanh như các dạng được mô tả trong Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 của Liang và Chen (2001), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Đối với dạng liều của viên nén, tùy thuộc vào liều, dược chất có thể được tạo ra từ 1% khối lượng đến 80% khối lượng dạng liều, thông thường hơn là nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 60% khối lượng dạng liều. Ngoài dược chất, viên nén thường chứa chất làm phân rã. Ví dụ về các chất làm phân rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmeloza natri, crospovidon, polyvinylpyrolidon, metyl xenluloza, xenluloza dạng vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl thấp, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và natri alginat. Nói chung, chất làm phân rã bao gồm từ 1% khối lượng đến 25% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 20% khối lượng dạng liều.

Chất kết dính thường được sử dụng để tham gia vào khả năng dính kết thành chế phẩm viên nén. Các chất kết dính thích hợp bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và tổng hợp, polyvinylpyrolidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza. Viên nén có thể còn chứa các chất pha loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat được phun khô, dạng khan và tương tự), manitol, xylitol, đextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza dạng vi tinh thể, tinh bột và canxi phosphat dihydrat hai bazơ.

Viên nén cũng có thể tuỳ ý bao gồm chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbở 80, và tá dược chảy như silic dioxit và bột talc. Khi có mặt, chất hoạt động

bề mặt thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 5% khối lượng viên nén, và tá dược chảy thường nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 1% khối lượng viên nén.

Viên nén còn thường chứa các chất làm trơn như magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của magie stearat với natri lauryl sulphat. Các chất làm trơn nói chung có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% khối lượng đến 10% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3% khối lượng viên nén.

Các thành phần thông thường khác bao gồm chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương, chất bảo quản và chất tạo mùi vị.

Viên nén làm ví dụ chứa lên tới khoảng 80% khối lượng dược chất, nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 90% khối lượng chất kết dính, nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 85% khối lượng chất pha loãng, nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 10% khối lượng chất làm phân rã, và khoảng từ 0,25% khối lượng đến 10% khối lượng chất làm trơn.

Hỗn hợp nén viên có thể được ép trực tiếp hoặc bởi trục quay để tạo ra viên nén. Hỗn hợp nén viên hoặc các phần của hỗn hợp này có thể be được tạo hạt ẩm, tạo hạt khô hoặc tạo hạt nóng chảy, làm đông đặc nóng chảy, hoặc được ép đùn theo cách khác trước khi tạo viên nén. Thành phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bao hoặc không được bao; hoặc được bao nang.

Quy trình bào chế viên nén được thảo luận chi tiết trong "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", của H. Lieberman và L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng được cải biến. Các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm dạng giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Các chế phẩm giải phóng cải biến thích hợp được mô tả trong patent Mỹ số 6,106,864. Chi tiết về các kỹ thuật giải phóng thích hợp khác như phân tán năng lượng cao và thẩm thấu và hạt bao có thể được tìm thấy trong Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Việc sử dụng gôm nhai để giải phóng có kiểm

soát được mô tả trong WO 00/35298. Nội dung của các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Dùng ngoài đường ruột

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan nội tạng. Các đường dùng ngoài đường ruột thích hợp bao gồm tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong vỏ, trong não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ và dưới da. Các thiết bị thích hợp để dùng ngoài đường ruột bao gồm bộ phận tiêm chứa kim tiêm (bao gồm kim tiêm rất nhỏ), bộ phân tiêm không chứa kim tiêm và kỹ thuật truyền.

Các chế phẩm dùng ngoài đường ruột thông thường là các dung dịch nước mà có thể chứa các tá dược như các muối, hydrat cacbon và chất đệm (tốt hơn là có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 9), nhưng, đối với một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế thích hợp hơn ở dạng dung dịch không chứa nước vô trùng hoặc ở dạng được làm khô cần dùng kết hợp với chất dẫn thuốc thích hợp như nước vô trùng, không chứa chất gây sốt.

Việc bào chế các chế phẩm dùng ngoài đường ruột trong các điều kiện vô trùng, ví dụ, bằng cách đông khô, có thể được thực hiện dễ dàng sử dụng bằng cách kỹ thuật bào chế dược phẩm tiêu chuẩn đã biết to người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Độ hòa tan của hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong việc bào chế dung dịch ngoài đường ruột có thể được tăng lên bằng cách sử dụng kỹ thuật bào chế thích hợp, như kết hợp chất làm tăng độ hòa tan.Chế phẩm để dùng ngoài đường ruột có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng cải biến. Các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm chế phẩm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng chất rắn, bán rắn, hoặc dạng lỏng lưu biến để dùng như dạng giải phóng cải biến tạo ra khoang cấy chứa hoạt chất. Ví dụ về các chế phẩm như vậy bao gồm các stent (ống đỡ) bao dược chất và các vi cầu PGLA.

Dùng khu trú

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng khu trú trên da hoặc niêm mạc, tức là trên da hoặc qua da. Các chế phẩm thông thường nhằm mục đích này bao gồm gel, hydrogel, nước thơm, dung dịch, kem bôi, thuốc mỡ, bột rắc khô, dạng sệt,

bột, màng, cao dán trên da, viên nhện, vật cấy ghép, dạng xốp, xơ, băng và vi nhũ tương. Liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang thông thường bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazơlin lỏng, vazơlin trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất tăng cường thẩm thấu có thể được đưa vào; xem, ví dụ, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 của Finnin và Morgan (October 1999). Các cách dùng khu trú khác bao gồm việc phân phối bằng cách điện di, điện chuyển ion, điện chuyển photon, siêu âm trị liệu và tiêm bằng kim tiêm rất nhỏ hoặc không có kim tiêm (*ví dụ,* Powderject™, Bioject™, v. v...) tiêm. Nội dung của các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm để dùng khu trú có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng cải biến. Các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm chế phẩm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Dùng bằng cách ngửi/qua mũi

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được dùng qua mũi hoặc bằng cách ngửi, thông thường ở dạng bột khô (riêng lẻ, ở dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp khô với lactoza, hoặc ở dạng hạt hợp phần trộn lẫn, ví dụ, được trộn với phospholipit, như phosphatidylcholin) từ máy xông bột khô hoặc ở dạng phun sol khí từ đồ chứa nén áp, bơm, phun xịt, máy phun (tốt hơn là máy phun bằng cách sử dụng điện-thủy động lực để tạo ra sương mù mịn), hoặc máy phun mù, có hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan. Để dùng qua mũi, bột có thể bao gồm chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin.

Đồ chứa nén áp, bơm, phun xịt, máy phun, hoặc máy phun mù chứa dung dịch hoặc huyền phù chứa (các) hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, etanol, nước etanol, hoặc chất bổ sung thích hợp để phân tán, hòa tan, hoặc giải phóng kéo dài hoạt chất, chất đẩy ở dạng dung môi và tùy ý chất hoạt động bề mặt, như sorbitan trioleat, axit oleic, hoặc axit oligolactic.

Trước khi sử dụng trong chế phẩm bột khô hoặc huyền phù, dược chất được tán vụn thành kích cỡ thích hợp để phân phối bằng cách ngửi (thông thường nhỏ hơn 5 micro). Thao tác này có thể được thực hiện bằng phương pháp nghiền thích hợp bất kỳ, như nghiền tia xoắn ốc, nghiền tia tầng sôi, xử lý dịch lỏng siêu đến hạt để tạo ra các hạt nano, làm đồng nhất ở áp suất cao, hoặc phun sấy.

Viên nang (được tạo ra, ví dụ, từ gelatin hoặc HPMC), gói vỉ và vỏ để dùng trong máy xông hoặc máy thổi có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của hợp chất theo sáng chế, nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất thay đổi tính năng như *l*-leuxin, manitol, hoặc magie stearat. Lactoza có thể là khan hoặc ở dạng monohydrat, tốt hơn là dạng nêu sau. Các tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

chế phẩm dung dịch thích hợp để dùng trong máy phun sử dụng điện-thủy động lực để tạo ra sương mù mịn có thể chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 1μg đến 20 mg theo sáng chế trên 1 thể tích thực và thể tích thực có thể thay đổi trong khoảng từ 1 μL đến 100 μL. Chế phẩm thông thường bao gồm hợp chất theo sáng chế, propylen glycol, nước vô trùng, etanol và natri clorua. Các dung môi khác mà có thể được sử dụng thay vì propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Các chất tạo hương thích hợp, như mentol và levomentol, hoặc chất làm ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri, có thể được bổ sung vào các chế phẩm theo sáng chế được dự định để dùng bằng cách ngửi/qua mũi.

Chế phẩm để dùng bằng cách ngửi/qua mũi có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng cải biến, ví dụ, poly(axit DL-lactic-coglycolic (PGLA). Các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm chế phẩm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Trong trường hợp của máy xông bột khô và dạng sol khí, đơn vị liều được xác định bằng van phân phối lượng định lượng. Đơn vị theo sáng chế thường được sắp xếp để dùng liều định lượng hoặc "lần phụt ra" chứa lượng mong muốn của hợp chất theo sáng chế. Tổng liều lượng hằng ngày có thể được dùng ở dạng đơn liều hoặc, phổ biến hơn, ở dạng liều chia nhỏ trong ngày.

Dùng qua trực tràng/trong âm đạo: Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua trực tràng hoặc âm đạo, ví dụ, ở dạng viên đạn, thuốc đặt phụ khoa, hoặc dụng cụ thụt. Bơ dừa là nền cho viên đạn truyền thống, nhưng các dạng biến đổi khác có thể được sử dụng nếu thích hợp. Chế phẩm để dùng qua trực tràng/âm đạo có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng cải biến. Các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm dạng giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Dùng cho mắt: Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp cho mắt hoặc tai, thông thường ở dạng thuốc nhỏ giọt chứa huyền phù được tán vụn hoặc dung dịch trong nước muối đẳng trương, được điều chỉnh độ pH, vô trùng. Các chế phẩm khác thích hợp để dùng cho mắt và tai bao gồm thuốc mỡ, vật cấy ghép dễ bị vi sinh vật phá hủy (*ví dụ,* gel, colagen xốp dễ hấp phụ) và không dễ bị vi sinh vật phá hủy (*ví dụ,* silic), viên nhện, hệ dùng cho thủy tinh thể và hệ dạng hạt hoặc túi, như niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, polyvinylalcohol, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gôm gelan, có thể được đưa vào cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các chế phẩm như vậy cũng có thể được phân phối bằng cách điện chuyển ion.

Chế phẩm để dùng cho mắt/tai có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng cải biến. Các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm chế phẩm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích, hoặc theo chương trình. Các kỹ thuật khác

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với tan phần tử đại phân tử, như xyclodextrin vàác dẫn xuất thích hợp c của chúng hoặc polyme chứa polyetylen glycol, để cải thiện độ hòa tan, tốc độ hòa tan, khả năng che giấu mùi vị, độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định của chúng để dùng trong đường bất kỳ trong số các đường dùng nêu trên.

Phức chất dược chất-xyclodextrin, ví dụ, được tìm thấy thường là hữu ích cho hầu hết các liều lượng và đường dùng. Cả các phức chất bao thể lẫn không bao thể có thể được sử dụng. Do các chất khác có thể trực tiếp tạo phức chất với dược chất, nên xyclodextrin có thể được sử dụng làm chất bổ trợ bổ sung, *tức là* chất mang, chất pha loãng, hoặc chất hòa tan. Hầu hết chúng thường được sử dụng nhằm các mục đích này là alpha-, beta- và gamma-xyclodextrin, Ví dụ về các chất này có thể được tìm thấy trong các Công bố đơn PCT số WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148, nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Liều lượng: Lượng của hoạt chất được dùng phụ thuộc vào đối tượng cần điều trị bệnh, mức độ trầm trọng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh, tốc độ dùng, cách sắp xếp hợp chất và thận trọng của bác sĩ kê đơn. Tuy nhiên, liều lượng hữu hiệu thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là khoảng 0,01 đến

khoảng 35 mg/kg/ngày, ở dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ. Đối với người nặng 70kg, lượng này có thể nằm trong khoảng từ 0,07 đến 7000 mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,7 đến 2500 mg/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều nằm dưới giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là lớn hơn mức mong muốn, trong khi đó trong các trường hợp khác liều lớn hơn vẫn có thể được sử dụng mà không gây ra tác dụng phụ có hại bất kỳ, với liều lớn hơn như vậy thường được chia thành một số liều nhỏ hơn để dùng trong ngày.

Các phần kit: Ở mức nhiều nhất có thể mong muốn dùng dạng kết hợp các hoạt chất, ví dụ, nhằm mục đích điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, nằm trong phạm vi của sáng chế là hai hoặc nhiều dược phẩm, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế, có thể được kết hợp thuận tiện ở dạng kit thích hợp để dùng đồng thời các dược phẩm. Do đó, kit theo sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế, và cách thức giữ riêng rẽ các dược phẩm này, như đồ chứa, chai riêng rẽ, hoặc gói lá kim loại chia liều. Ví dụ về kit này là vỉ gói tương tự dùng để gói viên nén, viên nang và dạng tương tự.

Kit theo sáng chế đặc biệt là thích hợp để dùng dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường ruột, để dùng các chế phẩm riêng rẽ ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các chế phẩm riêng rẽ so với chế phẩm khác. Để giúp cho việc tuân thủ dùng thuốc, kit thông thường bao gồm hướng dẫn sử dụng và có thể được cung cấp tờ ghi nhớ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Đối với một số bước được mô tả, nó có thể là cần thiết để bảo vệ các nhóm chức hoạt động tiềm năng mà không muốn cho phản ứng, và cuối cùng để phân cắt các nhóm bảo vệ này. Trong trường hợp như vậy, gốc bảo vệ tương hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Các phương pháp cụ thể để bảo vệ và khử bảo vệ như các phương pháp được mô tả bởi T.W. Greene (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) hoặc bởi P. J. Kocienski (*Protecting groups,* Georg Thieme Verlag, 1994), có thể được sử dụng.

Tất cả các phản ứng trong bản mô tả này và quy trình điều chế các nguyên liệu mới ban đầu sử dụng trong bản mô tả này là thông thường và các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp đối với khả năng của chúng hoặc chế phẩm cũng như các phương pháp tách các sản phẩm mong muốn là đã biết đối với người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực này cùng với việc viện dẫn tới các tài liệu nêu trên và Ví dụ và quy trình điều chế nêu trong bản mô tả này.

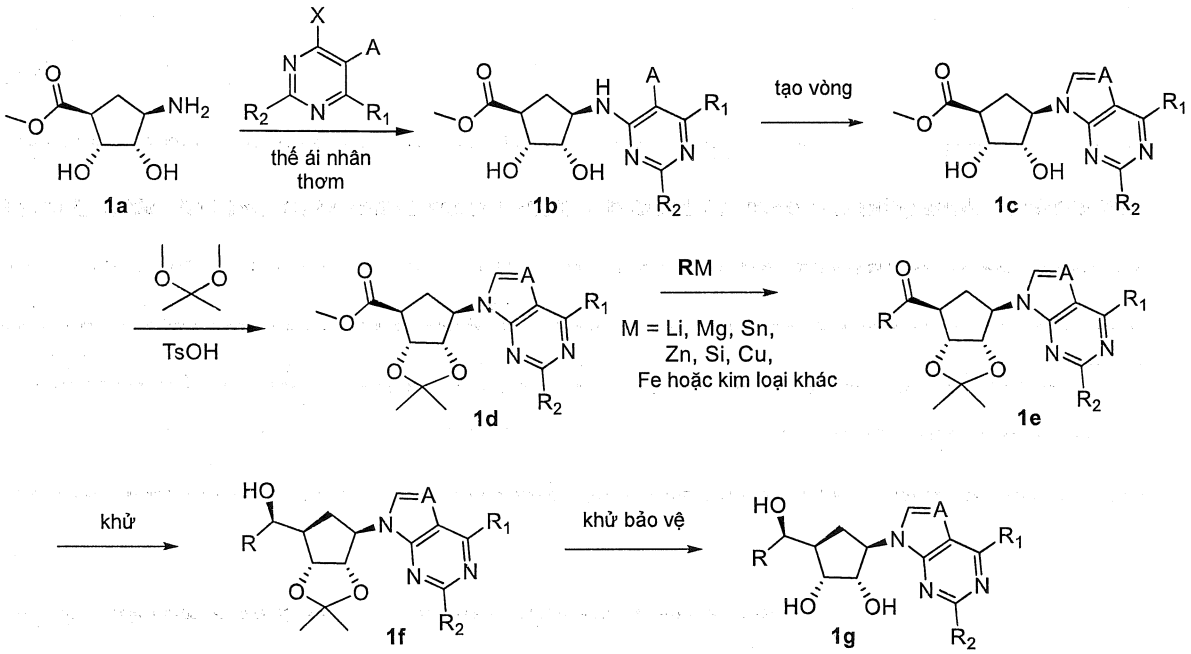
Các chữ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng ở đây:

Ac (axetyl); AcCl (axetyl clorua); AcOH hoặc HOAc (axit axetic); Ac_2O (axetic anhydrit); aq. (nước); Boc hoặc boc (*tert*-butoxycacbonyl); khoảng (khoảng hoặc xấp xỉ); $CDCl_3$ (cloform được đơtêri hóa); CH_2Cl_2 và/hoặc DCM (diclometan); DAST (Dietylaminosulfua triflorua); DCE (dicloetan); DEA (dietylamin); DIBAL hoặc DIBAL-H (diisobutylnhôm hyđrua); DIC (diisopropylcarbodiimit); DIPEA hoặc bazơ Hunig (*N,N*-diisopropyletylamin); DMA (dimetylaxetamit); DMF (dimethyl-formamit);DME (etylen glycol); DMP (Dess-Martin Periodinan); DMAP (4-dimetylaminpyridin); DMSO (dimetylsulfoxit); DMSO-d_6 (dimetylsulfoxit được đơtêri hóa); EDC hoặc EDCI (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit); Et (etyl); Et_3N hoặc TEA (trietylamin); EtOH (etanol); EtOAc (etyl axetat); Et_2O (dietyl ete); g hoặc gm (gam hoặc gam); HATU (2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat); HBTU (*o*-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflo-phosphat); HMPT (Tris(dimetylamin)phosphin); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); HOBT (1-hydroxy benzotriazol); h hoặc hr (các giờ hoặc giờ, nếu thích hợp); iBu (isobutyl); IPA (rượu *iso-propylic*); iPr (isopropyl); iPrOAc (isopropyl axetat); KHMDS (kali bis(trimetylsilyl)amit); KOAc (kali axetat); LCMS (sắc ký lỏng-Phổ khối); LiHMDS (lithi bis(trimetylsilyl)amit); Me (metyl); MeOH (metanol); MeOD (metanol được đơtêri hóa); MeCN (axetonitril); m hoặc min (phút hoặc phút, nếu thích hợp); mg (miligam hoặc các miligam); Ms (metylsulfonyl); MsCl (metansulfonyl clorua); N (thông thường); NBS (N-bromsucxinimit); NFSI (*N*-Flodibenzensulfonimit); NMR (cộng hưởng từ hạt nhân); nBu (n-butyl); nBuLi (n-butyl lithi); nPr (n-propyl); Pd/C (paladi trên cacbon); $Pd_2(dba)_3$ (*tris*(dibenzylidenaxeton)dipaladium(0)); Pd(dppf)Cl_2 ([1,1′-*bis*(diphenylphosphin)ferrocene]diclopaladi(II)); Ph (phenyl); PTSA hoặc pTSA (axit p-toluen sulfonic); Rt (thời gian lưu); rt (nhiệt độ trong phòng); RuCl(*p*-xymen)[(*R,R*)-Ts-DPEN] ([*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(Amino-κ*N*)-1,2-diphenyletyl]-4-metylbenzensulfon-amidato-κ*N*]clo[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metyl-4-(1-metyletyl)benzen]-ruteni); s hoặc sec (giây hoặc các giây, nếu thích hợp); Selectflo (*N*-Clometyl-*N*′-flotrietylendiamoni bis(tetrafloborat)); SEM (2-trimetylsilyletoxymetoxy); SFC (sắc ký lỏng siêu đến hạn); Si-Thiol (silic oxit 1-propanthiol); T3P (propylphosphonic

anhydrit); TBAF (tetrabutyl amoni florua); TBDMSCl (t-butyl-dimetylsilyl clorua); TBME hoặc MTBE (*tert*-butyl metyl ete); *t*-BuOH (2-metyl-2-propanol, *tert*-butanol hoặc rượu *tert*-butylic); TDA-1 (Tris[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amin hoặc Tris(3,6-dioxaheptyl)amin); TEA, NEt_3 hoặc Et_3N (trietylamin); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); THP (tetrahydropyran); TLC (phương pháp sắc ký bản mỏng); TMS (trimetylsilyl); TMSCl (trimetylsilyl clorua); $TMSCF_3$ (Trimetyl(triflometyl)silan); Tos hoặc tosyl (4-toluenulfonyl); TOSMIC (*p*-Toluenulfonylmetyl isoxyanua); UV (tia cực tím).

Sơ đồ tổng hợp chung đối với các hợp chất carbonucleosit

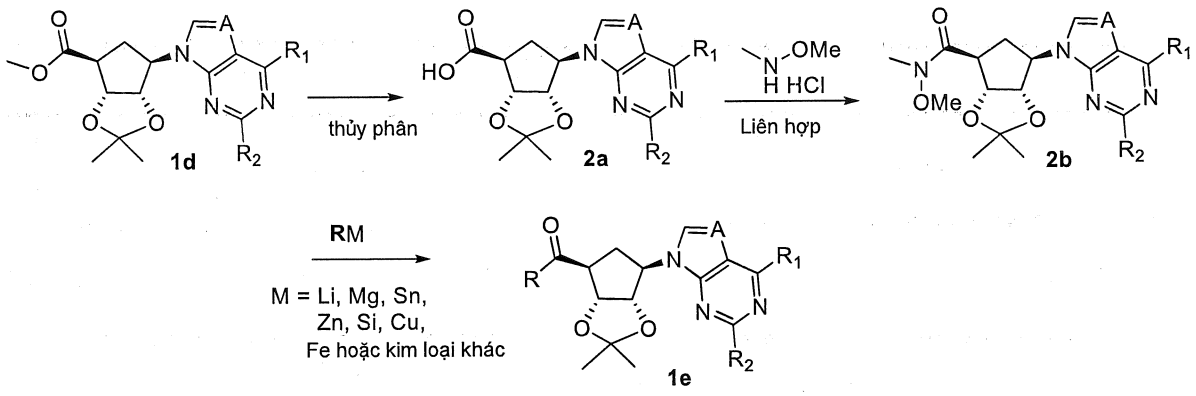
Sơ đồ 1:



Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 1**, hợp chất như **1a** có thể được mua hoặc được tổng hợp (*Chem. Rev.*, 2012, 112 (8), pp 4642–4686). Thông thường, metyl (1S,2R,3S,4R)-4-amino-2,3-dihydroxyxyclopentan-1-carboxylat có thể phản ứng với pyrimidin được chức hóa thích hợp hoặc dị vòng khác để tạo ra các hợp chất như **1b**. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách thế ái nhân thơm tiêu chuẩn bằng cách sử dụng các điều kiện như diisopropyletylamin hoặc trimetylamin trong DMSO, DMA hoặc DMF hoặc các điều kiện sử dụng xesi florua trong DMSO. Điều kiện phản ứng khác có thể bao gồm phản ứng liên hợp kim loại như liên hợp paladi. Quy trình tạo vòng các hợp chất như **1b** thành các hợp chất như **1c** có thể xảy ra trong nhiều điều kiện bao gồm ngưng tụ hoặc liên hợp kim loại tùy thuộc vào loại nguyên tử A. Sự bảo vệ diol để

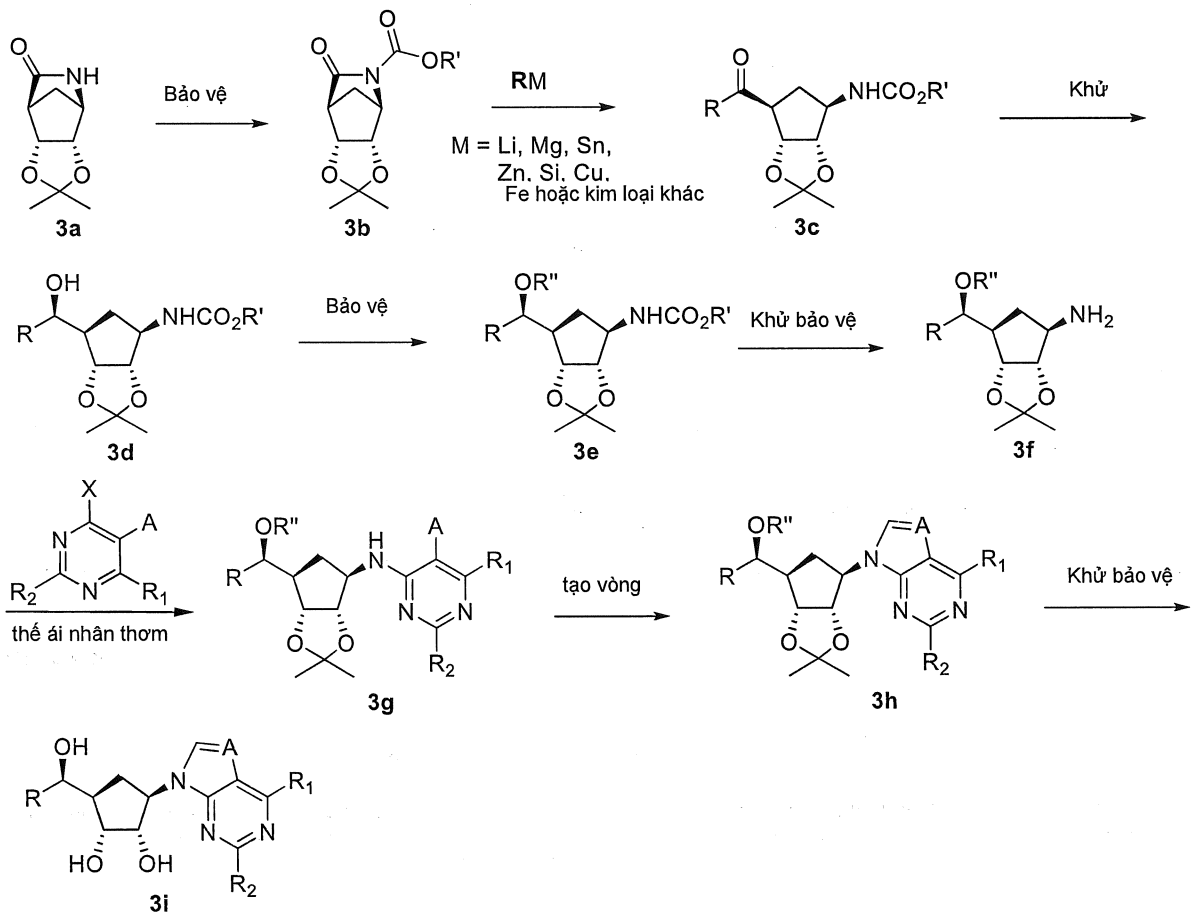
tạo ra **1d** có thể được thực hiện bằng cách sử dụng axeton hoặc 2,2-dimetoxypropan trong axit nhẹ. Các este như **1d** được chuyển hóa thành alkyl và aryl keton như **1e** bằng cách sử dụng các chất phản ứng kim loại alkyl và aryl như alkyl và aryl Grignards (M= Mg), các chất phản ứng alkyl và aryl lithi, alkyl và aryl cuprat, alkyl và aryl zincat cũng như chất phản ứng kim loại hữu cơ khác. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi ete như THF, MeTHF, dioxan hoặc dung môi tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 60°C. Alkyl và aryl keton như **1e** có thể được chuyển hoá thành rượu bậc hai như **1f** bằng cách sử dụng các chất phản ứng khử như NaBH4, LiBH4, LiAlH4, DIBAL và chất khác.Thông thường, các phản ứng này có thể được thực hiện trong nhiều dung môi như DCM, THF, MeOH, EtOH hoặc các chất khác ở các nhiệt độ khác nhau. Alkyl và aryl keton như **1e** có thể ưu tiên được chuyển hóa thành rượu bậc hai đồng phân không đối quang được làm giàu như **1f** sử dụng các điều kiện khử không đối xứng như RuCl(*p*-xymen)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] và natri format (*J. Org. Chem,* 2014, *79*, 3238-3243). Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi EtOAc và được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, các hợp chất như **1f** có thể được khử bảo vệ để thu được các hợp chất triol như **1g** bằng cách cho phản ứng với axit như TFA hoặc HCl loãng. Thông thường. Các phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của nước ở 0°C hoặc rt. Các hợp chất ở mỗi bước có thể được tinh chế bằng kỹ thuật tiêu chuẩn như sắc ký cột, kết tinh, HPLC pha đảo hoặc SFC. Nếu cần, việc tách các chất đồng phân không đối quang **1f** hoặc **1g** có thể được thực hiện trong các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này như SFC không đối xứng hoặc HPLC để thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Sơ đồ 2:



Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 2**, các hợp chất như **1d** có thể được thủy phân với bazơ để tạo ra axit **2a**. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng một số nguồn hydroxit như lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc khác. Các hợp chất tương tự với axit carboxylic **2a** được chuyển hóa thành các hợp chất như amit Weinreb **2b** bằng cách phản ứng với N,O-dimetylhydroxylamin HCl và các chất phản ứng liên hợp amit tiêu chuẩn như HOBT và EDCI, T3P hoặc HATU với bazơ như DIPEA hoặc TEA. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong các dung môi như DMF hoặc THF và được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 oC đến 60 oC. Weinreb các amit như **2b** được chuyển hóa thành alkyl và aryl keton như **1e** bằng cách sử dụng các chất phản ứng kim loại alkyl và aryl như alkyl và aryl Grignards (M= Mg), alkyl và các chất phản ứng aryl lithi, alkyl và aryl cuprat, alkyl và aryl zincat cũng như chất phản ứng kim loại hữu cơ khác. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi ete như THF, MeTHF, dioxan hoặc dung môi tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 60°C.

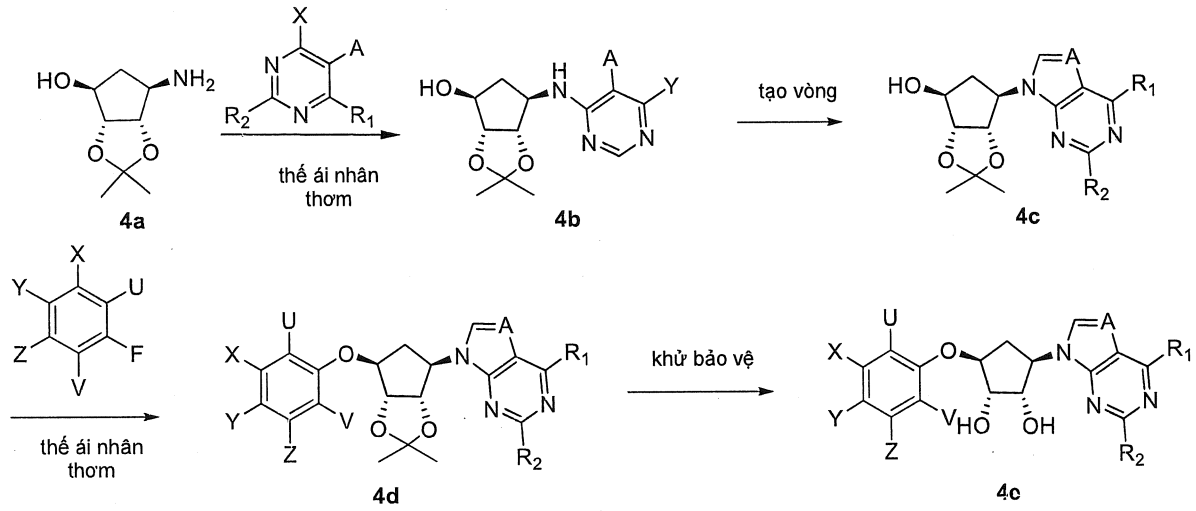
Sơ đồ 3:



Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 3**, hợp chất như **3a** [(3aS,4R,7S,7aR)-2,2-dimetyltetrahydro-4,7-metano[1,3]dioxolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on] có thể được mua hoặc được tổng hợp (*Chem. Rev.*, 2012, 112 (8), 4642–4686) và có thể được bảo vệ ở dạng carbamat bằng cách sử dụng các chất phản ứng như Boc anhydrit hoặc benzoyl clorua thu được lactam như **3b**. Các lactam được hoạt hóa này (**3b**) được chuyển hóa thành alkyl và aryl keton như **3c** bằng cách sử dụng các chất phản ứng kim loại alkyl và aryl như alkyl và aryl Grignards (M= Mg), các chất phản ứng alkyl và aryl lithi, alkyl và aryl cuprat, alkyl và aryl zincat cũng như chất phản ứng kim loại hữu cơ khác. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi ete như THF, MeTHF, dioxan hoặc dung môi tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 60°C. Alkyl và aryl keton như **3c** có thể được chuyển hoá thành rượu bậc hai như **3d** bằng cách sử dụng các chất phản ứng khử như NaBH4, LiBH4, LiAlH4, DIBAL và các chất khác. Thông thường, các phản ứng này có thể được thực hiện trong nhiều dung môi như DCM, THF, MeOH, EtOH hoặc các chất khác ở các nhiệt độ khác nhau. Alkyl và aryl keton như **3c**

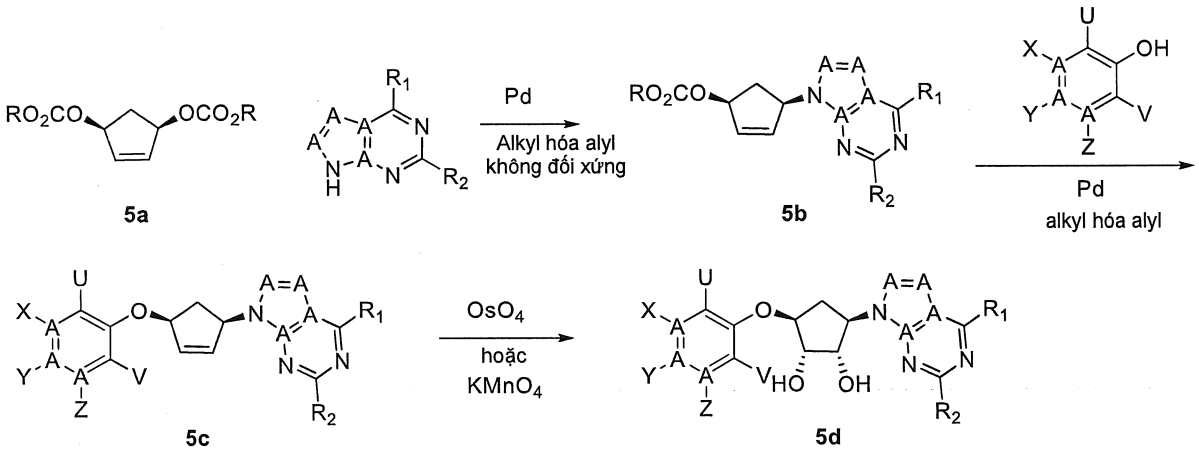
có thể ưu tiên được chuyển hóa thành rượu bậc hai đồng phân không đối quang được làm giàu như **3d** bằng cách sử dụng các điều kiện khử không đối xứng như RuCl(*p*-xymen)[(*S*,*S*)-Ts-DPEN] và natri format (*J. Org. Chem,* 2014, *79*, 3238-3243). Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi EtOAc và được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Rượu bậc hai thu được như **3d** có thể được bảo vệ bằng nhiều chất phản ứng mà cung cấp các phương pháp khử bảo vệ ortho cho carbamat đã được thiết lập trước đó trong con đường này. Các chất phản ứng này bao gồm TMSCl, TESCl, TBDMSCl, TIPSCl, cũng như các chất khác. Các hợp chất như **3e** có thể được khử bảo vệ để tạo ra các hợp chất như **3f** thông qua nhiều phương pháp tùy thuộc vào cách carbamat được thiết lập như thế nào. Ví dụ bao gồm sử dụng dung dịch axit trifloaxetic loãng trong trường hợp Boc carbamat hoặc thủy phân bằng chất xúc tác Pd và khí hydro trong trường hợp benzoyl carbamat. Các hợp chất như **3f** có thể phản ứng với dị vòng được thế thích hợp trong quá trình thế ái nhân thơm để tạo ra các hợp chất như **3g**. Các phản ứng này thường được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ hữu cơ như diisopropyletylamin hoặc trimetylamin trong DMSO, DMA hoặc DMF hoặc các điều kiện sử dụng xesi florua trong DMSO. Điều kiện phản ứng khác có thể bao gồm phản ứng liên hợp kim loại như liên hợp paladi. Quy trình tạo vòng các hợp chất như **3g** thành các hợp chất như **3h** có thể xảy ra trong nhiều điều kiện bao gồm ngưng tụ hoặc liên hợp kim loại tùy thuộc vào loại nguyên tử A. Cuối cùng, các hợp chất như **3h** có thể được khử bảo vệ để thu được các hợp chất triol như **3i** bằng cách cho phản ứng với axit như TFA hoặc HCl loãng. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của nước ở 0°C hoặc rt. Các hợp chất ở mỗi bước có thể được tinh chế bằng kỹ thuật tiêu chuẩn như sắc ký cột, kết tinh, HPLC pha đảo hoặc SFC. Nếu cần, việc tách các chất đồng phân không đối quang **3d** hoặc hợp chất sau bất kỳ có thể được thực hiện trong các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này như SFC không đối xứng hoặc HPLC để thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Sơ đồ 4:



Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 4**, hợp chất như **4a** [(3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol] có thể được mua hoặc được tổng hợp [*J. Perkin Trans. I*, 1985, 1437; *Tetrahedron Letters*, 2000, (41) 9537-9530]. Các hợp chất như **4a** có thể được thế ái nhân thơm bằng dị vòng được thế thích hợp để tạo ra các hợp chất như **4b**. Quy trình tạo vòng các hợp chất như **4b** to các hợp chất như **4c** có thể xảy ra trong nhiều điều kiện bao gồm ngưng tụ hoặc liên hợp kim loại tùy thuộc vào loại nguyên tử A. Các hợp chất như **4c** có thể được thế ái nhân thơm bằng flobenzen được thế thích hợp để tạo ra phenol các ete như **4d**. Cuối cùng, các hợp chất như **4d** có thể được khử bảo vệ để thu được các hợp chất diol như **4e** bằng cách cho phản ứng với axit như TFA hoặc HCl loãng. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của nước ở 0°C hoặc rt. Các hợp chất ở mỗi bước có thể được tinh chế bằng kỹ thuật tiêu chuẩn như sắc ký cột, kết tinh, HPLC pha đảo hoặc SFC. Nếu cần, việc tách các chất đồng phân không đối quang **4a** hoặc hợp chất sau bất kỳ có thể được thực hiện trong các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này như SFC không đối xứng hoặc HPLC để thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

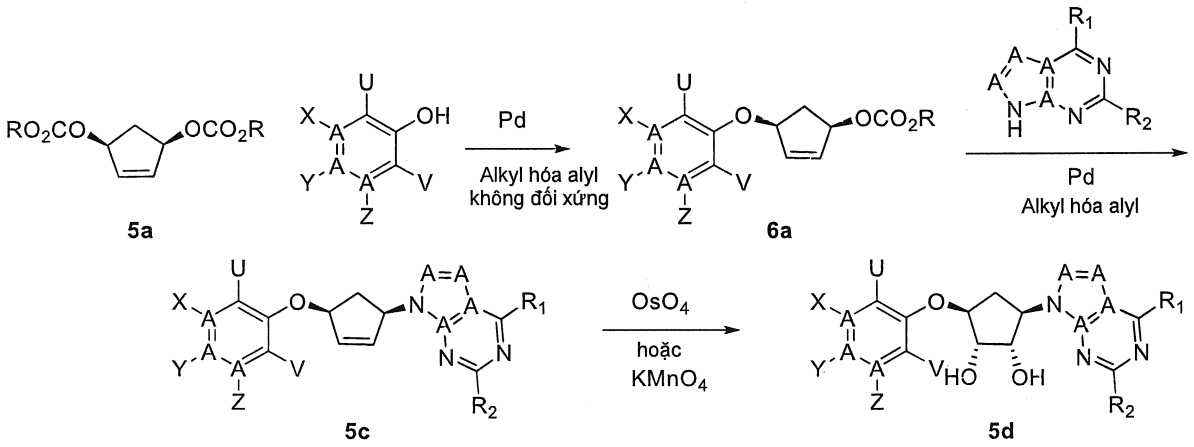
Sơ đồ 5:



5a 5b 5c 5d

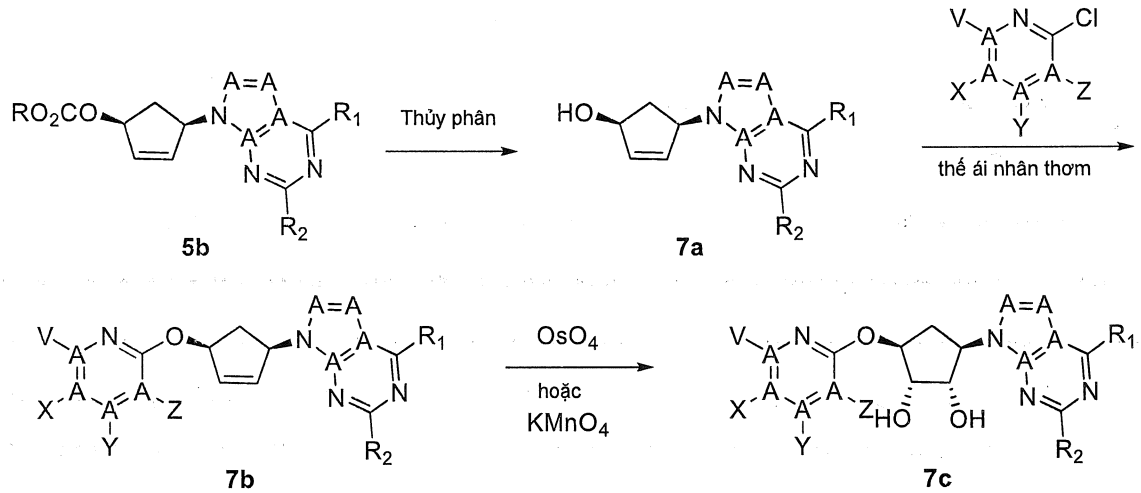
Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 5**, các hợp chất như **5a** có thể được mua hoặc được tổng hợp (*Chemical Science*, 2010, 1, p427; *Journal of the American Chemical Society*, 2000, *122*, p5947; *Organic Letters*, 2012, *14*(**9**), p2254). Các hợp chất như **5a** có thể được alkyl hóa alyl không đối xứng bằng dị vòng được thế thích hợp bằng cách sử dụng nhiều chất xúc tác paladi và các phối tử không đối xứng để tạo ra các hợp chất như **5b**. Các hợp chất như **5b** có thể được alkyl hóa alyl bằng các phenol hoặc dị vòng hydroxy được thế thích hợp sử dụng nhiều chất xúc tác paladi và các phối tử để tạo ra các hợp chất như **5c**. Các hợp chất như **5c** có thể được dihydroxyl hóa để tạo ra các diol như **5d** bằng cách sử dụng các chất phản ứng như osmi tertroxit hoặc kali permanganat. Các hợp chất ở mỗi bước có thể được tinh chế bằng kỹ thuật tiêu chuẩn như sắc ký cột, kết tinh, HPLC pha đảo hoặc SFC. Nếu cần, việc tách các chất đồng phân không đối quang **5d** có thể được thực hiện trong các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này như SFC không đối xứng hoặc HPLC để thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Sơ đồ 6:



Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 6**, các hợp chất như **5a** có thể được alkyl hóa alyl không đối xứng bằng các phenol hoặc dị vòng hydroxy được thế thích hợp sử dụng nhiều chất xúc tác paladi và các phối tử không đối xứng để tạo ra các hợp chất như **6a**. Các hợp chất như **6a** có thể được alkyl hóa alyl bằng dị vòng được thế thích hợp bằng cách sử dụng nhiều chất xúc tác paladi và các phối tử để tạo ra các hợp chất như **5c**. Các hợp chất như **5c** có thể được dihydroxyl hóa để tạo ra các diol như **5d** sử dụng các chất phản ứng như osmi tertroxit hoặc kali permanganat.

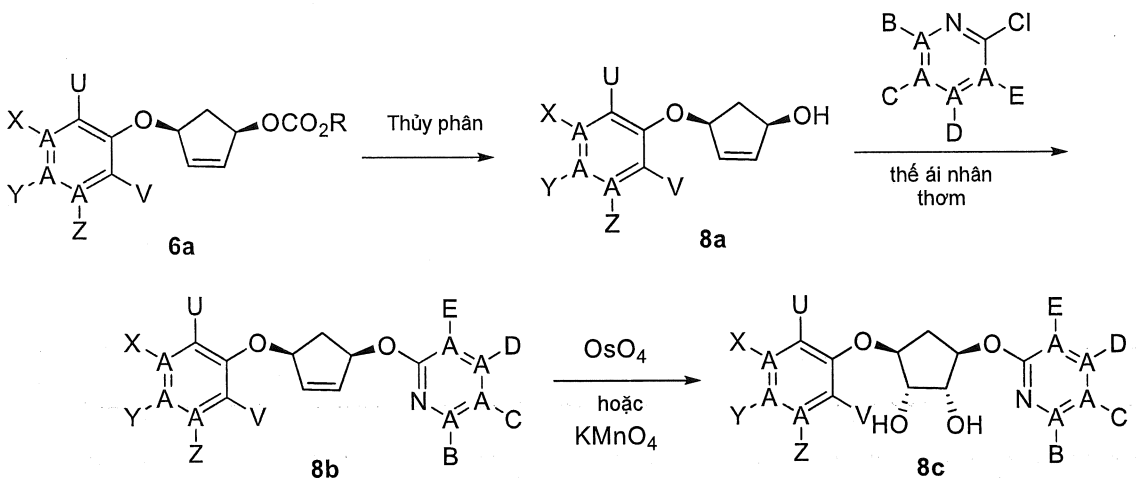
Sơ đồ 7:



Như được lấy làm ví dụ trong **Sơ đồ 7**, các hợp chất như **5b** có thể được thủy phân thành các hợp chất như **7a** bằng cách sử dụng một số nguồn hydroxit như lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc khác. Các hợp chất như **7a** có thể được thế ái nhân thơm bằng dị vòng được thế thích hợp để tạo ra các hợp chất như **7b**. Các hợp chất như **7b** có thể được dihydroxyl hóa để tạo ra các diol như **7c** bằng cách sử dụng các chất phản ứng

như osmi tertroxit hoặc kali permanganat. Các hợp chất ở mỗi bước có thể được tinh chế bằng kỹ thuật tiêu chuẩn như sắc ký cột, kết tinh, HPLC pha đảo hoặc SFC. Nếu cần, việc tách các chất đồng phân không đối quang **7c** có thể được thực hiện trong các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này như SFC không đối xứng hoặc HPLC để thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Sơ đồ 8:

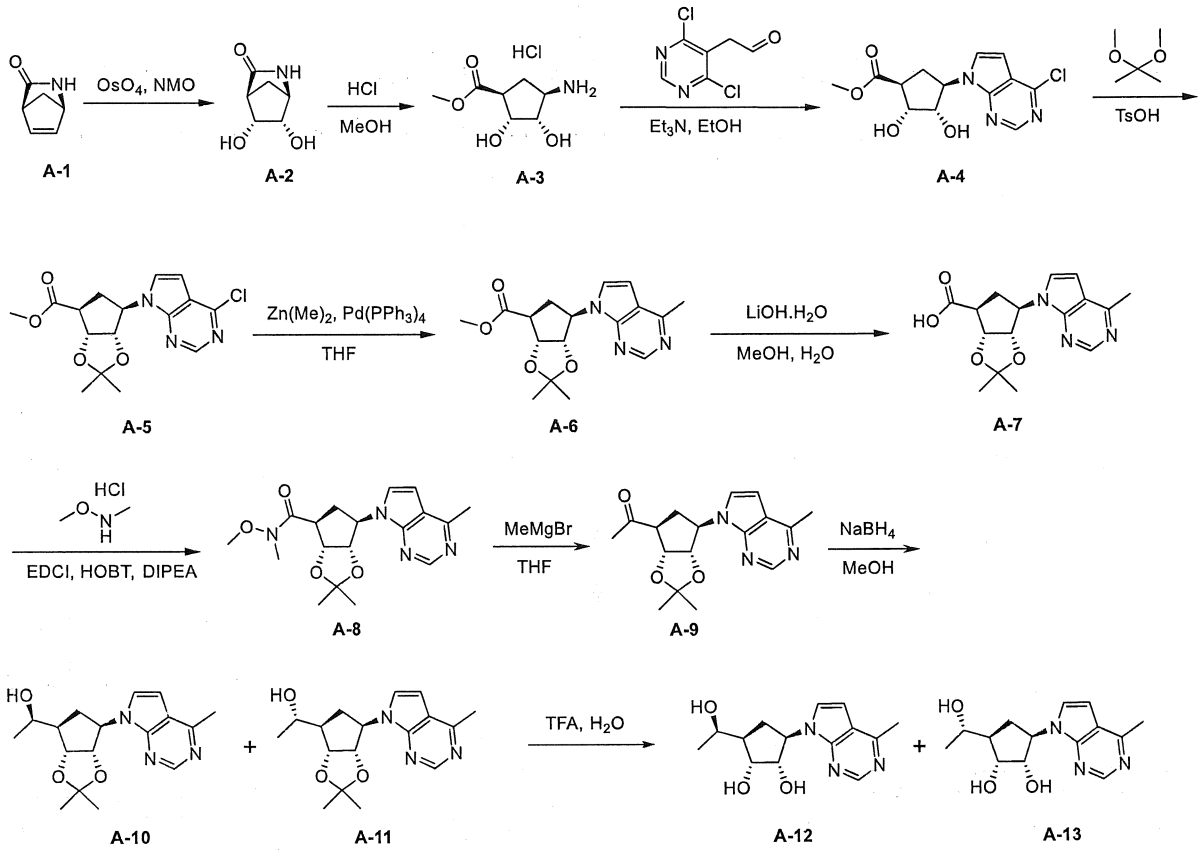


Như được lấy làm ví dụ trong Sơ đồ 8; các hợp chất như **6a** có thể được thủy phân thành các hợp chất như **8a** sử dụng một số nguồn hydroxit như lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc khác. Các hợp chất như **8a** có thể được thế ái nhân thơm bằng dị vòng được thế thích hợp để tạo ra các hợp chất như **8b**. Các hợp chất như **8b** có thể được dihydroxyl hóa để tạo ra các diol như **8c** sử dụng các chất phản ứng như osmi tertroxit hoặc kali permanganat. Các hợp chất ở mỗi bước có thể được tinh chế bằng kỹ thuật tiêu chuẩn như sắc ký cột, kết tinh, HPLC pha đảo hoặc SFC. Nếu cần, việc tách các chất đồng phân không đối quang **8c** có thể được thực hiện trong các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này như SFC không đối xứng hoặc HPLC để thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Ví dụ 1 (Sơ đồ A): Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-1-hydroxyetyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolc[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (A-12)

Ví dụ 2 (Sơ đồ A): Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-1-hydroxyetyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (A-13)

Sơ đồ A



Bước 1: Tổng hợp (1R,4S,5R,6S)-5,6-dihydroxy-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (A-2)

Hỗn hợp hai pha màu vàng sáng chứa (1R,4S)-2-azabixyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on **A-1** (*Chemical Reviews*, 2012, 112 (8), pp 4642–4686) (100 g, 916mmol) và NMO (118 g, 1,01 mol) trong isoamyl alchol (500mL) và nước (500mL) được bổ sung 2,5% OsO_4 trong t-BuOH (1,5 g, 5,9mmol, 76mL) ở nhiệt độ trong phòng (15°C). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 2 h. Hỗn hợp này được làm lạnh đến rt (15°C). $NaHSO_3$ (12 g) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 45 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được dạng thô (150 g) ở dạng chất rắn màu tối mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng MeOH trong DCM = 10% để thu được **A-2** (90 g, 69%) ở dạng chất rắn màu hồng sáng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 (br. s., 1H), 5,00 (dd, J=21,3, 22,6 Hz, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,93 - 1,67 (m, 2H)

Bước 2: Tổng hợp metyl (1S,2R,3S,4R)-4-amino-2,3-dihydroxyxyclopentan-1-carboxylat-HCl (A-3)

Hợp chất **A-2** (33 g, 231mmol) được bổ sung vào HCl 4N trong MeOH (500mL) ở nhiệt độ trong phòng (15°C). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 20 h. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần lắng cặn được tạo huyền phù trong DCM và được lọc. Chất rắn được rửa bằng DCM và được làm khô trong chân không để thu được **A-3** (45 g, 92%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 176; ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 4,27 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,04 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (q, J=8,4 Hz, 1H), 2,97 (dt, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 2,49 (td, J=8,5, 13,8 Hz, 1H), 1,83 (td, J=9,2, 13,7 Hz, 1H)

Bước 3: Tổng hợp metyl (1S,2R,3S,4R)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentan-1-carboxylat (A-4)

Huyền phù trắn chứa hợp chất **A-3** (42 g, 200mmol) và 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)axetaldehyt (40 g, 209mmol) trong EtOH (400mL) được bổ sung Et_3N (40,4 g, 400mmol). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp này được cô trong chân không đến 100mL. Phần lắng cặn được rót vào NH_4Cl aq (500mL) và được chiết bằng EtOAc (200mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **A-4** (60 g, >99%) ở dạng gôm màu đỏ mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 312

Bước 4: Tổng hợp metyl (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolc[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxylat (A-5)

Dung dịch chứa hợp chất thô **A-4** (60 g, 192mmol) trong 2,2-dimetoxypropan (300mL) và axeton (300mL) được bổ sung $TsOH.H_2O$ (40 g, 212mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ (1000mL) và được chiết bằng EtOAc (500mL). Phần chiết được rửa bằng nước muối, được cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô mà được tinh

chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ nằm trong khoảng từ 0-100% để thu được **A-5** (42 g, 62%) ở dạng gôm màu vàng mà được hóa rắn khi để yên. LCMS [M+1] 352; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,29 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,15 - 5,04 (m, 2H), 5,03 - 4,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (ddd, J=5,3, 7,6, 10,7 Hz, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

Bước 5: Tổng hợp metyl (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxylat (A-6)

Dung dịch chứa **A-5** (15 g, 42,6mmol) trong THF khô (125mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (1,97 g, 1,71mmol). Dung dịch màu vàng thu được được bổ sung 1M dung dịch $Zn(Me)_2$ (171mL, 171mmol). Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 bốn lần. Dung dịch màu vàng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ mà được chuyển thành dung dịch màu tối. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước NH_4Cl lạnh (200mL) một cách cẩn thận và được chiết bằng EtOAc (200mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô (18 g) ở dạng gôm màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 100% để thu được **A-6** (13,5 g, 96%) ở dạng gôm màu vàng. $[\alpha]^{20}_D$ -21,57° (c= 8,4 mg/mL, metanol). LCMS [M+1] 332; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,74 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,23 (s, 3H)

Bước 6: Tổng hợp axit (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxylic (A-7)

Hỗn hợp chứa **A-6** (13 g, 33mmol) và LiOH (2,8 g, 66,7mmol) trong THF (100mL)/H_2O (100mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 4 h. TLC (DCM/MeOH=10/1) chỉ ra rằng hầu hết SM được tiêu thụ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50mL) và được rửa bằng EtOAc (100mL x 2). Lớp nước được bổ sung H_3PO_4 (3,6 g, 37mmol) và được chiết bằng EtOAc/THF (50mL/50mL x 5). Phần chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **A-7** (8,9 g, 84%)

ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 318; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,26 (br. s, 1H), 6,59 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,25 (t, J=5,3 Hz, 1H), 5,14 - 4,98 (m, 2H), 3,18 (ddd, J=4,8, 7,8, 10,0 Hz, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

Bước 7: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-N-metoxy-N,2,2-trimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxamit (A-8)

Huyền phù chứa **A-7** thô (7 g , 22,1mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin-HCl (4,30 g, 44,1mmol) trong THF (140mL) được bổ sung DIPEA (11,4 g, 88,2mmol) và 50% T3P (28,1 g, 25,8mL, 44,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng (15 °C). Dung dịch màu đỏ thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 20 h. LCMS thể hiện pic chính là hợp chất mong muốn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước NH_4Cl, nước $NaHCO_3$, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **A-8** (7,3 g, 91,8%) ở dạng gôm màu vàng. $[\alpha]^{20}_D$ +27,30° (c= 2,82 mg/mL, metanol); LCMS [M+1] 361; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,31 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 4,91 (dd, J=5,6, 7,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

Bước 8: Tổng hợp 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)etan-1-on (A-9)

Dung dịch màu vàng sáng **A-8** (130 mg, 0,361mmol) trong THF (5,39mL) được bổ sung MeMgBr (dung dịch 3,0M trong dietyl ete, 0,144mL, 0,433mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 40 phút. Hỗn hợp này được làm nguội bằng nước NH_4Cl (40mL) trong bể đá và được chiết bằng EtOAc (30mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **A-9** (110 mg, 97%) ở dạng dầu màu vàng và được sử dụng nguyên ở bước tiếp theo.

Bước 9: Tổng hợp (R)-1-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)etan-1-ol (A-10) và (S)-1-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)etan-1-ol (A-11)

Dung dịch màu vàng **A-9** (110 mg, 0,349mmol) trong MeOH khô (6mL) được bổ sung $NaBH_4$ (26 mg, 0,698mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 60 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng (150 mg) mà được tách ra bởi SFC không đối xứng để tạo ra **A-10** (62 mg, 56%) và **A-11** (61 mg, 55%) và được sử dụng nguyên.

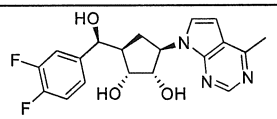
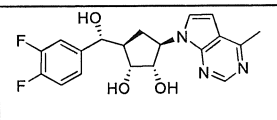
Bước 10: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-1-hydroxyetyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (A-12) và (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-1-hydroxyetyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (A-13)

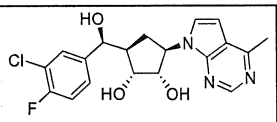
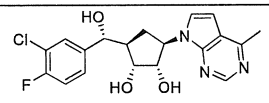
Huyền phù màu vàng chứa **A-10** (74 mg, 0,02mmol) trong H_2O (1mL) được bổ sung TFA (1mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 2 h. Dung dịch nước bão hòa K_2CO_3 (10mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này (0°C) cho đến khi độ pH = 7-8. Tiến hành tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất **A-12** (34 mg, 53%). LCMS [M+1] 278; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,12 - 5,00 (m, 1H), 4,37 (dd, J=5,8, 9,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=2,9, 5,6 Hz, 1H), 3,81 (quin, J=6,2 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (td, J=8,3, 12,7 Hz, 1H), 2,07 (ddt, J=2,8, 5,9, 9,0 Hz, 1H), 1,84 (ddd, J=9,3, 10,9, 12,7 Hz, 1H), 1,26 (d, J=6,3 Hz, 3H)

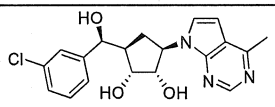
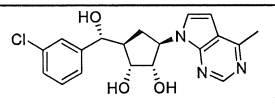
Huyền phù màu vàng chứa **A-11** (74 mg, 0,23mmol) trong H_2O (1,5mL) được bổ sung TFA (1,5mL) từng giọt ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 2h, sau đó được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng 20% K_2CO_3. Pha nước được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra **A-13** (45 mg, 70%). LCMS [M+1] 278; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 7,61 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 6,72 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 5,03 - 5,12 (m, 1 H) , 3,92 - 4,30 (dd, J=8,60, 5,95 Hz, 1

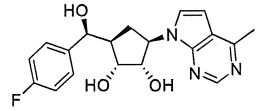
H), 3,92 - 4,03 (m, 2 H) , 2,70 (s, 3 H), 2,28 (dt, J=12,57, 8,27 Hz, 1 H), 2,06 (tt, J=8,71, 4,30 Hz, 1 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 1,22 (d, J=6,62 Hz, 3 H)

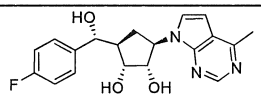
Các hợp chất ví dụ 3-16 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự trên Sơ đồ A sử dụng chất phản ứng Grignard thích hợp đối với bước 8.

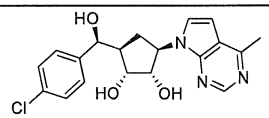
Ví dụ 3: 3,4-Diflophenyl magie bromua		375,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl) (hydroxyl)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 7,65 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H) 6,70 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,69 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,93 - 5,02 (m, 1 H) 4,80 (br. s., 1 H) 4,51 - 4,64 (m, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 3,94 (d, J=4,18 Hz, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 2,00 (dt, J=12,93, 8,72 Hz, 1 H) 1,60 (ddd, J=12,87, 10,78, 8,25 Hz, 1 H)
Ví dụ 4: 3,4-Diflophenyl magie bromua		375,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 7,68 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 6,73 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,68 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 1 H) 4,86 (br. s., 1 H) 4,80 (br. s., 1 H) 4,67 (br. s., 1 H) 4,23 (dd, J=8,14, 5,72 Hz, 1 H) 3,85 - 3,94 (m, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 2,23 (tt, J=8,72, 4,37 Hz, 1

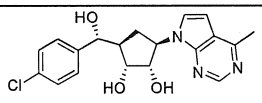
			H) 1,85 (dt, J=12,98, 8,36 Hz, 1 H) 1,78 (dt, J=12,87, 9,74 Hz, 1 H)
Ví dụ 5: 3-clo-4-flophenyl magie bromua		391,80 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3-clo-4-flophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,60 (s, 1 H) 7,64 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=7,26, 1,76 Hz, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 6,69 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,70 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,93 - 5,02 (m, 1 H) 4,80 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 4,58 - 4,62 (m, 1 H) 4,57 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 4,28 (dt, J=9,57, 6,00 Hz, 1 H) 3,94 (br. s., 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,22 - 2,28 (m, 1 H) 2,00 (dt, J=12,98, 8,80 Hz, 1 H) 1,60 (ddd, J=12,87, 10,78, 8,25 Hz, 1 H)
Ví dụ 6: 3-clo-4-flophenyl magie bromua		391,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3-clo-4-flophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,60 (s, 1 H) 7,66 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 6,71 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,68 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 1 H) 4,86 (br. s., 1 H) 4,80 (t, J=4,51 Hz, 1 H) 4,66 (br. s., 1 H) 4,23 (br. s., 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,19 - 2,27 (m, 1 H) 1,86 (dt, J=12,82, 8,45 Hz, 1 H) 1,78 (dt, J=12,87, 9,74 Hz, 1 H)

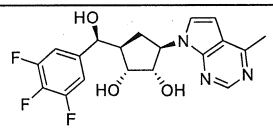
Ví dụ 7: 3-clophenyl magie bromua		373,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3-clophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,53 - 8,63 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 6,66 - 6,73 (m, 1 H) 5,66 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,93 - 5,03 (m, 1 H) 4,79 (d, J=6,60 Hz, 1 H) 4,57 - 4,62 (m, 1 H) 4,55 (br. s., 1 H) 4,30 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 3,95 (br. s., 1 H) 2,58 - 2,67 (m, 3 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 1,55 - 1,67 (m, 1 H)
Ví dụ 8: 3-clophenyl magie bromua		373,80 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3-clophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,60 (s, 1 H) 7,67 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,29 - 7,32 (m, 1 H) 7,27 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,65 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 1 H) 4,85 (br. s., 1 H) 4,81 (t, J=4,40 Hz, 1 H) 4,67 (br. s., 1 H) 4,24 (br. s., 1 H) 3,91 (br. s., 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,24 (dt, J=8,47, 4,35 Hz, 1 H) 1,81 - 1,88 (m, 1 H) 1,75 - 1,81 (m, 1 H)

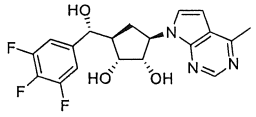
Ví dụ 9: 3-flophenyl		357,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(4-flophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-

magie bromua			pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,60 (s, 1 H) 7,62 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,50, 5,81 Hz, 2 H) 7,13 (t, J=8,93 Hz, 2 H) 6,68 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 5,51 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,91 - 5,05 (m, 1 H) 4,76 (d, J=6,97 Hz, 1 H) 4,59 (dd, J=6,79, 4,71 Hz, 1 H) 4,53 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 4,32 (dt, J=9,60, 6,08 Hz, 1 H) 3,99 (br. s., 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,26 (q, J=7,34 Hz, 1 H) 1,96 (dt, J=12,72, 8,80 Hz, 1 H) 1,49 - 1,64 (m, 1 H)
Ví dụ 10: 3-flophenyl magie bromua		357,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(4-flophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 7,65 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=6,60 Hz, 2 H) 7,11 (t, J=8,36 Hz, 2 H) 6,73 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 5,70 (br. s., 1 H) 4,93 (q, J=9,02 Hz, 2 H) 4,78 (d, J=4,40 Hz, 2 H) 4,19 - 4,26 (m, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 2,18 - 2,28 (m, 1 H) 1,86 (dt, J=13,04, 8,45 Hz, 1 H) 1,71 - 1,82 (m, 1 H)

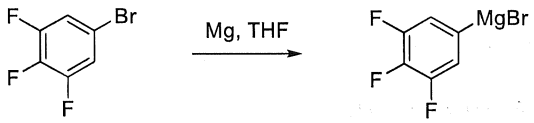
Ví dụ 11: 4-clophenyl magie bromua		373,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(4-clophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (ddd, J=12,90, 10,64, 8,13 Hz, 1 H)

			1,98 (dt, J=12,93, 8,70 Hz, 1 H) 2,20 - 2,29 (m, 1 H) 2,58 - 2,66 (m, 3 H) 3,96 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 4,25 - 4,35 (m, 1 H) 4,52 (br. s., 1 H) 4,58 (d, J=4,28 Hz, 1 H) 4,76 (br. s., 1 H) 4,91 - 5,04 (m, 1 H) 5,57 (br. s., 1 H) 6,70 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 7,32 - 7,45 (m, 4 H) 7,64 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H)
Ví dụ 12: 4-clophenyl magie bromua		373,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(4-clophenyl)(hydroxy)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,73 - 1,92 (m, 2 H) 2,22 (tt, J=8,67, 4,23 Hz, 1 H) 2,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 1 H) 4,24 (dd, J=8,44, 5,50 Hz, 1 H) 4,64 (br. s., 1 H) 4,73 - 4,89 (m, 2 H) 4,89 - 5,01 (m, 1 H) 5,56 (br. s., 1 H) 6,76 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 4 H) 7,71 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H)

Ví dụ 13: 3,4,5-triflophenyl magie bromua		393,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-hydroxy(3,4,5-triflophenyl)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,53 (s, 1 H) 7,59 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 6,63 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,76 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 4,88 - 4,95 (m, 1 H) 4,74 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 4,48 - 4,56 (m, 2 H) 4,18 (dt, J=9,52, 6,02 Hz, 1 H) 3,84 (br. s., 1 H) 2,56 (s, 2 H) 2,15 - 2,23 (m, 1

			H) 1,97 (dt, J=12,82, 8,67 Hz, 1 H) 1,57 (ddd, J=12,60, 10,95, 8,58 Hz, 1 H)
Ví dụ 14: 3,4,5-triflophenyl magie bromua		393,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-hydroxy(3,4,5-triflophenyl)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,53 (s, 1 H) 7,58 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,69, 6,93 Hz, 2 H) 6,64 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,75 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 4,86 (dt, J=10,07, 8,39 Hz, 1 H) 4,81 (d, J=6,60 Hz, 1 H) 4,75 (t, J=4,62 Hz, 1 H) 4,61 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,15 (dt, J=8,14, 6,16 Hz, 1 H) 3,85 (q, J=4,40 Hz, 1 H) 2,57 (s, 2 H) 2,17 (dq, J=8,80, 4,40 Hz, 1 H) 1,77 (dt, J=12,98, 8,36 Hz, 1 H) 1,69 (dt, J=12,87, 9,85 Hz, 1 H)

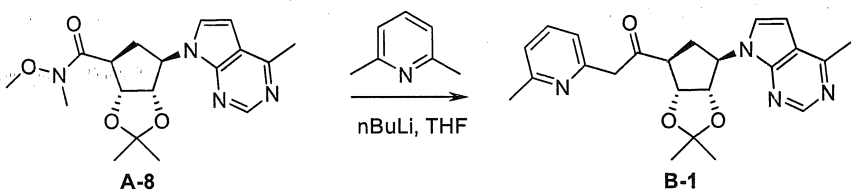
Tổng hợp (3,4,5-triflophenyl)magie bromua (ví dụ 13 & 14)



Hỗn hợp chứa magie (264 mg, 11,0mmol) và THF (5mL) được bổ sung iot (5,0 mg) và dung dịch chứa 5-bromo-1,2,3-triflobenzen (211 mg, 1mmol) trong THF (0,5mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C, và dung dịch chứa 5-bromo-1,2,3-triflobenzen (1,9 g, 9mmol) trong THF (4,5mL) được bổ sung từng giọt. Phản ứng được gia nhiệt trong hai giờ, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

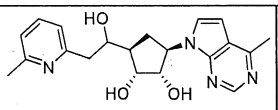
Hợp chất ví dụ 15 & 16 (Sơ đồ B) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự trên Sơ đồ A sử dụng 2,6-dimetylpyridin và nBuLi ở bước 8 thay cho metylmagie bromua.

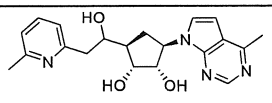
Sơ đồ B



A-8 B-1

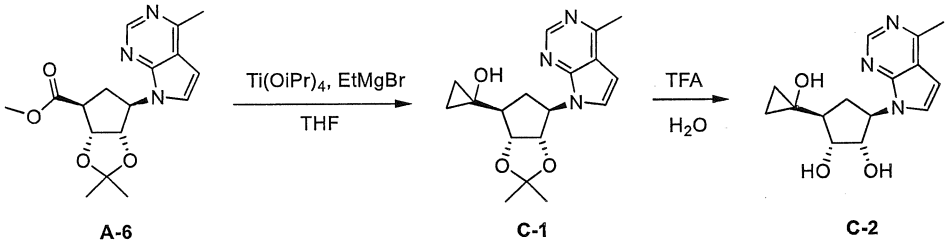
Dung dịch chứa 2,6-dimetyl pyridin (168 mg, 1,56mmol) trong THF khô (8mL) ở -75°C được bổ sung từng giọt n-BuLi (125 mg, 1,96mmol, 1,22mL, 1,6 M), nhiệt độ được duy trì ở khoảng -70°C. Huyền phù thu được được khuấy ở -75°C trong 1 giờ. Dung dịch chứa **A-8** (282 mg, 0,782mmol) trong THF khô (4mL) được bổ sung từng giọt ở - 75°C. Huyền phù thu được được khuấy ở -75°C và được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. THF được làm bay hơi, sản phẩm thô được bổ sung H_2O và được chiết bằng EtOAc, được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 5% MeOH/EtOAc để tạo ra 169 mg **B-1** (hiệu suất 53%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1] 407,15.

Ví dụ 15		368,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[1-hydroxy-2-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,55 (s, 1 H) 7,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,52 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 4,98 - 5,02 (m, 1 H) 4,92 (q, J=8,80 Hz, 1 H) 4,73 (d, J=5,72 Hz, 1 H) 4,66 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 4,06 - 4,12 (m, 1 H) 4,03 (dt, J=11,33, 5,56 Hz, 1 H) 3,83 (q, J=4,25 Hz, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,09 (dt, J=12,27, 8,06 Hz, 1 H) 1,84 - 1,89 (m, 1 H) 1,79 - 1,84 (m, 1 H)

Ví dụ 16		368,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[1-hydroxy-2-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,59 (s, 1 H) 7,66 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,58 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 5,11 (d, J=5,06 Hz, 1 H) 4,93 - 5,00 (m, 1 H) 4,79 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 4,72 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 4,20 (dt, J=9,19, 6,30 Hz, 1 H) 4,07 - 4,12 (m, 1 H) 3,85 - 3,90 (m, 1 H) 2,87 (dd, J=13,64, 4,40 Hz, 1 H) 2,80 (dd, J=13,86, 8,36 Hz, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,13 (dt, J=12,54, 8,36 Hz, 1 H) 1,95 - 2,03 (m, 1 H) 1,68 - 1,76 (m, 1 H)

Ví dụ 17 (Sơ đồ C): (1S,2R,3S,5R)-3-(1-hydroxyxyclopropyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (C-2)

Sơ đồ C



Bước 1: Tổng hợp 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)xyclopropan-1-ol (C-1)

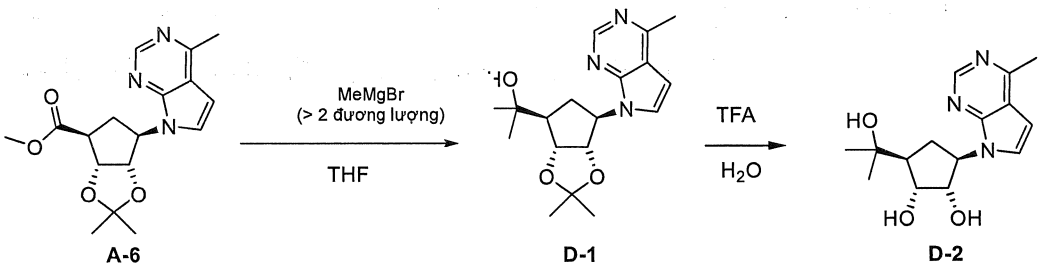
Dung dịch màu vàng sáng **A-6** (140 mg, 0,422mmol) trong THF khô (6,32mL) được bổ sung Ti(OiPr)4 (168 mg, 0,591mmol) và EtMgBr (dung dịch 3,0M trong dietyl ete, 0,845mL, 2,53mmol) ở nhiệt độ trong phòng (13°C). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 13°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được làm nguội bằng H_2O (50mL) trong bể đá và được chiết bằng EtOAc (30mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được phần cặn thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh được rửa giải bằng EtOAc/DCM 0-100% để tạo ra **C-1** (90 mg, 65%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 330; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72 (s, 1H), 7,22 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,94 (dd, J=3,3, 6,3 Hz, 1H), 4,86 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,11 (d, J=3,0 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (d, J=3,8 Hz, 1H), 0,93 (d, 1H), 0,88 - 0,78 (m, 1H), 0,77 - 0,67 (m, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 1H)

Bước 2: Tổng hợp (1S,2R,3S,5R)-3-(1-hydroxyxyclopropyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (C-2)

Vào huyền phù chứa **C-1** (65 mg, 0,20mmol) trong H_2O (3mL) được bổ sung TFA (3mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (13°C) trong 1,5 h. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước 20% K_2CO_3 (50mL) và được chiết bằng EtOAc (30mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (50mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **C-2** (50 mg, 88%) ở dạng chất rắn. LCMS [M+1] 290; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,66 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,77 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,19 (td, J=6,3, 8,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,19 (td, J=8,5, 12,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,63 (dt, J=3,0, 8,8 Hz, 1H), 0,67 - 0,60 (m, 1H), 0,57 - 0,48 (m, 2H), 0,46 - 0,39 (m, 1H)

Ví dụ 18 (Sơ đồ D): (1S,2R,3S,5R)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (D-2)

Sơ đồ D



Bước 1: Tổng hợp 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)propan-2-ol (D-1)

Dung dịch màu vàng sáng **A-6** (150 mg, 0,453mmol) trong THF khô (6,77mL) được bổ sung MeMgBr (dung dịch 3,0M trong dietyl ete, 0,905mL, 2,72mmol) ở nhiệt độ trong phòng (13°C). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 13°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được làm nguội bằng H_2O (50mL) trong bể đá và được chiết bằng EtOAc (30mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô (160 mg) ở dạng dầu màu vàng mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh được rửa giải bằng EtOAc/DCM 0-100% để tạo ra **D-1** (120 mg, 80%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 332; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,76 (s, 1H), 7,26 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,03 (ddd, J=6,0, 8,3, 10,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,84 (dd, J=5,3, 7,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

Bước 2: Tổng hợp (1S,2R,3S,5R)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (D-2)

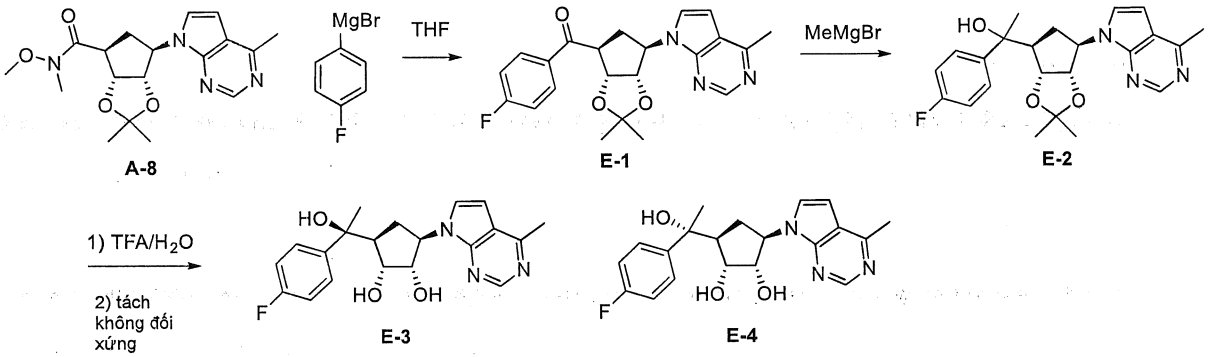
Huyền phù chứa **D-1** (100 mg, 0,302mmol) trong H_2O (5mL) được bổ sung TFA (5mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (13°C) trong 1,5 h. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước 20% K_2CO_3 (50mL) và được chiết bằng EtOAc (30mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (50mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **D-2** (70mg, 80%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 292; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,65 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,92 (dt, J=7,3, 10,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J=7,0 Hz, 1H),

4,53 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,08 (td, J=6,7, 9,7 Hz, 1H), 3,92 (t, J=6,3 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,03 (td, J=7,8, 11,5 Hz, 1H), 1,88 (dt, J=2,3, 9,0 Hz, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,08 (s, 3H)

Ví dụ 19 (Sơ đồ E): (1S,2R,3S,5R)-3-[(1S)-1-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (E-3)

Ví dụ 20 (Sơ đồ E): (1S,2R,3S,5R)-3-[(1R)-1-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (E-4)

Sơ đồ E



Bước 1: Tổng hợp ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(4-flophenyl)metanon (E-1)

Theo quy trình tương tự tới Bước 8 trên Sơ đồ A sử dụng (4-flophenyl)magie bromua thu được **E-1** (240 mg, 95%). LCMS [M+1] 395,80. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,75 (s, 1 H) 8,12 (dd, J=8,86, 5,44 Hz, 2 H) 7,34 (dd, J=8,56, 5,50 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 6,61 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 5,28 - 5,37 (m, 1 H) 4,98 - 5,08 (m, 2 H) 3,71 (br. s., 1 H) 2,70 - 2,76 (m, 4 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 1,68 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H)

Bước 2: Tổng hợp 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1-(4-flophenyl)etan-1-ol (E-2)

Dung dịch chứa **E-1** (66 mg, 0,17mmol) trong THF khô (6,0mL, c=0,106 M) ở 50°C được bổ sung metylmagie bromua (99,5 mg, 0,835mmol, 0,278mL, 3,0 M), dung dịch thu được được khuấy ở 50°C trong 0,5 h. Hỗn hợp này được bổ sung từ từ vào dung dịch bão òa NH_4Cl (20mL), hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (25mLx3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (25mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 70 mg **E-2** ở dạng dầu không màu. LCMS [M+1] 411,80.

Bước 3: Tổng hợp (1S,2R,3S,5R)-3-[(1S)-1-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (E-3) và (1S,2R,3S,5R)-3-[(1R)-1-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (E-4)

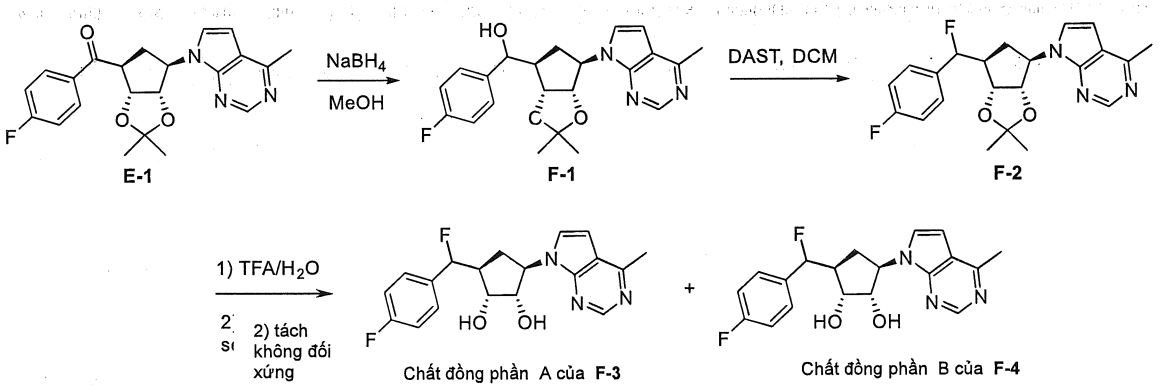
Theo quy trình tương tự tới Bước 10 trên Sơ đồ A và tách tiếp bằng SFC không đối xứng thu được **E-3** (19 mg, 31%). LCMS [M+1] 371,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 7,61 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,58, 5,72 Hz, 2 H) 7,13 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 6,72 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,26 (s, 1 H) 4,97 - 5,06 (m, 1 H) 4,70 (d, J=5,94 Hz, 1 H) 4,17 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 4,04 - 4,12 (m, 1 H) 3,54 (br. s., 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,39 (t, J=8,91 Hz, 1 H) 2,19 (dt, J=12,54, 8,58 Hz, 1 H) 1,95 (td, J=11,83, 8,91 Hz, 1 H) 1,35 (s, 3 H)

và **E-4** (12 mg, 19%). LCMS [M+1] 371,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,51 - 8,59 (m, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 2 H) 6,65 (dd, J=3,52, 1,54 Hz, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 4,78 - 4,88 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 2,57 - 2,65 (m, 3 H) 2,35 (t, J=9,35 Hz, 1 H) 1,54 (s, 3 H) 1,39 - 1,51 (m, 2 H)

Ví dụ 21 (Sơ đồ F): (1S,2R,3S,5R)-3-[flo(4-flophenyl)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (Chất đồng phân A của F-3)

Ví dụ 22 (Sơ đồ F): (1S,2R,3S,5R)-3-[flo(4-flophenyl)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (Chất đồng phân B của F-4)

Sơ đồ F



Bước 1: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(4-flophenyl)metanol (F-1)

Theo quy trình tương tự tới Bước 8 trên Sơ đồ A thu được **F-1** (110 mg, 99%). LCMS [M+1] 398,15.

Bước 2: Tổng hợp 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(flo(4-flophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (F-2)

Dung dịch chứa **F-1** (110 mg, 0,277mmol) trong 5mL DCM được bổ sung DAST (223 mg, 1,38mmol), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được dừng bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được cô để tạo ra **F-2** thô mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 400,10.

Bước 3: Tổng hợp (1S,2R,3S,5R)-3-[flo(4-flophenyl)metyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol

Theo quy trình tương tự tới Bước 10 trên Sơ đồ A và tách tiếp bằng SFC không đối xứng thu được

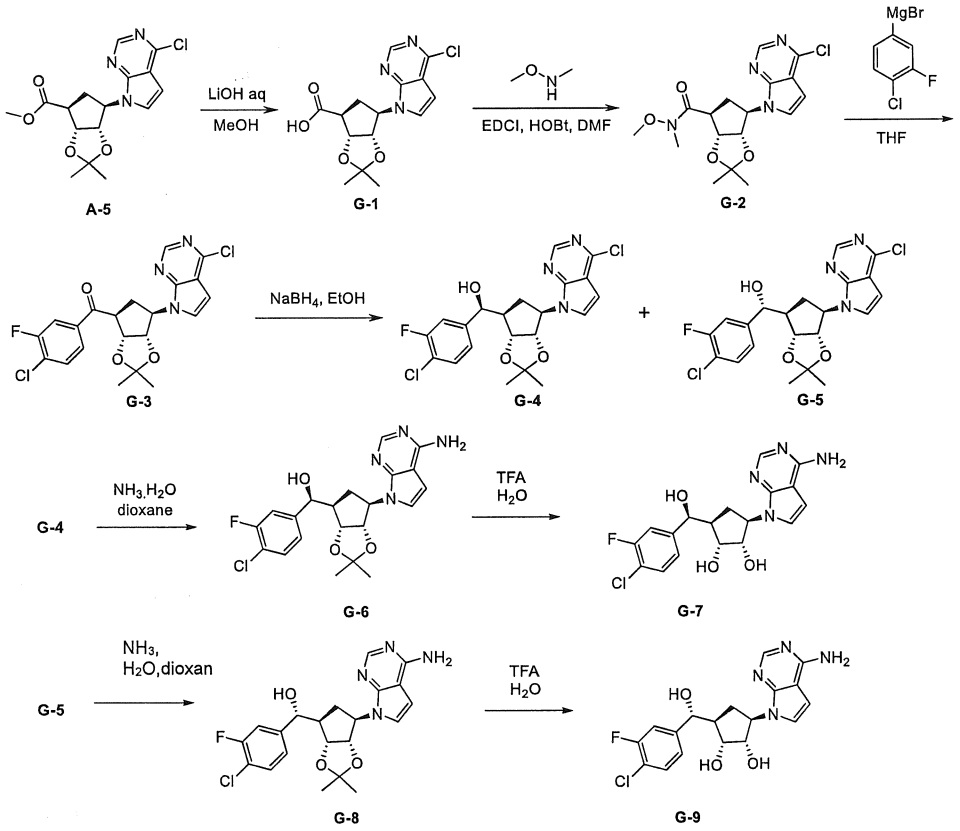
Chất đồng phân A của F-3 (7,7 mg, 7,8% trong hai bước)
LCMS [M+1] 360,10. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,40 - 1,49 (m, 1 H) 1,91 (dt, J=12,87, 8,64 Hz, 1 H) 2,55 (dd, J=17,39, 8,58 Hz, 1 H) 2,62 (s, 3 H) 4,07 (br. s., 1 H) 4,36 - 4,48 (m, 1 H) 4,91 - 5,02 (m, 3 H) 5,59 (dd, J=1,00 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=8,58 Hz, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 2 H) 7,65 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

và **chất đồng phân B của F-4** (1,3 mg, 1,3% trong hai bước)
LCMS [M+1] 360,15. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 2,09 - 2,16 (m, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 3,83 (q, J=4,40 Hz, 1 H) 4,24 - 4,35 (m, 1 H) 4,80 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,89 - 5,04 (m, 2 H) 5,72 - 5,83 (m, 1 H) 6,71 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 2 H) 7,47 (dd, J=8,13, 5,81 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H)

Ví dụ 23 (Sơ đồ G): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((S)-(4-clo-3-flophenyl)(hydroxy)metyl)xyclopentan-1,2-diol (G-7)

Ví dụ 24 (Sơ đồ G): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((R)-(4-clo-3-flophenyl)(hydroxy)metyl)xyclopentan-1,2-diol (G-8)

Sơ đồ G



Bước 1: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-axit carboxylic (G-1)

Hỗn hợp chứa **A-5** (200 mg, 0,48mmol) và LiOH (40,6 mg, 0,966mmol) trong THF (2mL)/H_2O (2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25°C) trong 2 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (5mL) và được điều chỉnh bằng HCl 1N đến độ pH=2 và được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Phần chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được dạng thô **G-1** (200 mg) ở dạng gôm màu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 338; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,97 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,23 (s, 3H)

Bước 2: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-metoxy-N,2,2-trimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxamit (G-2)

Huyền phù chứa **G-1** thô (200 mg, 461mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin-HCl (70 mg, 0,72mmol) trong THF (4mL) được bổ sung DIPEA (186 mg, 1,44mmol) và 50% T3P (458 mg, 0,42mL, 1,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng (15°C). Dung dịch màu đỏ thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 20 h. Một số rắn được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ (15mL) và được chiết bằng EtOAc (10mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (10mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **G-2** (150 mg, 82% qua hai bước) ở dạng gôm màu vàng. LCMS [M+1] 381; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,42 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,27 (dd, J=5,1, 7,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=5,0, 7,0 Hz, 1H), 4,92 (dd, J=5,5, 7,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,51 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,70 - 2,42 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)

Bước 3: Tổng hợp (4-clo-3-flophenyl)((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanon (G-3)

Dung dịch chứa **G-2** (150 mg, 0,394mmol) trong THF khô (3mL) được bổ sung (4-clo-3-flophenyl)magie bromua (3,1mL, 1,54mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl (20mL) và được pha loãng bằng EtOAc (10mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **G-3** thô (250 mg, >99%) ở dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 450

Bước 4: Tổng hợp (S)-(4-clo-3-flophenyl)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (G-4) và (R)-(4-clo-3-flophenyl)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (G-5)

Dung dịch chứa **G-3** thô (150 mg, 0,4mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung $NaBH_4$ (45 mg, 1,18mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp

này được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl (10mL) và được pha loãng bằng EtOAc (10mL x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không Sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 60% để thu được **G-4** (30 mg, 17%) và **G-5** (50 mg, 28%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

G-4: LCMS [M+1] 452

G-5: LCMS [M+1] 452

Bước 5: Tổng hợp (S)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(4-clo-3-flophenyl)metanol (G-6)

Hỗn hợp chứa **G-4** (30 mg, 0,0663mmol) trong dioxan/$NH_3.H_2O$ (1mL/1mL) được gia nhiệt ở 120°C trong điều kiện vi sóng trong 2 h. LCMS chỉ ra rằng hầu hết SM được tiêu thụ và vết đẹp được tạo ra. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được **G-6** thô (50 mg, >100%) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 433

Bước 6: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((S)-(4-clo-3-flophenyl)(hydroxy)metyl)xyclopentan-1,2-diol (G-7)

Hỗn hợp chứa **G-6** (30 mg, 0,0663mmol) trong TFA/H_2O (1mL/ 1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25°C) trong 1 giờ. LCMS chỉ ra rằng hầu hết SM được tiêu thụ và pic chính là hợp chất mong muốn. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước 20% K_2CO_3 (10mL) và được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (10mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được **G-7** (10 mg, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 393; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=1,6, 10,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,55 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,74 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J=6,5 Hz,

1H), 4,84 - 4,73 (m, 2H), 4,62 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,91 (q, J=4,9 Hz, 1H), 2,21 (td, J=4,3, 8,5 Hz, 1H), 1,90 - 1,64 (m, 2H)

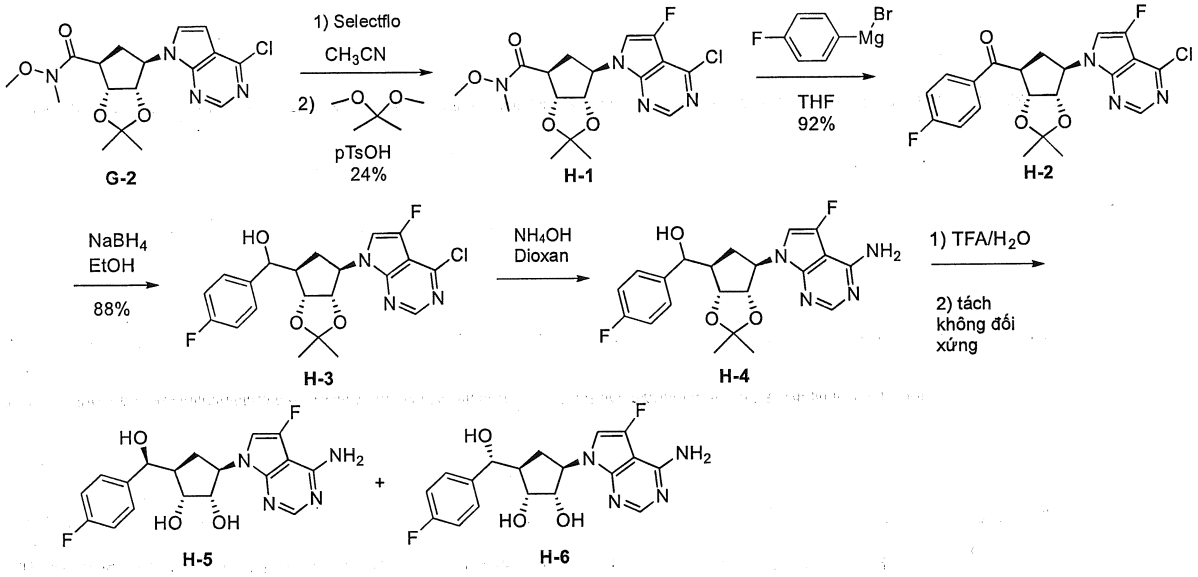
Hợp chất **G-9** được điều chế từ **G-5** (10 mg, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng trong phương pháp tương tự khi **G-7** được điều chế từ **G-4**.

G-9: LCMS [M+1] 393; ^{1}H NMR (40 0MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,54 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=1,6, 10,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,76 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 2H), 4,61 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J=3,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 2,23 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H)

Ví dụ 25 (Sơ đồ H): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(S)-(4-flophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (H-5)

Ví dụ 26 (Sơ đồ H): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(R)-(4-flophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (H-6)

Sơ đồ H



Bước 1: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-metoxy-N,2,2-trimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxamit (H-1)

Dung dịch chứa **G-2** (Sơ đồ G) (400 mg, 1,05mmol) trong 20mL khan CH_3CN được bổ sung selectflo (558 mg, 1,58mmol) và AcOH (10mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 6 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô, H_2O và EtOAc được bổ sung vào, nước được chiết 3 lần với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để tạo ra dầu màu nâu.

Dầu màu nâu nêu trên được bổ sung 2,2-dimetoxypropan (109 mg, 1,05mmol, 3,50mL, 0,3 M) và axit toluenulfonic monohydrat (599 mg, 3,15mmol), huyền phù màu nâu vàng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50mL H_2O, được trung hòa bằng $NaHCO_3$ rắn, các chất dễ bay hơi được loại bỏ cẩn thận trong chân không và dung dịch nước màu nâu thu được được chiết bằng EtOAc 3 x 20mL, các chất hữu cơ được kết hợp và được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 60% EtOAc/heptan để tạo ra 100 mg **H-1** (hiệu suất 24%) ở dạng gôm không màu.

LCMS [M+1] 398,80. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,63 (s, 1 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 5,25 - 5,36 (m, 1 H) 5,01 (dd, J=7,03, 4,95 Hz, 1 H) 4,83 (dd, J=6,97, 5,50 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,58 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 2,58 - 2,68 (m, 1 H) 2,38 - 2,52 (m, 1 H) 1,61 (s, 3 H) 1,31 (s, 3 H)

Bước 2: Tổng hợp ((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(4-flophenyl)metanon (H-2)

Theo quy trình tương tự tới bước 8 trên Sơ đồ A sử dụng 4-flophenylmagie bromua và **H-1** để tạo ra **H-2** (100 mg, 92%).

LCMS [M+1] 433,70. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 3 H) 5,25 - 5,37 (m, 1 H) 4,98 (dd, J=6,91, 4,58 Hz, 1 H) 4,86 - 4,93 (m, 1 H) 4,03 (ddd, J=10,30, 7,79, 4,52 Hz, 1 H) 2,58 - 2,76 (m, 2 H) 1,67 (s, 3 H) 1,32 (s, 3 H)

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(4-flophenyl)metanol (H-3)

Theo quy trình tương tự tới bước 4 trên Sơ đồ G, **H-2** được khử để tạo ra **H-3** (88 mg, 88%).

LCMS [M+1] 435,70.

Bước 4: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(4-flophenyl)metanol (H-4)

Theo quy trình tương tự tới bước 5 trên Sơ đồ G, **H-3** được chuyển hoá thành **H-4** ở dạng thô dùng cho bước tiếp theo.
LCMS [M+1] 417,80.

Bước 5: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(S)-(4-flophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (H-5) và (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(R)-(4-flophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (H-6)

Theo quy trình tương tự tới bước 6 trên Sơ đồ G và tiếp theo tinh chế bằng SFC không đối xứng, **H-4** được khử bảo vệ và các chất đồng phân được tách thành **H-5** và **H-6** (26,5 mg, 35%).

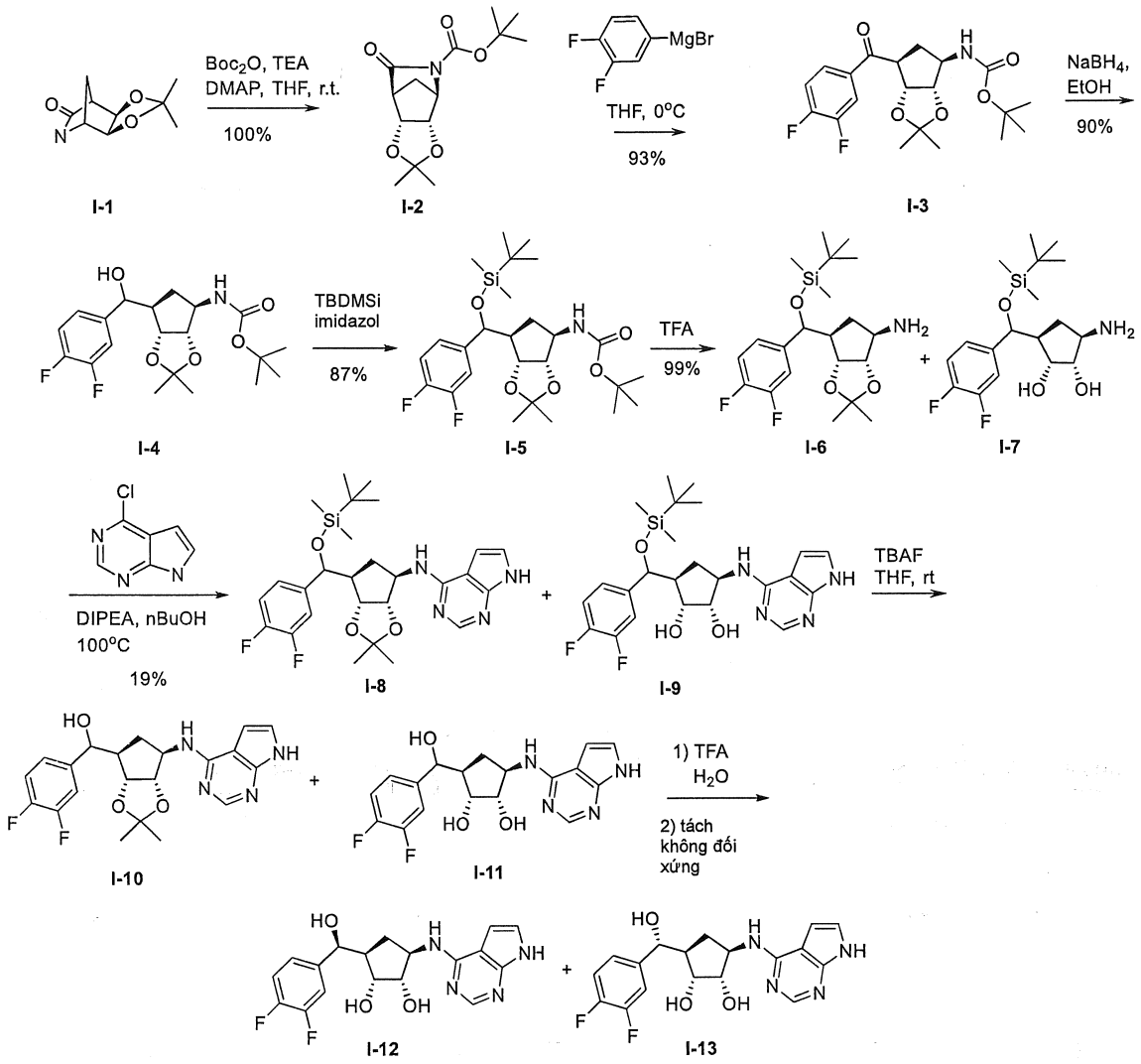
H-5: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,40 (dd, J=8,36, 5,72 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,13 (t, J=8,80 Hz, 1 H) 6,85 (br. s., 1 H) 5,52 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,87 (q, J=9,68 Hz, 1 H) 4,77 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 4,53 (dd, J=7,04, 4,62 Hz, 1 H) 4,51 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 4,16 (dt, J=9,63, 5,97 Hz, 1 H) 3,93 (br. s., 1 H) 2,16 - 2,22 (m, 1 H) 1,86 (dt, J=13,04, 8,78 Hz, 1 H) 1,42 (ddd, J=12,98, 10,56, 8,14 Hz, 1 H)

H-6: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,37 (dd, J=8,47, 5,61 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,12 (t, J=8,80 Hz, 1 H) 6,87 (br. s., 1 H) 5,51 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 4,82 - 4,88 (m, 1 H) 4,79 - 4,82 (m, 1 H) 4,76 (t, J=4,84 Hz, 1 H) 4,58 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 4,10 (dt, J=8,36, 6,05 Hz, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 1 H) 2,17 (tt, J=8,64, 4,46 Hz, 1 H) 1,79 (dt, J=13,09, 8,53 Hz, 1 H) 1,68 (dt, J=12,93, 9,60 Hz, 1 H)

Ví dụ 27 (Sơ đồ I) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xyclopentan-1,2-diol (I-12)

Ví dụ 28 (Sơ đồ I) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy) metyl]-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xyclopentan-1,2-diol (I-13)

Sơ đồ I



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (3aS,4R,7S,7aR)-2,2-dimetyl-6-oxotetrahydro-4,7-metano[1,3] dioxolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-carboxylat (I-2)

Dung dịch chứa (3aS,4R,7S,7aR)-2,2-dimetyltetrahydro-4,7-metano[1,3]di-oxolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on **I-1** (*Chemical Reviews*, 2012, 112 (8), pp 4642–4686) (5000 mg, 27,29mmol) và Boc anhydrit (7,15 g, 32,7mmol) trong THF (54,6mL, c=0,5 M) được bổ sung trietylamin (3,31 g, 32,7mmol, 4,56mL) và DMAP (333 mg, 2,73mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp này được cô để thu được chất rắn màu nâu rám mà được tinh chế bằng sắc ký cột với 30% EtOAc/Heptan để tạo ra 7,9 g **I-2** (hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS [M+1-tBu] 228. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 4,60 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(3,4-diflobenzoyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)carbamat (I-3)

Dung dịch chứa **I-2** (1,42 g, 5,00mmol) trong THF (10,0mL, c=0,5 M) đã được làm lạnh trong bể nước đá được bổ sung 4-flophenylmagie bromua (997 mg, 5mmol, 5,00mL, 1 M). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở bể đá trong 10 phút, được làm nguội bằng cách bổ sung 50mL MeOH và 50mL NH_4Cl bão hòa được làm lạnh đồng thời trong bể đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 30% EtOAc/heptan để tạo ra 4,15 g **I-3** (hiệu suất 93%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS [M+1-Boc] 298. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,84 - 7,95 (m, 2 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 5,43 (br. s., 1 H) 4,77 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 4,51 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 4,18 (br. s., 1 H) 3,87 (d, J=8,68 Hz, 1 H) 2,53 (d, J=6,85 Hz, 1 H) 2,04 (d, J=13,94 Hz, 1 H) 1,55 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 1,31 (s, 3 H)

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl ((3aS,4R,6R,6aR)-6-((3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)carbamat (I-4)

Dung dịch chứa **I-3** (4531 mg, 11,40mmol) trong EtOH (57,0mL, c=0,2 M) được bổ sung $NaBH_4$ (2160 mg, 57,0mmol), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa NH_4Cl, được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải với 50% EtOAc/heptan để tạo ra 4120 mg **I-4** (90% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1-Boc] 300.

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)carbamat (I-5)

Dung dịch chứa **I-4** (4300 mg, 10,77mmol) và imidazol (2200 mg, 32,3mmol) trong DMF (53,8mL, c=0,2 M) được bổ sung t-butyldimetylsilyl clorua (4870 mg, 32,3mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TBSCI (1620 mg, 10,8mmol) được bổ sung vào tiếp và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc (x3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 15-20% EtOAc/heptan để tạo ra 5,27 g **I-5** (hiệu suất 87%) ở dạng dầu không màu mà được hóa rắn trong điều kiện chân không. LCMS [M+1-Boc] 414.

Bước 5: Tổng hợp hỗn hợp chứa (3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-amin (I-6) và (1R,2S,3R,5S)-3-amino-5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)xyclopentan-1,2-diol (I-7)

I-5 (1250 mg, 2,433mmol) trong TFA (5,0mL, c=0,5 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10-15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung EtOAc và được trung hòa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ cho tới khi độ pH khoảng 7, lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để tạo ra 1 g (hiệu suất 99%) ở dạng dầu màu vàng sáng là hỗn hợp chứa hai hợp chất **I-6** và I-7.

Bước 6: Tổng hợp hỗn hợp chứa N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (I-8) và (1R,2S,3R,5S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)xyclopentan-1,2-diol (I-9)

Các hợp chất **I-6** và **I-7** nêu trên (154 mg, 0,372mmol) trong 4mL dung dịch nBuOH được bổ sung 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (85,8 mg, 0,559mmol) và DIPEA (96,3 mg, 0,745mmol, 0,123mL), được gia nhiệt ở 100°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến r.t., EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O ba lần và sau đó nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, được tinh chế bằng rửa giải sắc ký cột từ 80% EtOAc/heptan đến 10% EtOAc/MeOH để tạo ra 35,3 mg (hiệu suất 19%) củHỗn hợp chứa hai hợp chất **I-8** và **I-9** ở dạng dầu màu nâu.

Bước 7: Tổng hợp hỗn hợp chứa ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (I-10) và (1R,2S,3R,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-((3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl) xyclopentan-1,2-diol (I-11)

Hỗn hợp chứa các hợp chất **I-8** và **I-9** nêu trên (49 mg, 0,10mmol) trong 1mL THF được bổ sung từng giọt TBAF (39,2 mg, 0,150mmol, 0,15mL, 1,0 M) , được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 h, được cô và được sử dụng ở dạng thô dùng cho bước tiếp theo.

Bước 8: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xyclopentan-1,2-diol (I-12) và (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl) (hydroxy)metyl]-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xyclopentan-1,2-diol (I-13)

Hỗn hợp chứa các hợp chất **I-10** và **I-11** nêu trên (42 mg, 0,10mmol) được hoà tan trong TFA/H_2O (1mL/1mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau khi hoà tan xong, hỗn hợp này được cô để tạo ra dầu thô, mà được hòa tan trong H_2O, được rửa bằng EtOAc (1mL x 2). Lớp nước được đông khô và hỗn hợp này được tách bằng sắc ký lỏng CO_2 siêu đến hạn để tạo ra (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xyclopentan-1,2-diol **I-12** (5,88 mg, 15%) và (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)-

metyl]-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xyclopentan-1,2-diol **I-13** (5,72 mg, 15%).

I-12: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,06 - 1,12 (m, 1 H) 1,88 - 1,96 (m, 1 H) 2,15 - 2,21 (m, 1 H) 2,88 (q, J=6,83 Hz, 1 H) 3,77 (t, J=6,15 Hz, 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 4,24 - 4,32 (m, 1 H) 4,47 (d, J=5,98 Hz, 1 H) 6,53 (br. s., 1 H) 7,06 (br. s., 1 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 3 H) 7,99 (br. s., 1 H)
I-13: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,32 - 1,40 (m, 1 H) 1,81 (dt, J=12,55, 8,07 Hz, 1 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 2,88 (q, J=6,83 Hz, 1 H) 3,75 - 3,81 (m, 1 H) 3,83 (br. s., 1 H) 4,18 - 4,31 (m, 1 H) 4,73 (br. s., 1 H) 6,55 (br. s., 1 H) 7,07 (br. s., 1 H) 7,14 (br. s., 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 3 H) 8,00 (br. s., 1 H)

Hợp chất ví dụ 29 và 30 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự trên Sơ đồ I sử dụng 4-cloquinazolin-8-carbonitril ở bước 6 thay cho 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

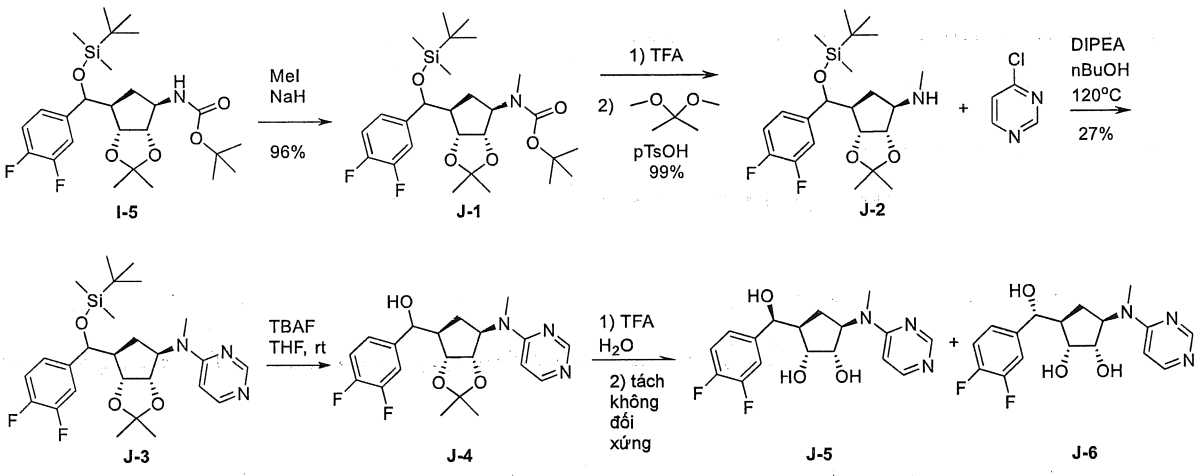
Ví dụ 29 **Chất đồng phân A**	,		4-({(1R;2S;3R;4R)-4-[(3;4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-2;3-dihydroxyxyclopentyl} amino)quinazolin-8-carbonitril ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,40 (dt, J=13,11, 8,82 Hz, 1 H) 1,85 (dt, J=13,15, 8,20 Hz, 1 H) 2,17 (dt, J=8,80, 4,31 Hz, 1 H) 3,86 (q, J=4,61 Hz, 1 H) 3,88 - 3,95 (m, 1 H) 4,43 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 4,75 (t, J=4,10 Hz, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 2 H) 7,58 (t, J=7,86 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 8,40 - 8,46 (m, 2 H)
Ví dụ 30	,		4-({(1R;2S;3R;4R)-4-[(3;4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-2;3-

Chất đồng phân B			dihydroxyxyclopentyl}amino)quinazolin-8-carbonitril ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,13 - 1,18 (m, 1 H) 1,92 - 1,99 (m, 1 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 3,92 (br. s., 2 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 8,21 (dd, J=7,34, 1,20 Hz, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 2 H)

Ví dụ 31 (Sơ đồ J) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(pyrimidin-4-yl) amino]xyclopentan-1,2-diol (J-5)

Ví dụ 32 (Sơ đồ J) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3;4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(pyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol (J-5)

Sơ đồ J



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(metyl)carbamat (J-1)

Natri hydrua (304 mg, 7,59mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa **I-5** (1300 mg, 2,531mmol) trong DMF (15mL, 0,1 M) trong môi trường khí nitơ, sau 5 phút, iodometan (1080 mg, 7,59mmol) được bổ sung, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O, được chiết bằng EtOAc, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 20% EtOAc/heptan để tạo ra 1290 mg **J-1** (hiệu suất 96%) ở dạng dầu không màu, LCMS [M+1-Boc] 428,1.

Bước 2: Tổng hợp (3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflo-phenyl)metyl)-N,2,2-trimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-amin (J-2)

J-1 (967 mg, 1,83mmol) trong TFA (5,0mL, c=0,1 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10-15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung EtOAc và dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ để bão hòa đến độ pH khoảng 7, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được cô để tạo ra dầu không màu.
Dầu nêu trên được hoà tan trong axeton dimetyl axetal (10mL, c=0,1 M), axit toluen-4-sulfonic (349 mg, 1,83mmol) được bổ sung, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để tạo ra 0,78 g **J-2** (hiệu suất 99%) ở dạng dầu màu vàng sáng. LCMS [M+1] 428,15.

Bước 3: Tổng hợp N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl) metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-metylpyrimidin-4-amin (J-3)

Hỗn hợp này chứa **J-2** (200 mg, 0,468mmol), 4-clopyrimidin (64,3 mg, 0,561mmol) và DIPEA (121 mg, 0,935mmol , 0,155mL) trong n-butanol (2,0mL, c=0,2 M) được gia nhiệt ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến r.t., dung môi được loại bỏ. Phần lắng cặn được bổ sung EtOAc, được rửa bằng H_2O 3 lần và sau đó nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 70% EtOAc/heptan để tạo ra 64 mg of **J-3** (27% hiệu suất) ở dạng dầu màu nâu. LCMS [M+1] 506,20.

Bước 4: Tổng hợp (3,4-diflophenyl)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(metyl(pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (J-4)

Theo quy trình tương tự như bước 7 trên Sơ đồ I, **J-3** được khử bảo vệ để tạo ra **J-4** thô dùng cho bước tiếp theo. LCMS [M+1] 392,15.

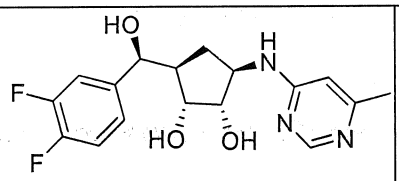
Bước 5: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl (pyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol (J-5) và (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3;4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(pyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol (J-6)

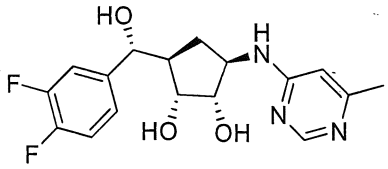
Theo quy trình tương tự như bước 8 trên Sơ đồ I, **J-4** (50 mg, 0,13mmol) được khử bảo vệ để tạo ra **J-5** (19,73 mg, 44%) và **J-6** (3,14 mg, 7%).

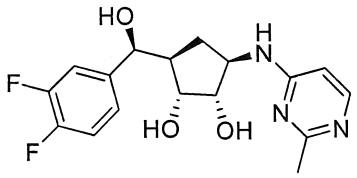
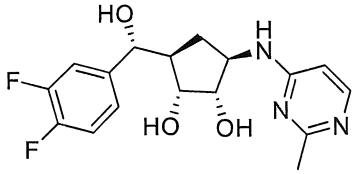
J-5: LCMS [M+1] 351,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,18 - 1,31 (m, 1 H) 1,63 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 2,90 (br. s., 3 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 3,90 (dd, J=9,35, 5,17 Hz, 1 H) 4,38 (br. s., 1 H) 4,49 (d, J=5,94 Hz, 1 H) 4,63 (br. s., 1 H) 5,60 (br. s., 1 H) 6,57 - 6,69 (m, 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H) 8,02 - 8,14 (m, 1 H) 8,41 (br. s., 1 H)

J-6: LCMS [M+1] 351,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,42 (br. s., 2 H) 2,10 (br. s., 1 H) 2,90 (br. s., 3 H) 3,76 (br. s., 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 4,54 (br. s., 1 H) 4,65 (br. s., 1 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,58 (br. s., 1 H) 6,63 (br. s., 1 H) 7,17 (br. s., 1 H) 7,28 - 7,40 (m, 2 H) 8,09 (br. s., 1 H) 8,41 (br. s., 1 H)

Ví dụ 33-36 được điều chế theo quy trình hóa học tương tự sau trên Sơ đồ J bằng cách sử dụng clopyrimidin nêu ở bước 3.

Ví dụ 33		LCMS	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(6-metyl

4-clo-6-metylpyrimidin		[M+1] 366,1	pyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,18 - 1,31 (m, 1 H) 1,61 (d, J=10,34 Hz, 1 H) 2,13 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,88 (br. s., 3 H) 3,77 (br. s., 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 4,49 (t, J=5,06 Hz, 1 H) 4,61 (br. s., 1 H) 5,61 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 6,49 (br. s., 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H)
Ví dụ 34 4-clo-6-metylpyrimidin		LCMS [M+1] 366,1	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(6-metylpyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,40 (t, J=9,24 Hz, 2 H) 2,09 (dt, J=8,14, 4,29 Hz, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,89 (br. s., 3 H) 3,71 - 3,78 (m, 1 H) 3,86 - 3,95 (m, 1 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 4,62 (br. s., 1 H) 4,73 (t, J=4,40 Hz, 1 H) 5,58 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 6,50 (br. s., 1 H) 7,16 (br. s., 1 H)

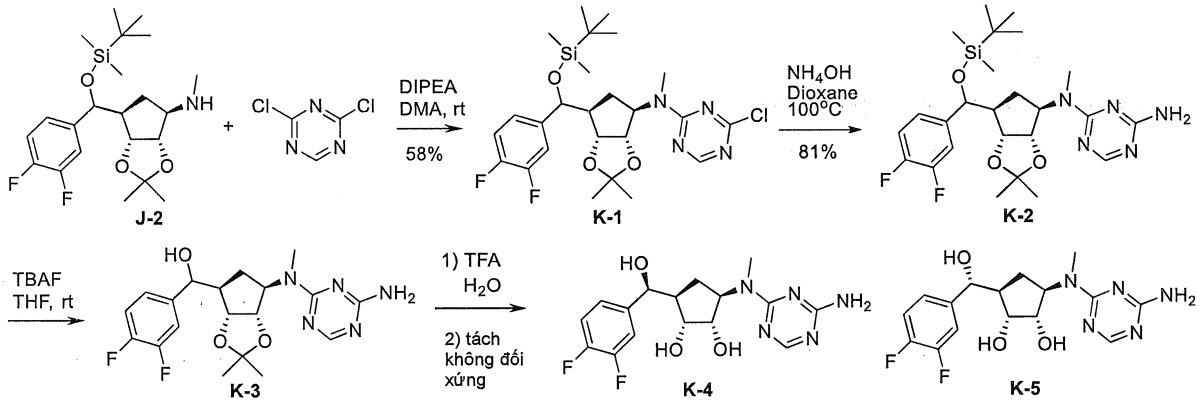
			7,29 - 7,39 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H)
Ví dụ 35 4-clo-2-metylpyrimidin		LCMS [M+1] 365,90	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(2-metyl pyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,17 - 1,32 (m, 1 H) 1,57 - 1,68 (m, 1 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 2,31 (br. s., 3 H) 2,88 (br. s., 3 H) 3,77 (br. s., 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 4,37 (br. s., 1 H) 4,49 (br. s., 1 H) 4,63 (br. s., 1 H) 5,61 (br. s., 1 H) 6,43 (br. s., 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,37 (d, J=8,58 Hz, 2 H) 7,99 (br. s., 1 H)
Ví dụ 36 4-clo-2-metylpyrimidin		LCMS [M+1] 365,90	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,35 - 1,48 (m, 2 H) 2,10 (tt, J=8,53, 4,24 Hz, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,89 (br. s., 3 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,91 (dt, J=8,42, 6,02 Hz, 1

			H) 4,52 (d, J=3,96 Hz, 1 H) 4,65 (br. s., 1 H) 4,73 (t, J=4,51 Hz, 1 H) 5,59 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 6,43 (d, J=5,06 Hz, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,99 (d, J=5,94 Hz, 1 H)

Ví dụ 37 (Sơ đồ K) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl)amino]-5-[(S)-(3,4-diflophenyl) (hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (K-4)

Ví dụ 38 (Sơ đồ K) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl) amino]-5-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (K-5)

Sơ đồ K



Bước 1: Tổng hợp N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl) metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-N-metyl-1,3,5-triazin-2-amin (K-1)

Theo quy trình tương tự tới bước 3 trên Sơ đồ J bằng cách sử dụng 2,4-diclo-[1,3,5]triazin với **J-2** tạo ra **K-1** (267 mg, 58%).

Bước 2: Tổng hợp N2-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl) metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N2-metyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin (K-2)

Theo quy trình tương tự tới bước 5 trên Sơ đồ G, **K-1** được chuyển hóa thành **K-2** (86 mg, 81%). LCMS [M+1] 522.

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((4-amino-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl)amino)-2,2-dimetyl tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (K-3)

Theo quy trình tương tự tới bước 4 trên Sơ đồ J, **K-2** được khử bảo vệ bằng TBAF để tạo ra **K-3** ở dạng thô dùng cho bước tiếp theo.

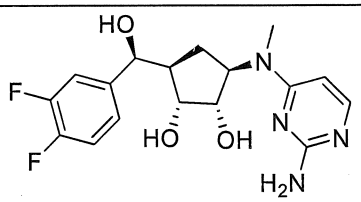
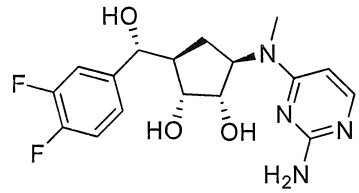
Bước 4: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl)amino]-5-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (K-4) và (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl)amino]-5-[(3R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (K-5)

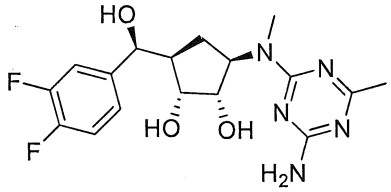
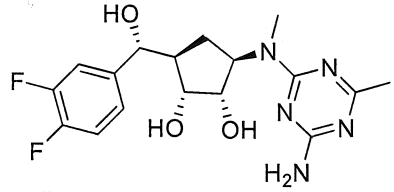
Theo quy trình tương tự tới bước 5 trên Sơ đồ J cùng với việc tách sau đó bằng SFC không đối xứng, **K-3** được chuyển hóa thành **K-4** (12 mg, 20%) và **K-5** (48 mg, 80%).

K-4: LCMS [M+1] 367,90. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,12 - 1,23 (m, 1 H) 1,52 - 1,64 (m, 1 H) 2,08 (br. s., 1 H) 2,96 (d, J=9,78 Hz, 3 H) 3,78 (br. s., 1 H) 3,87 (br. s., 1 H) 4,48 (d, J=5,38 Hz, 1 H) 4,94 (br. s., 1 H) 5,55 (br. s., 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,08 (br. s, 2 H) 7,21 (br. s, 1 H) 7,30 - 7,45 (m, 2 H) 8,07 (br. s., 1 H)

K-5: LCMS [M+1] 367,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,31 - 1,45 (m, 2 H) 2,05 (br. s., 1 H) 2,93 (m, 3 H) 3,72 (br. s., 1 H) 3,90 (br. s., 1 H) 4,65 - 4,72 (m, 1 H) 4,86 (d, J=15,03 Hz, 1 H) 7,14 (br. s., 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,98 (br. s., 1 H) 8,30 (br. s., 2 H)

Ví dụ 39-42 được điều chế theo quy trình hóa học tương tự sau trên Sơ đồ K bằng cách sử dụng 2,4-diclopyrimidin (Ví dụ 39 & 40) hoặc 2,4-diclo-6-metyl-1,3,5-triazin (Ví dụ 41 & 42) listed ở bước 1.

Ví dụ 39 2,4-diclopyrimidin		LCMS [M+1] 366,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(2-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-5-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,17 - 1,22 (m, 1 H) 1,53 - 1,60 (m, 1 H) 2,06 - 2,11 (m, 1 H) 2,81 (br. s., 3 H) 3,75 (br. s., 1 H) 3,84 - 3,89 (m, 1 H) 4,32 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 4,48 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 4,60 (d, J=5,94 Hz, 1 H) 5,59 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 5,81 (s, 2 H) 5,87 (d, J=5,94 Hz, 1 H) 7,20 (br. s., 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,67 (d, J=5,72 Hz, 1 H)
Ví dụ 40 2,4-diclopyrimidin		LCMS [M+1] 366,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(2-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-5-[(R)-(3,4diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 - 1,44 (m, 2 H) 2,05 (dt, J=8,25, 4,24 Hz, 1 H) 2,82 (br. s., 3 H) 3,74

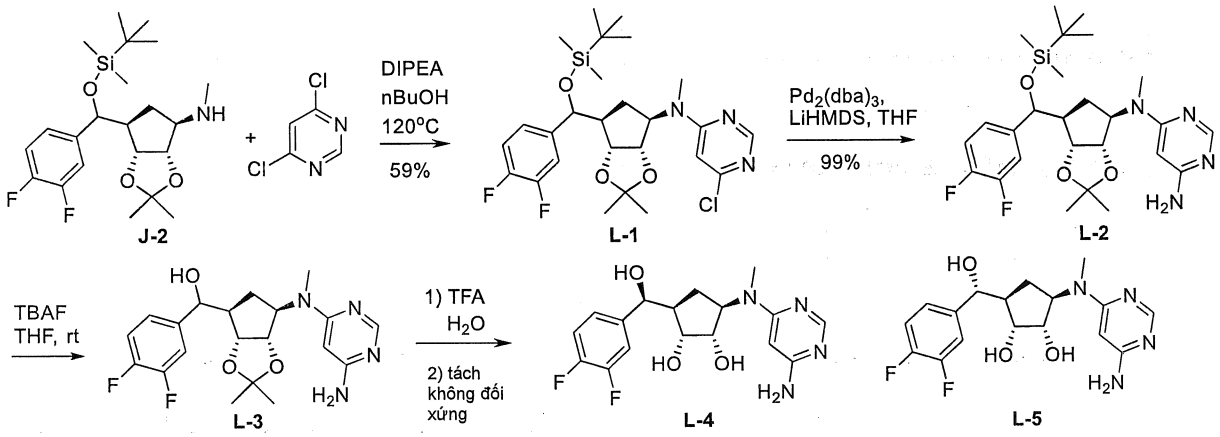
			(br. s., 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 4,48 (br. s., 1 H) 4,62 (br. s., 1 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,57 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 5,81 (br. s., 2 H) 5,87 (d, J=5,06 Hz, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,67 (br. s., 1 H)
Ví dụ 41 2,4-diclo-6-metyl-1,3,5-triazin		LCMS [M+1] 381,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-6-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl)amino]-5-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,18 (d, J=13,66 Hz, 1 H) 1,49 - 1,59 (m, 1 H) 2,12 (d, J=14,69 Hz, 4 H) 2,91 (d, J=19,81 Hz, 3 H) 3,79 (br. s., 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 4,46 (br. s., 1 H) 4,88 (br. s., 1 H) 7,16 (br. s., 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H)
Ví dụ 42 2,4-diclo-6-metyl-1,3,5-triazin		LCMS [M+1] 381,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-6-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)(metyl)amino]-5-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,31 - 1,45 (m, 2 H) 2,07 (d, J=18,62 Hz, 4 H)

			2,82 - 2,96 (m, 3 H) 3,72 (br. s., 1 H) 3,87 (br. s., 1 H) 4,68 (br. s., 1 H) 4,94 - 4,78 (m, 1 H) 6,37 (br. s., 2 H) 7,13 (br. s., 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H)

Ví dụ 43 (Sơ đồ L) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-5-[(S)-(3,4-diflophenyl) (hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (L-4)

Ví dụ 44 (Sơ đồ L) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-5-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (L-5)

Sơ đồ L



Bước 1: Tổng hợp N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-6-clo-N-metylpyrimidin-4-amin (L-1)

Theo quy trình tương tự tới bước 1 trên Sơ đồ K, **J-2** được cho phản ứng với 4,6-diclopyrimidin trong n-butanol và DIPEA để tạo ra **L-1** (188 mg, 60%). LCMS [M+1] 540,20.

Bước 2: Tổng hợp N4-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl) metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N4-metylpyrimidin-4,6-diamine (L-2)

Dung dịch chứa **L-1** (188 mg, 0,348mmol) trong THF (10mL, c=0,035 M) được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladium (41,4 mg, 0,045mmol) và dixyclohexyl(2-phenylphenyl)phosphane (33,7 mg, 0,092mmol), được đậy nắp và làm sạch bằng nitơ, sau đó LHMDS (153 mg, 0,905mmol , 0,90mL, 1,0 M) được bổ sung, được gia nhiệt ở 75°C trong 18 h. Phản ứng được làm lạnh đến r.t., được pha loãng bằng nước và EtOAc, các lớp được tách. Pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với 80%-100% EtOAc/heptan để tạo ra 180 mg **L-2** (hiệu suất 99%) ở dạng dầu màu vàng sáng. LCMS [M+1] 521,30.

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((6-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-2,2-dimetyl tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (L-3)

Theo quy trình tương tự như bước 3 trên Sơ đồ K, **L-2** được cho phản ứng với TBAF để tạo ra **L-3** ở dạng thô dùng cho bước tiếp theo. LCMS [M+1] 407,20.

Bước 4: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-5-[(S)-(3,4-diflo phenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (L-4) và (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-5-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (L-5)

Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **L-3** được cho phản ứng với TFA trong nước. **L-4** (31 mg, 25%) và **L-5** (11 mg, 9%) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bởi SFC không đối xứng.

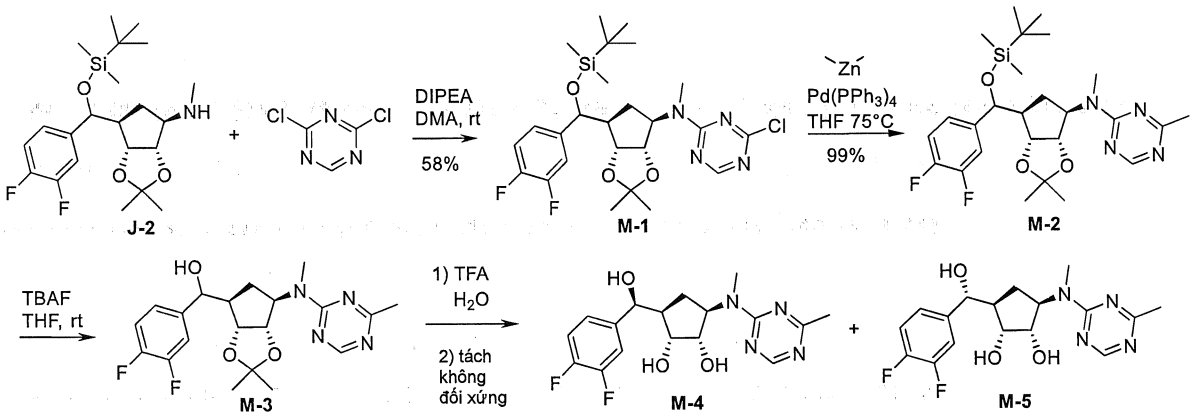
L-4: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,13 - 1,26 (m, 1 H) 1,55 (dt, J=12,60, 8,56 Hz, 1 H) 2,04 - 2,13 (m, 1 H) 2,77 (s, 2 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 4,27 - 4,35 (m, 1 H) 4,47 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 4,55 (d, J=5,72 Hz, 1 H) 5,47 (s, 1 H) 5,58 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 6,03 (br. s., 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H)

L-5: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,29 - 1,42 (m, 2 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,78 (br. s., 3 H) 3,74 (br. s., 1 H) 3,86 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 4,52 - 4,60 (m, 1 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,47 (s, 1 H) 5,56 (d, J=3,96 Hz, 1 H) 6,03 (br. s., 1 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H)

Ví dụ 46 (Sơ đồ M) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol (M-4)

Ví dụ 47 (Sơ đồ M) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]-5-[metyl(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]xyclopentan-1,2-diol (M-5)

Sơ đồ M



Bước 1: Tổng hợp N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-N-metyl-1,3,5-triazin-2-amin (M-1)

Phản ứng hỗn hợp chứa **J-2** (360 mg, 0,842mmol), 2,4-diclo-[1,3,5] triazin (152 mg, 1,01mmol) và DIPEA (218 mg, 1,68mmol, 0,279mL) trong DMA (5mL, 0,16 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 h. Hỗn hợp rxn được bổ sung EtOAc, được rửa bằng H_2O 3 lần và sau đó nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 20% EtOAc/heptan để tạo ra 267 mg **M-1** (hiệu suất 58,6%) ở dạng dầu không màu. LCMS [M+1] 541.

Bước 2: Tổng hợp N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)(3,4-diflophenyl) metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N,4-dimetyl-1,3,5-triazin-2-amin (M-2)

M-2 (176 mg, 99%) được tạo ra từ **M-1** theo quy trình tương tự tới bước 5 trên Sơ đồ A. LCMS [M+1] 521.

Bước 3: Tổng hợp (3,4-diflophenyl)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(metyl(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (M-3)

Theo quy trình tương tự như bước 3 trên Sơ đồ K, **M-2** được cho phản ứng với TBAF để tạo ra **M-3** ở dạng thô dùng cho bước tiếp theo. LCMS [M+1] 407.

Bước 4: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(metyl(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol (M-4) và (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(metyl(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol (M-5)

Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **M-3** được cho phản ứng với TFA trong nước. **M-4** (78,97 mg, 64%) và **M-5** (24,48 mg, 20%) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bằng SFC không đối xứng.

M-4: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,26 - 1,34 (m, 1 H) 1,56 - 1,69 (m, 1 H) 2,13 (br. s., 1 H) 2,24 - 2,32 (m, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,78 (br. s., 1 H) 3,91 (br. s., 1 H) 4,33 (d, J=15,89 Hz, 1 H) 4,48 (br. s., 1 H) 4,60 (br. s., 1 H) 4,92 - 5,04 (m, 1 H) 5,56 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 2 H) 8,39 (d, J=14,67 Hz, 1 H)

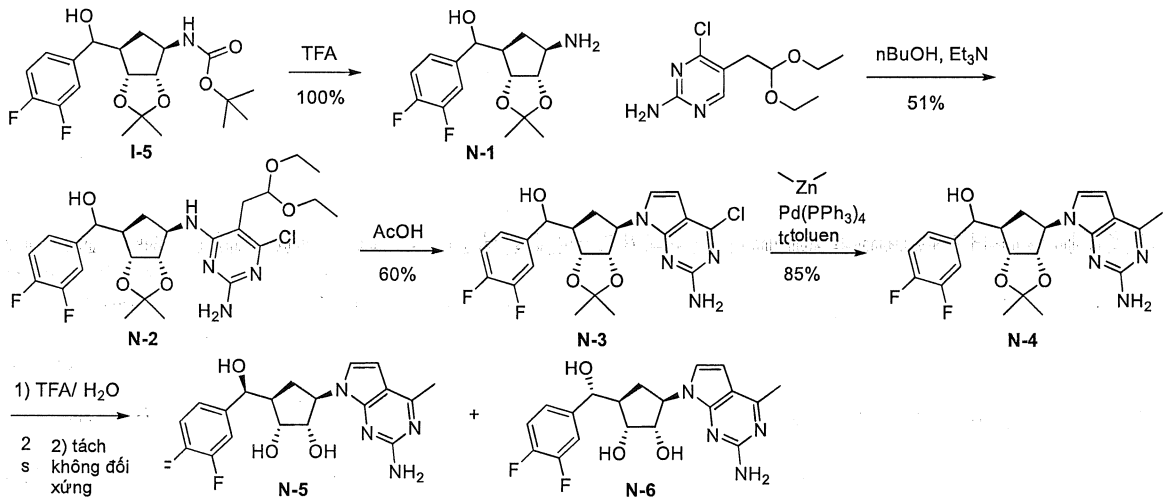
M-5: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,36 - 1,48 (m, 2 H) 2,09 (br. s., 1 H) 2,27 (d, J=23,74 Hz, 3 H) 2,98 (d, J=4,10 Hz, 3 H) 3,73 (br. s., 1

H) 3,90 (m, 1 H) 4,70 (br. s., 1 H) 4,93 (t, J=9,99 Hz, 1 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,31 (d, J=9,39 Hz, 2 H) 8,34 (d, J=33,65 Hz, 1 H)

Ví dụ 48 (Sơ đồ N) - (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (N-5)

Ví dụ 49 (Sơ đồ N) - (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (N-6)

Sơ đồ N



Bước 1: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (N-1)

I-5 (616 mg, 1,54mmol) trong TFA (3mL, c=0,5 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10-15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung EtOAc và được trung hòa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ đến độ pH khoảng 7, lớp nước được chiết bằng EtOAc 3 lần, các chất hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được cô để tạo ra 460 mg **N-1** (hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng cho bước tiếp theo. LCMS [M+1] 300,15.

Bước 2: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-amino-6-clo-5-(2,2-dietoxyetyl)pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (N-2)

Hỗn hợp này chứa **N-1** (214 mg, 0,714mmol), 4,6-diclo-5-(2,2-dietoxyetyl)pyrimidin-2-amin (200 mg, 0,714mmol), và trietylamin (289 mg, 2,86mmol) trong 10mL nBuOH được gia nhiệt ở 135°C trong ống kín trong 40 h. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến r.t., được cô, H_2O được bổ sung, được chiết bằng EtOAc, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với 50-60% EtOAc/heptan để tạo ra 200 mg **N-2** (hiệu suất 51%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 543,20.

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(2-amino-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (N-3)

N-2 (200 mg, 0,368mmol) được bổ sung vào axit axetic (15mL, c=0,025 M), dung dịch được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không, phần lắng cặn được bổ sung EtOAc, được trung hòa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, các lớp được tách và nước được chiết bằng EtOAc 3 lần. Lớp hữu cơ được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 50% EtOAc/heptan để tạo ra 100 mg **N-3** (60% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS [M+1] 451,10.

Bước 4: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(2-amino-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(3,4-diflophenyl)metanol (N-4)

Theo quy trình tương tự tới bước 5 trên Sơ đồ A, **N-3** được chuyển hóa thành **N-4** (69 mg, 85%). LCMS [M+1] 431,15.

Bước 5: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(S)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (N-5) và

(1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(R)-(3,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl]xyclopentan-1,2-diol (N-6)

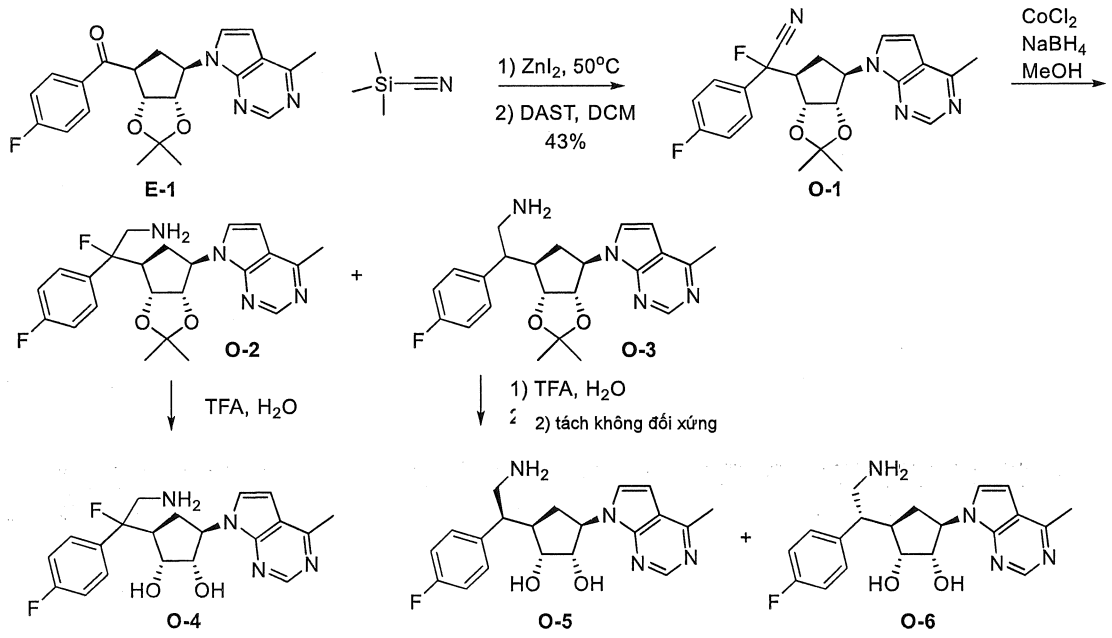
Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **N-4** được cho phản ứng với TFA trong nước. **N-5** (14,6 mg, 23%) và **N-6** (6,6 mg, 11%) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bằng SFC không đối xứng.

N-5: LCMS [M+1] 390,85. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,07 (d, J=3,74 Hz, 1 H) 6,38 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 5,74 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=6,60 Hz, 1 H) 4,71 - 4,79 (m, 1 H) 4,51 - 4,58 (m, 2 H) 4,15 - 4,21 (m, 1 H) 3,90 (br. s., 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,18 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 1,44 (d, J=10,34 Hz, 1 H)

N-6: LCMS [M+1] 390,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,16 (br. s., 1 H) 7,12 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 6,40 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 5,89 (s, 2 H) 5,76 (br. s., 1 H) 4,86 (d, J=5,94 Hz, 1 H) 4,76 (t, J=4,62 Hz, 1 H) 4,73 (q, J=8,88 Hz, 1 H) 4,68 (br. s., 1 H) 4,08 - 4,12 (m, 1 H) 3,83 - 3,86 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 2,16 (dt, J=8,53, 4,21 Hz, 1 H) 1,76 (dt, J=12,98, 8,47 Hz, 1 H) 1,57 - 1,64 (m, 1 H)

Ví dụ 50 (Sơ đồ O) - (1S,2R,3S,5R)-3-[2-amino-1-flo-1-(4-flophenyl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (O-5)
Ví dụ 51 (Sơ đồ O) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(1S)-2-amino-1-(4-flophenyl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (O-6)
Ví dụ 52 (Sơ đồ O) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(1R)-2-amino-1-(4-flophenyl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (O-7)

Sơ đồ O



Bước 1: Tổng hợp 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-flo-2-(4-flophenyl)axetonitril (O-1)

Hỗn hợp chứa **E-1** (175 mg, 0,443mmol) và kẽm(II) iodua (2,12 mg, 0,00664mmol) trong ống dễ đậy kín được bổ sung 2mL CH_2Cl_2 khan, tiếp đó là trimetylsilyl xyanua (0,25mL) trong điều kiện nitơ. Phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt ở 50°C trong 2 ngày. Hỗn hợp thu được được làm lạnh trong bể đá, DAST (78,5 mg, 0,487mmol) được bổ sung từng giọt, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng H_2O, 0,5 N HCl, dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, nước muối và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với 50% EtOAc/heptan để tạo ra 80 mg **O-1** (hiệu suất 43%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1] 425,10.

Bước 2: Tổng hợp 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-flo-2-(4-flophenyl)etan-1-amin (O-2) và 2-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-amin (O-3)

O-1 (70 mg, 0,16mmol) được hoà tan trong 0,5mL MeOH. Coban (II) clorua hexahydrat (118 mg, 0,495mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được làm lạnh trong bể đá. $NaBH_4$ (32,8 mg, 0,825mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được cô, được tinh chế bằng đĩa TLC điều chế với 5% MeOH/CH_2Cl_2 để tạo ra 20 mg **O-2** (hiệu suất 28%) ở dạng dầu màu vàng, (LCMS [M+1] 429,10) và 22 mg **O-3** (32% hiệu suất) ở dạng dầu màu vàng. (LCMS [M+1] 411,20)

Bước 3: Tổng hợp (1S,2R,3S,5R)-3-[2-amino-1-flo-1-(4-flophenyl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (O-4)

Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **O-2** được cho phản ứng với TFA trong nước. **O-4** (1,2 mg, 6,6%) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bằng SFC.

LCMS [M+1] 388,90. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,62 - 1,73 (m, 1 H) 1,81 (s, 3 H) 2,54 - 2,73 (m, 4 H) 4,17 (br. s., 1 H) 4,76 - 4,94 (m, 2 H) 6,59 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=8,68 Hz, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H)

Bước 4: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-[(1S)-2-amino-1-(4-flophenyl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (O-5) và (1S,2R,3R,5R)-3-[(1R)-2-amino-1-(4-flophenyl)etyl]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (O-6)

Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **O-3** được cho phản ứng với TFA trong nước. **O-5** (5,4 mg, 27%) và **O-6** (3,7 mg, 19%) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bằng SFC không đối xứng.

O-5: LCMS [M+1] 370,90. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,42 - 1,57 (m, 1 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 2,24 (br. s., 1 H) 2,49 - 2,68 (m, 3 H) 2,83 (br. s., 1 H) 2,96 - 3,10 (m, 1 H) 3,31 (d, J=13,20 Hz, 1 H) 4,02 (t, J=5,81 Hz, 1 H) 4,27 (t, J=6,79 Hz, 1

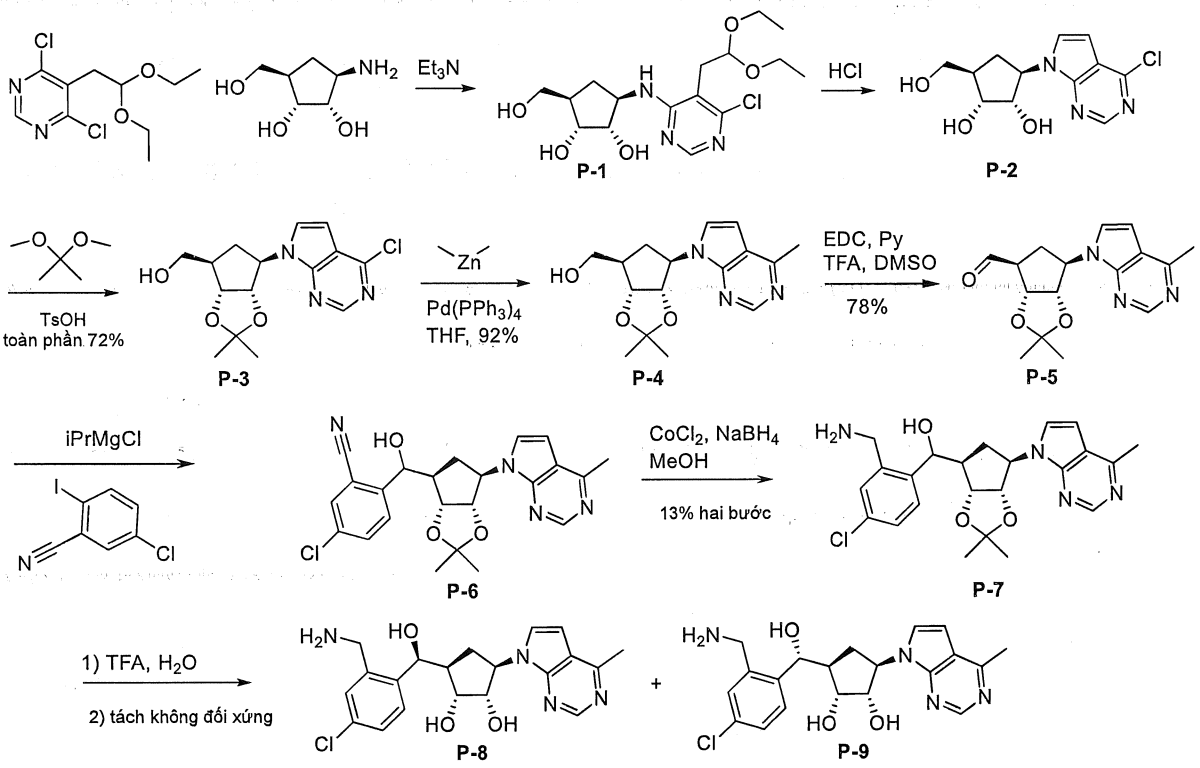
H) 4,75 (br. s., 1 H) 6,56 (d, J=3,18 Hz, 1 H) 6,98 (t, J=8,38 Hz, 2 H) 7,13 - 7,28 (m, 2 H) 7,31 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H)

O-6: LCMS [M+1] 370,90. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,78 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 2,26 - 2,40 (m, 2 H) 2,53 - 2,67 (m, 4 H) 2,91 - 3,00 (m, 1 H) 3,24 - 3,25 (m, 1 H) 3,67 - 3,78 (m, 1 H) 4,19 - 4,32 (m, 1 H) 4,82 - 4,89 (m, 1 H) 6,60 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=8,68 Hz, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 3 H) 8,44 - 8,52 (m, 1 H)

Ví dụ 53 (Sơ đồ P) - (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(2-(aminometyl)-4-clophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (P-8)

Ví dụ 54 (Sơ đồ P) - (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(2-(aminometyl)-4-clophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (P-9)

Sơ đồ P



Bước 1: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-((6-clo-5-(2,2-dietoxyetyl)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(hydroxymetyl)xyclopentan-1,2-diol (P-1)

(1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hydroxymetyl)xyclopentan-1,2-diol (4160 mg, 22,6mmol) và 4,6-diclo-5-(2,2-dietoxyetyl)pyrimidin (*J. Med. Chem.* 10, 665, **1967**) (5000 mg, 18,86mmol) trong 40mL etanol tuyệt đối trong bình cầu đậy kín được cho phản ứng với Et_3N (7630 mg, 75,4mmol), được gia nhiệt ở 80°C trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể đá, chất rắn được lọc và nước cái được cô để tạo ra **P-1** ở dạng huyền phù đặc màu nâu mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 375,80.

Bước 2: Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-3-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-(hydroxymetyl) xyclopentan-1,2-diol (P-2)

Huyền phù chứa **P-1** (7088 mg, 18,86mmol) trong 30mL dioxan, được cho phản ứng với 10mL HCl 1N, được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NH_4OH đến độ pH = 7 và các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không để thu được **P-2** ở dạng huyền phù đặc màu nâu mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 283,85.

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (P-3)

P-2 (5350 mg, 18,86mmol) và 2,2-dimetoxypropan (50mL, c=0,38 M) được cho phản ứng với axit p-toluenulphonic monohydrat (7170 mg, 37,7mmol) và huyền phù màu nâu vàng được điều chỉnh đến pH 4-5, được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 100mL H_2O, được trung hòa bằng $NaHCO_3$ rắn. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ cẩn thận trong chân không và dung dịch nước màu nâu thu được được chiết bằng 20% isopropanol/DCM, các chất hữu cơ được kết hợp, được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 50% EtOAc/DCM đến 100% EtOAc để tạo ra 4,4 g **P-3** ở dạng gôm màu vàng (hiệu suất toàn phần 72%).

LCMS [M+1] 324,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,63 (s, 1 H) 7,33 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 4,94 - 5,06 (m, 2 H) 4,72 (dd, J=6,66, 4,46

Hz, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 1 H) 3,78 - 3,85 (m, 1 H) 2,43 - 2,56 (m, 2 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,09 (br. s., 1 H) 1,55 - 1,64 (m, 3 H) 1,33 (s, 3 H)

Bước 4: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (P-4)

Theo quy trình tương tự tới bước 5 trên Sơ đồ A, **P-3** được chuyển hóa thành **P-4** (930 mg, 88%).

LCMS [M+1] 304,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,25 (s, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 2,21 - 2,34 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 3,75 (br. s., 1 H) 3,80 (br. s., 1 H) 4,65 (dd, J=6,66, 4,10 Hz, 1 H) 4,86 - 5,00 (m, 2 H) 6,57 (br. s., 1 H) 7,25 (br. s., 1 H) 8,71 (s, 1 H)

Bước 5: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt (P-5)

EDC·HCl (3110 mg, 16,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **P-4** (1230 mg, 4,055mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (22,5mL, c=0,18 M). Pyridin (641 mg, 8,11mmol) được bổ sung tiếp theo bằng TFA (462 mg, 4,05mmol), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O, được chiết bằng EtOAc hai lần, các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng H_2O 3 lần, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra **P-5** (950 mg) ở dạng dầu màu nâu (hiệu suất 78%).

LCMS [M+1] 302,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 1,28 (s, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,58 - 2,69 (m, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 3,13 (td, *J*=8,68, 4,28 Hz, 1 H) 4,94 (dd, *J*=6,60, 4,16 Hz, 1 H) 5,04 (td, *J*=8,04, 4,34 Hz, 1 H) 5,14 (dd, *J*=6,42, 4,22 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=3,42 Hz, 1 H) 7,26 (br. s., 1 H) 8,73 (s, 1 H) 9,80 (s, 1 H)

Bước 6: Tổng hợp 5-clo-2-(((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(hydroxy)metyl)benzonitril (P-6)

Dung dịch chứa 5-clo-2-iodobenzonitril (1570 mg, 5,97mmol) trong THF khô (29,9mL, c=0,2 M) ở -78°C được bổ sung isopropylmagie clorua (1080 mg, 7,47mmol, 5,74mL, 1,3 M). Dung dịch thu được được khuấy ở -78°C trong 15 phút, **P-5** (900 mg, 2,99mmol) trong THF (5,0mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bể đá, được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Sau đó, phản ứng được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl, được chiết bằng EtOAc 3 lần; các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 5% MeOH/DCM để tạo ra **P-6** (700 mg) ở dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1] 439,10.

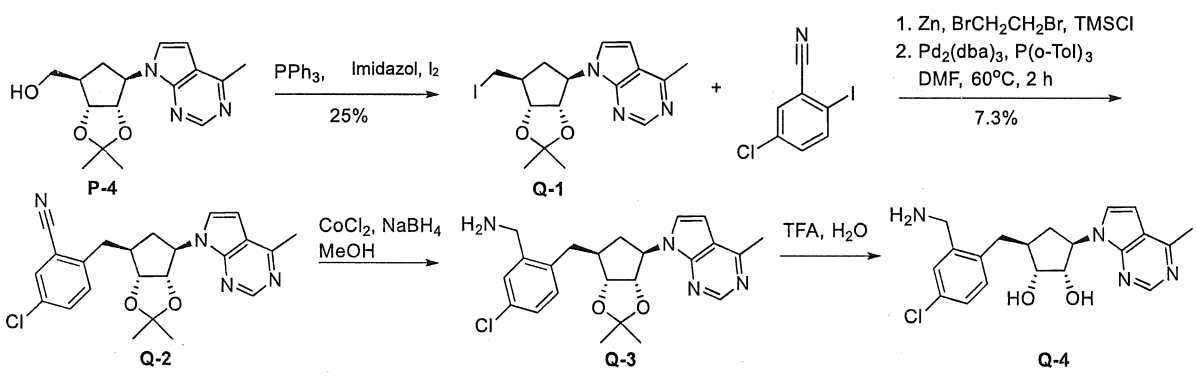
Bước 7: Tổng hợp (2-(aminometyl)-4-clophenyl)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (P-7)

Dung dịch chứa **P-6** (200 mg, 0,456mmol) trong MeOH (5mL, c=0,09 M) được bổ sung coban(II) clorua hexahydrat (545 mg, 2,28mmol), và $NaBH_4$ (181 mg, 4,56mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 h, sau đó được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl. Nước được bão hòa bằng NaCl rắn và được chiết nhiều lần bằng 20% isopropyl rượu/DCM. Các lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 50 mg **P-7** ở dạng dầu không màu (13% hai bước). LCMS [M+1] 443,10.

Bước 8: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(2-(aminometyl)-4-clophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (P-8) và (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(2-(aminometyl)-4-clophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (P-9)

Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **P-7** được cho phản ứng với TFA trong nước. **P-8** (5,5 mg, hiệu suất 12%) và **P-9** (0,2 mg, 0,4% hiệu suất) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bằng SFC không đối xứng. LCMS [M+1] 403,00.

Ví dụ 55 (Sơ đồ Q) - (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-clobenzyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (Q-4)



Bước 1: Tổng hợp 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(iodometyl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d] [1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (Q-1)

Dung dịch chứa triphenylphosphin (529 mg, 1,98mmol) và imidazol (135 mg, 1,98mmol) trong metylen clorua (8,24mL, c=0,2 M) được bổ sung I_2 (502 mg, 1,98mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt **P-4** (500 mg, 1,65mmol) trong 2mL metylen clorua. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó được pha loãng bằng nước (20mL), được chiết bằng metylen clorua (3 x 20mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 60% EtOAc/heptan để tạo ra 280 mg **Q-1** ở dạng dầu màu vàng (hiệu suất 25%).

LCMS [M+1] 414,00. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 2,26 - 2,37 (m, 1 H) 2,40 (dd, J=11,55, 5,93 Hz, 1 H) 2,59 (dt, J=12,29, 6,08 Hz, 1 H) 2,80 (s, 3 H) 3,41 (dd, J=10,03, 6,72 Hz, 1 H) 3,50 (dd, J=10,09, 4,83 Hz, 1 H) 4,56 (t, J=6,11 Hz, 1 H) 5,02 - 5,13 (m, 2 H) 6,64 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp 5-clo-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)benzonitril (Q-2)

Huyền phù chứa kẽm (318 mg, 4,87mmol) trong DMF khô đã loại khí (8,11mL, c=0,1 M) được bổ sung 1,2-dibrometan (33 mg, 0,17mmol , 15 uL) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt bằng súng sấy trong khoảng 30 giây cho tới khi khí bắt đầu bay lên từ dung dịch chỉ ra sự hoạt hóa kẽm xảy ra. Hỗn hợp này được để nguội tới r.t. TMSCl (19 mg, 0,18mmol , 23 uL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa **Q-1** (335 mg, 0,811mmol) trong DMF khô đã loại khí (1mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 60°C trong 5 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi để lắng phần kẽm rắn, hỗn hợp phản ứng được lọc qua thiết bị lọc xi lanh vào hỗn hợp chứa 5-clo-2-iodobenzonitril (214 mg, 0,812mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,2 mg, 0,0406mmol) và tri-o-tolylphosphin (49,4 mg, 0,162mmol) trong 1mL DMF khô đã loại khí. Hỗn hợp phản ứng được xúc rửa bằng nitơ, và được khuấy ở 80°C trong 2 h. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa H_2O (30mL) và EtOAc (30mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng H_2O (3 x 30mL) và nước muối (1 x 30mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 70% EtOAc/heptan để tạo ra 25 mg **Q-2** (hiệu suất 7,3%).

LCMS [M+1] 423,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,29 (s, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 2,21 - 2,38 (m, 2 H) 2,48 - 2,60 (m, 1 H) 2,78 (s, 3 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 3,24 (dd, J=14,18, 6,72 Hz, 1 H) 4,62 (t, J=6,72 Hz, 1 H) 4,92 - 5,01 (m, 1 H) 5,04 (dd, J=7,09, 5,38 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,44, 2,20 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

Bước 3: Tổng hợp (5-clo-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)phenyl)metanamin (Q-3)

Theo quy trình tương tự như bước 7 trên Sơ đồ P, **Q-2** được khử thành **Q-3** ở dạng thô dùng cho bước tiếp theo. LCMS [M+1] 427,10.

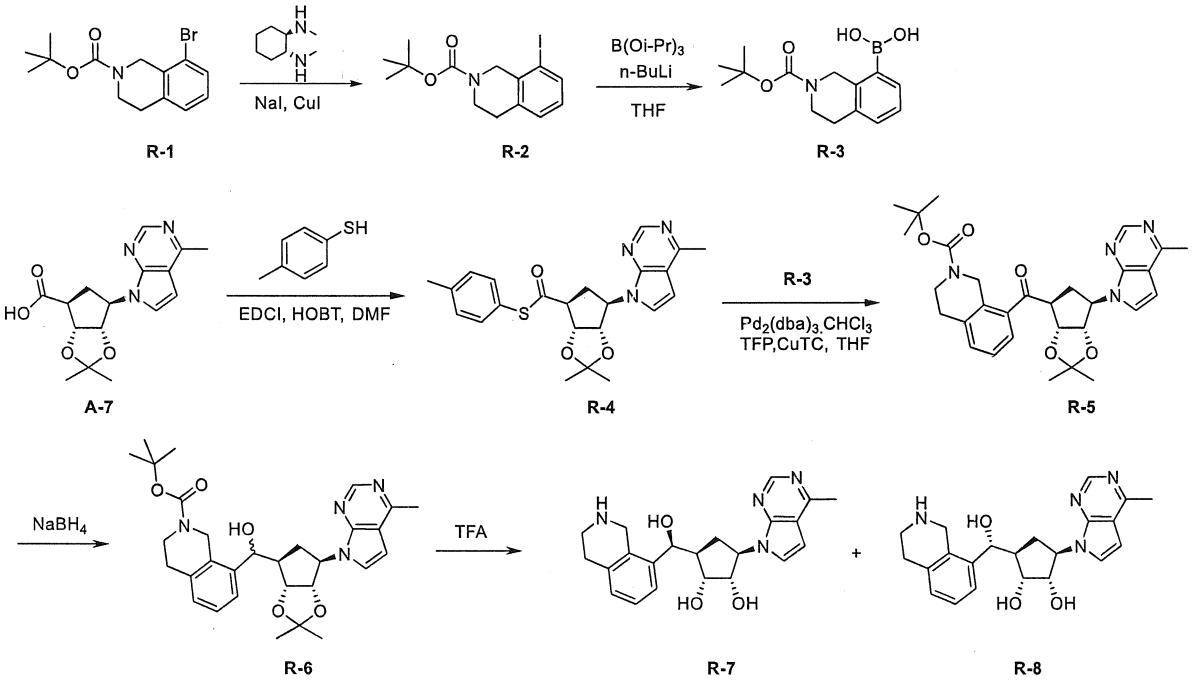
Bước 4: Tổng hợp (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-clobenzyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (Q-4)

Theo quy trình tương tự như bước 4 trên Sơ đồ K, **Q-3** được cho phản ứng với TFA trong nước. **Q-4** (9,5 mg, 35%) được tách ra sau khi thao tác tiếp và tinh chế bằng SFC không đối xứng.

Q-4: LCMS [M+1] 386,85. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,48 - 1,56 (m, 1 H) 1,97 - 2,04 (m, 1 H) 2,11 (br. s., 1 H) 2,53 - 2,60 (m, 5 H) 2,91 (dd, J=14,09, 5,72 Hz, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 2 H) 4,29 (t, J=6,23 Hz, 1 H) 4,84 (q, J=8,37 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,41 (br. s., 1 H) 7,62 (d, J=2,22 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H)

Ví dụ 56 (Sơ đồ R) - (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-hydroxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (R-7)
Ví dụ 57 (Sơ đồ R) - (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-hydroxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (R-8)

Sơ đồ R



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (R-2)

Hỗn hợp chứa tert-butyl 8-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (**R-1**) (1100 mg, 3,52mmol), NaI (4,76 g, 31,8mmol), CuI (402 mg, 2,12mmol) và trans-N,N-dimetylxyclohexan (602 mg, 4,22mmol) trong dioxan (20mL) được sục bằng N_2 trong 10 phút. Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở 110°C trong ống kín trong 48 h. Phản ứng được pha loãng bằng ete dầu mỏ (50mL) và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAC trong ete dầu mỏ từ 0 đến 20% để thu được **R-2** (1200 mg, 94,8%) ở dạng gôm màu vàng sáng. LCMS [M+1-tBu] 304; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,44 (br. s., 2H), 3,62 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,81 (d, J=4,8 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H)

Bước 2: Tổng hợp axit (2-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)boronic (R-3)

Dung dịch chứa **R-2** (250 mg, 0,696mmol) và triisopropyl borat (262 mg, 0,321mmol) trong THF khô (8mL) được bổ sung 2,5 M n-BuLi (0,418mL, 1,04mmol) at -60 °C.hỗn hợp này được khuấy ở -60 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào NH_4Cl aq

(15mL) và được chiết bằng EtOAc (10mL x 3). Phần chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được dạng thô. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng MeOH trong DCM từ 0 đến 10% để thu được **R-3** (180 mg, 93%) ở dạng gôm màu vàng sáng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp S-(p-tolyl) (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbothioat (R-4)

Hợp chất **A-7** (270 mg, 0,851mmol) trong THF được bổ sung 4-metylbenzenthiol (211 mg, 1,7mmol), DIPEA (440 mg, 3,4mmol) và T3P (1,08 g, 1,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng (15 °C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 5-10°C trong 2 ngày. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ (20mL) và được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (15mL) và được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 100% để thu được **R-4** (320 mg, 89%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 424

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 8-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-cacbonyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (R-5)

Hỗn hợp chứa **R-4** (125 mg, 0,3mmol) và **R-3** (180 mg, 0,32mmol), CuTC (90 mg, 0,47mmoi), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (31 mg, 0,03mmol) và TFP (20,6 mg, 0,0886mmol) trong THF khô (5mL) được loại khí bằng N_2 bốn lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong ống kín trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không đến khô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 100% để thu được **R-5** (70 mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 533

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl 8-(((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)(hydroxy)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (R-6)

Dung dịch chứa **R-5** (70 mg, 0,131mmol) trong MeOH (2mL) được bổ sung $NaBH_4$ (86,9 mg, 2,30mmol) ở nhiệt độ trong phòng 15 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 15°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (10mL) và được chiết bằng EtOAc (10mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được dạng thô **R-6** (60 mg, 85%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 6: Tổng hợp (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-hydroxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (R-7) và (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-hydroxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (R-8)

Hợp chất **R-6** (60 mg, 0,1mmol) được bổ sung TFA/H_2O (1mL/ 1mL, được làm nguội đến 0°C trước đó). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15°C) trong 3 h. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được dạng thô mà được tinh chế bằng SFC. Sau SFC, các sản phẩm được tinh chế lại bằng TLC điều chế để thu được **R-7** (4,5 mg, 13%) và **R-8** (3,5 mg, 9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

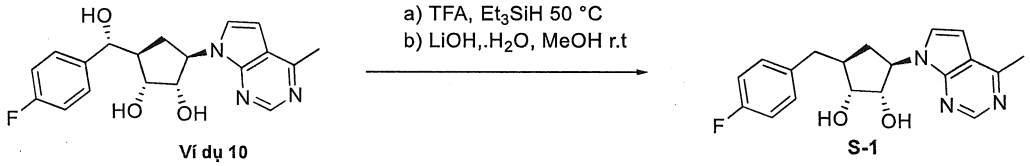
R-7: LCMS [M+1] 395; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,59 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 1H), 4,81 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=5,3, 9,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 2H), 2,92 (d, J=4,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,22 (td, J=8,8, 13,1 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J=8,3, 10,7, 13,1 Hz, 1H)

R-8: LCMS [M+1] 395; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,72 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 4,14 -

4,10 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H) 2,09 - 1,99 (m, 1H)

Ví dụ 58 (Sơ đồ S) - (1S,2R,3S,5R)-3-(4-flobenzyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (S-1)

Sơ đồ S



Ví dụ 10

Hỗn hợp chứa (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(4-flophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (**Ví dụ 10**) (30 mg, 0,084mmol), axit trifloaxetic (302 ul) và trietylsilan (268 ul, 1,68mmol) được gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó lithihydroxit monohydrat (20 mg, 0,48mmol) và metanol (1mL) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ metanol, sau đó được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra **S-1** ở dạng dầu với hiệu suất 52%.

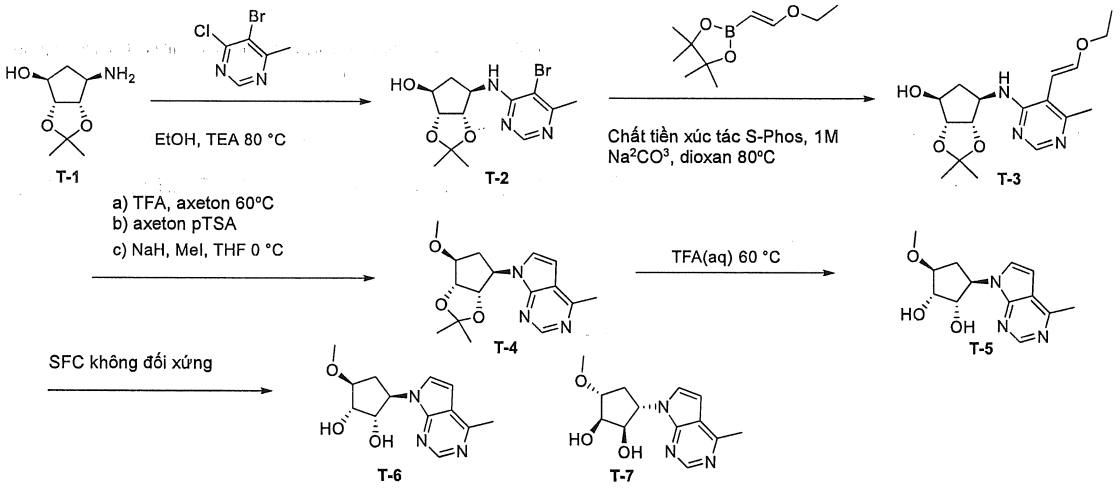
LCMS-APCI(+): MH+=342, ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,64 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=5,9, 8,1 Hz, 2H), 7,08 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,98 - 4,84 (m, 2H), 4,77 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,23 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 2,92 (dd, J=6,6, 13,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,06 (td, J=8,3, 13,0 Hz, 1H), 1,60 - 1,41 (m, 1H)

Ví dụ 59 (Sơ đồ T) - (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (T-5)

Ví dụ 60 (Sơ đồ T) - (1S,2S,3S,5R)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (T-6)

Ví dụ 61 (Sơ đồ T) - (1R,2R,3R,5S)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (T-7)

Sơ đồ T



Bước 1: (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-bromo-6-metylpyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol. (T-2)

Hỗn hợp chứa (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**T-1**) (786 mg, 4,54mmol), 5-bromo-4-clo-6-metylpyrimidin (1,04 g, 4,99mmol) và trimetylamin (0,822mL, 5,9mmol) trong etanol (9,0mL, 0,5 M) được gia nhiệt đến 80°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này thô phản ứng được cô thành dạng rắn, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel với gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra **T-2** ở dạng chất rắn màu trắng, 1,35 g (hiệu suất 87%).

LCMS-ESI(+): MH+=344/346, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,29 (s, 1H), 4,60 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 1,76 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-etoxyvinyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol. (T-3)

Dung dịch chứa **T-2** (2,06 g, 5,98mmol) và (E)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,19 g, 5,98mmol) trong dioxan (19,9mL, 0,3 M) được súc rửa trong chân không bằng nitơ, sau đó 2N natri cacbonat (nước) (8,98mL) được bổ sung tiếp theo bằng chất tiền xúc tác S-Phos (136 mg, 0,180mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80 °C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến r.t., sau đó được

pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô thành dầu, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra **T-3** ở dạng chất rắn màu trắng, 1,21 g (hiệu suất 60%).

LCMS-ESI(+): MH+=336, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,23 (s, 1H), 6,66 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,63 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 5,32 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 3H), 4,07 (br. s., 1H), 3,87 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (td, *J*=5,2, 13,6 Hz, 1H), 1,62 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H)

Bước 3: Tổng hợp (+/-)-7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. (T-4)

Hỗn hợp chứa (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-etoxyvinyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (111 mg, 0,331mmol) và axit trifloaxetic (127 ul, 1,65mmol) trong axeton (3,31mL, 0,1 M) được gia nhiệt đến 60°C trong 43 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó được chưng cất đẳng phí với toluen. Dầu thô được hoà tan trong axeton (3,31mL), sau đó là DMP (81 ul, 0,662mmol) và PTSA (3,1 mg, 0,016mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó được hòa tan lại trong EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng dung dịch bão hoà $NaHCO_3$(nước), nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô thành dầu. Hỗn hợp này thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol ở dạng chất rắn màu trắng, 76 mg (hiệu suất 79%, độ tinh khiết 80%).

Huyền phù chứa (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolc[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (76 mg, 80% tinh khiết) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 60% natri hydrua (26 mg). Sau 15 phút metyl iodua (200 ul) được bổ sung. Sau 1 giờ, metyl iodua (200 ul) được bổ sung tiếp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 more giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hoà (nước),

sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô thành dầu. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra (+/-)-7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin ở dạng dầu không màu, 39 mg (hiệu suất 39%).

LCMS-ESI(+): MH+=304, ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 5,30 (ddd, *J*=2,6, 5,3, 7,8 Hz, 1H), 4,84 (dd, *J*=2,1, 6,2 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,94 (t, *J*=4,2 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 4H), 2,24 (td, *J*=4,6, 14,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (T-5), (1S,2S,3S,5R)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (T-6) và (1R,2R,3R,5S)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (T-7).

Hỗn hợp chứa **T-4** (39 mg, 0,13mmol) và 50% nước TFA (800 ul) được gia nhiệt đến 60 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó được tinh chế bằng SFC (3HOP cột) để tạo ra (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (**T-5**) ở dạng chất rắn màu trắng, 25 mg (hiệu suất 75%).

T-5: LCMS-APCI(+): MH+=264, ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 4,95 (q, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,23 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 3,87 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,09 (ddd, *J*=5,1, 9,0, 13,8 Hz, 1H).

T-5 được phân giải bằng SFC không đối xứng (Cột Lux Cenlulose-4 4,6 x 100 mm 3u, 30% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút) để tạo ra (1S,2S,3S,5R)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (**T-6**) ở dạng chất rắn màu trắng, 6 mg (hiệu suất 19%).

T-6: LCMS-APCI(+): MH+=264, ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,11 - 4,83 (m, 3H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,91 (br. s., 1H), 3,61 (t, J=4,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,56 (td, J=8,0, 14,0 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J=4,8, 9,1, 13,8 Hz, 1H)

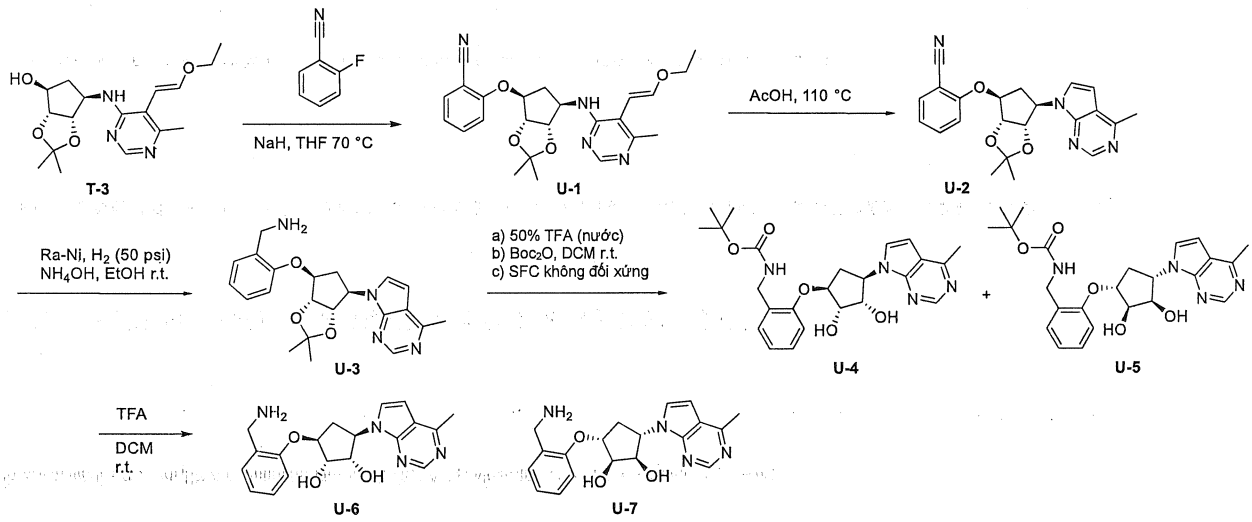
và (1R,2R,3R,5S)-3-metoxy-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (**T-7**) ở dạng chất rắn màu trắng, 6 mg (hiệu suất 19%).

T-7: LCMS-APCI(+): MH+=264, 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,07 - 4,92 (m, 3H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,91 (br. s., 1H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,56 (td, J=8,1, 13,8 Hz, 1H), 1,76 (ddd, J=4,6, 8,9, 13,8 Hz, 1H)

Ví dụ 62: (Sơ đồ U) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (U-6)

Ví dụ 63: (Sơ đồ U) - (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (U-7)

Sơ đồ U



Bước 1: Tổng hợp 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-etoxyvinyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)benzonitril. (U-1)

Hỗn hợp chứa **T-3** (181 mg, 0,54mmol) và 2-flobenzonitril (57,4 ul, 65,4 mg, 0,54mmol) trong THF (1,8mL, 0,3 M) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 60% natri hydrua (45,3 mg, 1,13mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 70°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến r.t. Sau đó được làm nguội bằng dung dịch bão hoà NH_4Cl(nước), được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO4, được lọc, sau đó được cô thành dầu. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% EtOAc-Heptan để tạo ra **U-1** ở dạng dầu màu hổ phách, 210 mg (89% hiệu suất).

LCMS-ESI(+): MH+=437, ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,68 - 7,49 (m, 2H), 7,19 - 6,98 (m, 2H), 6,47 (d, J=13,2 Hz, 1H), 5,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,41 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 4H), 3,86 (q, J=6,8 Hz, 2H), 2,70 (td, J=6,1, 15,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (d, J=15,2 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 4H).

Bước 2: 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)benzonitril. (U-2)

Dung dịch chứa **U-1** (210 mg, 0,481mmol trong axit axetic (4,81mL, 0,1 M) được gia nhiệt đến 110°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% EtOAc-Heptan để tạo ra **U-2** ở dạng thủy tinh màu hổ phách tối, 166 mg (hiệu suất 88%).

LCMS-ESI(+): MH+=391, ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,69 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,48 (dd, J=3,2, 6,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,95 (dd, J=2,7, 6,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J=5,9 Hz, 1H), 3,06 (td, J=7,6, 14,7 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,57 (d, J=14,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 4H), 1,34 (s, 4H).

Bước 3: Tổng hợp (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)phenyl)metanamin (U-3)

Hỗn hợp chứa **U-2** (139 mg, 0,356mmol) trong etanol (7,12mL, 0,05 M) được bổ sung 28% NH_4OH (3mL) và Niken Raney (70 mg, 1,2mmol). Hỗn hợp này được hydro hóa ở 50 psi trong bom thép không gỉ trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, sau đó phần lọc được cô thành dầu và được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% MeOH trong EtOAc để tạo ra **U-3** ở dạng dầu không màu, 81 mg (hiệu suất 58%).

LCMS-APCI(+): MH+=395, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,28 (dt, J=3,5, 7,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, J=3,4, 6,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,87 (t, J=5,9 Hz, 1H), 3,72 (br. s., 2H), 2,95 (td, J=7,0, 14,1 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl (2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzyl)carbamat (U-4) và tert-butyl (2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzyl)carbamat (U-5)

Dung dịch chứa **U-3** (81 mg, 0,21mmol) trong 50% TFA (nước) (600 ul) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu. Hỗn hợp chứa dầu thô và Boc_2O (30,8 mg, 1,41mmol) trong DCM 30,8 mg, 0,141mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng.trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 40 đến 100% EtOAc trong heptan, sau đó là 0-20% MeOH trong EtOAc để tạo ra hỗn hợp raxemic chứa **U-4** và **U-5** ở dạng dầu không màu, 73 mg. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bởi SFC không đối xứng (Cột Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3u, 30% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút) để tạo ra **U-4** (25,4 mg, hiệu suất 40%) và U-5 (24,4 mg, hiệu suất 38%) ở dạng chất rắn màu trắng.

U-4 : LCMS-ESI(+): MH+=455, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,52 (s, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,84 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,15 (q, J=8,6 Hz, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 2H), 4,34 - 4,15 (m, 2H), 4,11 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,90 (ddd, J=7,3, 9,4, 14,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,33 (s, 9H). [α]D22= +61,3° (c=0,1, MeOH).

U-5: LCMS-ESI(+): MH+=455, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 7,02 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,25 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,74 (d, J=7,1 Hz, 2H), 4,43 - 4,25 (m, 2H), 4,21 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J=7,3, 9,5, 14,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,38 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). [α]D22= -86,1° (c=0,1, MeOH)

Bước 5: Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (U-6)

Hỗn hợp chứa **U-4** (24 mg, 0,053mmol) và axit trifloaxetic (120 mg, 1,06mmol) trong DCM (0,176mL, 0,3 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được cô thành dầu và được tinh chế bằng SFC (cột ZymorSpher Pyridin Diol 150 x 21,2mm với 20-40% MeOH @ 5%/phút, 100 bar, 60mL/phút.) để tạo ra **U-6** ở dạng chất rắn màu trắng, 6,54 mg (hiệu suất 35%).

LCMS-APCI(+): MH+=355, 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,96 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J=2,6 Hz, 1H), 5,12 (q, J=8,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J=3,1 Hz, 1H), 4,06 (br. s., 1H), 2,94 - 2,75 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,03 (t, J=9,7 Hz, 1H)

Bước 6: Tổng hợp (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (U-7)

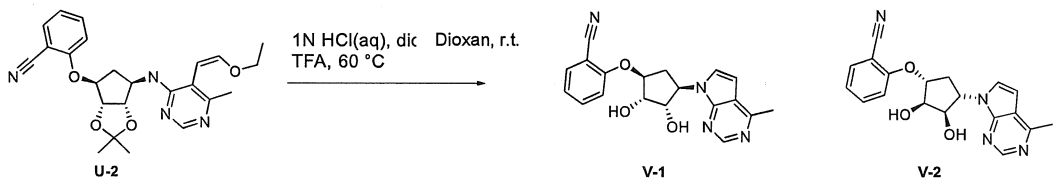
U-7 được điều chế theo cách tương tự như **U-6** bắt đầu từ **U-5** để tạo ra chất rắn màu trắng, 9 mg (hiệu suất 50%).

LCMS-APCI(+): MH+=355, 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,66 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,19 - 5,04 (m, 2H), 4,63 (d, J=4,4 Hz, 2H), 4,08 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,87 (td, J=8,3, 14,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,06 (ddd, J=4,0, 9,5, 13,9 Hz, 1H)

Ví dụ 64 (Sơ đồ V) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzonitril (V-1)

Ví dụ 65 (Sơ đồ V) - 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzonitril (V-2)

Sơ đồ V



Bước 1: Tổng hợp 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzonitril (V-1) và 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzonitril (V-2)

V-1 (9,5 mg, hiệu suất 47%) và **V-2** (9,4 mg, hiệu suất 47%) được điều chế từ **U-2** theo cách tương tự như bước 5 trên Sơ đồ U.

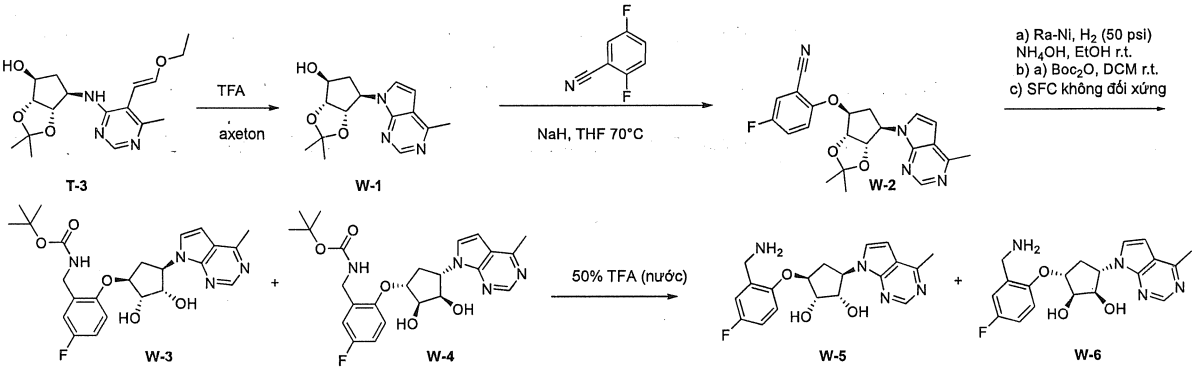
V-1: LCMS-ESI(+): MH+=351, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,68 (br. s., 1H), 7,75 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,36 (q, J=8,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,71 (dd, J=4,6, 8,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J=4,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,18 (ddd, J=2,4, 7,6, 14,7 Hz, 1H).

V-2: LCMS-ESI(+): MH+=351, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,73 (br. s., 1H), 7,79 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 4,90 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,72 (dd, J=4,6, 8,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,19 (ddd, J=2,3, 7,6, 14,8 Hz, 1H)

Ví dụ 66 (Sơ đồ W) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (W-5)

Ví dụ 67 (Sơ đồ W) - (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol. (W-6)

Sơ đồ W



Bước 1: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (W-1)

Hỗn hợp chứa **T-3** (111 mg, 0,331mmol) và axit trifloaxetic (127 ul, 1,65mmol) trong axeton (3,31mL, 0,1 M) được gia nhiệt đến 60°C trong 43 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó được hòa tan trong EtOAc. Lớp EtOAc được rửa bằng dung dịch bão hoà $NaHCO_3$(nước), nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô thành dầu. Hỗn hợp này thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra **W-1** ở dạng chất rắn màu trắng, 76 mg (hiệu suất 79%, 80% tinh khiết).

Bước 1: Tổng hợp 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flobenzonitril (W-2)

Hỗn hợp chứa **W-1** (67,1 mg, 0,2mmol) và 2,5-diflobenzonitril (55,0 mg, 0,395mmol , 55,0 uL) trong THF (1,01mL, c=0,3 M) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 60% natri hydrua (24,3 mg, 0,608mmol). Sau khi khuấy trong 3 phút hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 70°C trong 6 giờ, sau đó được làm nguội bằng dung dịch bão hoà NH_4Cl(nước), sau đó được pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 được lọc Sau đó được cô thành dầu. Dầu được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% EtOAc trong heptan để tạo ra **W-2** ở dạng bọt màu trắng, 101 mg (hiệu suất 81%).

LCMS-ESI(+): MH+=409, 1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,34 (s, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 2,59 (d, *J*=15,41 Hz, 1 H) 2,78 (s, 3 H) 3,05 (dt, *J*=15,16, 7,34 Hz, 1 H) 4,84 (d, *J*=6,36 Hz, 1 H) 4,86 - 4,92 (m, 1 H) 5,04 (d, *J*=4,40 Hz, 1 H) 5,35 - 5,53 (m, 1 H) 6,68 (d, *J*=3,18 Hz, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,78, 3,67 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=7,58 Hz, 2 H) 7,66 (br. s., 1 H) 8,80 (s, 1 H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzyl)carbamat (W-3) và tert-butyl (2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzyl)carbamat (W-4)

Hỗn hợp chứa **W-2** (101 mg, 0,247mmol) trong etanol (7,0mL) được bổ sung 28% amoni hydroxit (3,0mL) và Niken Raney (70 mg, 1,2mmol).Hỗn hợp này được hydro hóa ở 50 psi trong bom thép không gỉ trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, sau đó được cô thành bọt.

Amin thô này được bổ sung boc anhydrit (54 mg, 0,247mmol) trong DCM (3mL, 0,3 M) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô thành bọt và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hỗn hợp raxemic chứa **W-3** và **W-4** ở dạng dầu không màu, 104 mg, hiệu suất 982%). Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC không đối xứng (cột Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3u, 8% MeOH + 10mM NH3 @ 120 bar, 4mL/phút) để tạo ra **W-3** (34,2 mg, hiệu suất 27%) và **W-4** (35,9 mg, hiệu suất 28%) ở dạng chất rắn màu trắng.

W-3: LCMS-ESI(+): MH+=513, ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,86 - 8,76 (m, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=5,1 Hz, 2H), 6,67 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,25 (br. s., 1H), 5,07 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,89 - 4,71 (m, 3H), 4,21 (br. s., 1H), 2,98 (td, J=7,2, 14,7 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,54 (d, J=15,2 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 10H), 1,34 (s, 3H), [α]D22= +28,2° (c=0,1, MeOH)

W-4: LCMS-ESI(+): MH+=513 độ tinh khiết ~80%.

Bước 3: Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol. (W-5)

Hỗn hợp chứa **W-3** (34 mg, 0,066mmol) trong hỗn hợp chứa 50% TFA(nước) (0,4mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được cô và được tinh chế bằng SFC (ZymorSpher Pyridin Diol 150 x 21,2mm cột với 20-40% MeOH @ 5%/phút, 100 bar, 60mL/phút.) để tạo ra **W-5** ở dạng chất rắn màu trắng, 16,5 mg (hiệu suất 67%).

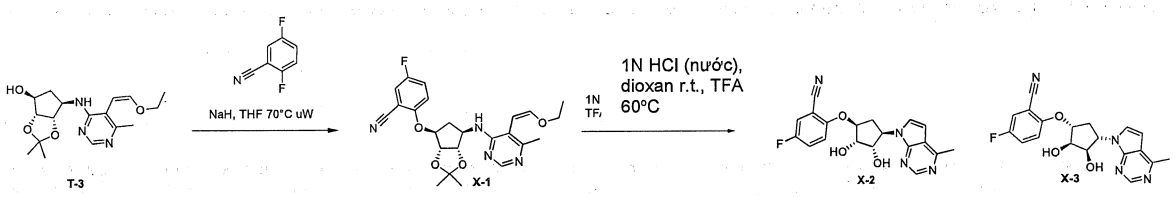
LCMS-ESI(+): MH+=373, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,65 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 2H), 6,72 (d, J=3,4 Hz, 1H), 5,19 - 4,98 (m, 2H), 4,69 - 4,48 (m, 2H), 4,06 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,04 (ddd, J=4,0, 9,5, 13,8 Hz, 1H)

Bước 4: Tổng hợp (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol. (W-6)

W-6 được điều chế từ **W-4** theo cách tương tự như bước 3 trên Sơ đồ W để tạo ra chất rắn màu trắng, 17,2 mg (hiệu suất 70%).
LCMS-ESI(+): MH+=373, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 6,72 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 5,18 - 5,02 (m, 2H), 4,69 - 4,54 (m, 2H), 4,06 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,94 - 2,74 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,04 (ddd, *J*=4,2, 9,5, 13,7 Hz, 1H).

Ví dụ 68 (Sơ đồ X) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzonitril (X-2)
Ví dụ 69 (Sơ đồ X) - 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzonitril (X-3)

Sơ đồ X



Bước 1: Tổng hợp 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((Z)-2-etoxyvinyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flobenzonitril. (X-1)

Hỗn hợp chứa **T-3** (67,1 mg, 0,2mmol) và O-flobenzonitril (25,5 ul, 0,240mmol) trong THF (0,67mL, 0,3 M) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 60% natri hydrua (16,8 mg, 0,42mmol). Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt tới 70°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 30 phút . Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch bão hoà NH_4Cl(nước), sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô thành dầu, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% EtOAc/Heptan để tạo ra **X-1** ở dạng dầu màu hổ phách, 58 mg (hiệu suất 64%).

LCMS-ESI(+): MH+=455, ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,47 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 5,43 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 5,39 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,81 - 4,65 (m, 4H), 3,87 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,69 (td, *J*=6,1, 14,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,31 (s, 2H), 1,27 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzonitril (X-2) và 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzonitril (X-3)

Hỗn hợp chứa **X-1** (58 mg, 0,13mmol) và 1N HCl(nước) (255 ul, 0,255mmol) trong 1,4-dioxan (0,382mL, 0,15 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng.trong 24 giờ. Axit trifloaxetic (200 ul) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu, sau đó được phân bố giữa EtOAc và và nước. Dung dịch bão hoà $NaHCO_3$(nước) được bổ sung và lớp EtOAc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc Sau đó được cô thành chất rắn màu trắng, 44 mg. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC không đối xứng (cột Lux Cenlulose-2 4,6 x 100 mm 3u, 30% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút) để tạo ra **X-2** (17 mg, 36% hiệu suất) và **X-3** (16,2 mg, 35% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng.

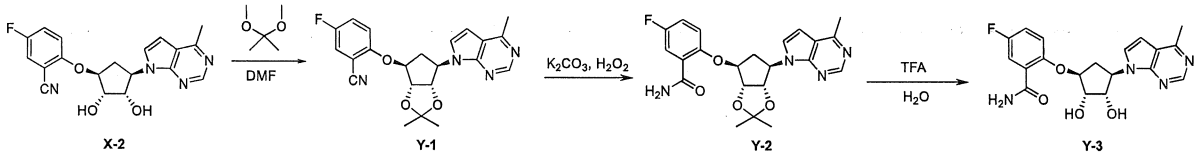
X-2: LCMS-ESI(+): MH+=369, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,79 (dd, J=3,1, 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,40 (dd, J=4,2, 9,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J=3,4 Hz, 1H), 5,41 (br. s., 1H), 5,15 (q, J=8,9 Hz, 1H),

4,77 (br. s., 1H), 4,53 (br. s., 1H), 4,05 (br. s., 1H), 2,97 - 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,11 - 1,93 (m, 1H), [α]D22= +47,3° (c=0,1, MeOH).

X-3: LCMS-ESI(+): MH+=369, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,72 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=2,9, 7,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (dd, J=4,0, 9,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J=3,4 Hz, 1H), 5,33 (q, J=8,6 Hz, 1H), 4,85 (br. s., 1H), 4,71 (dd, J=4,8, 8,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J=3,9 Hz, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,74 (br. s., 3H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), [α]D22= -53,5° (c=0,1, MeOH).

Ví dụ 70 (Sơ đồ Y) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzamit (Y-3)

Sơ đồ Y



Bước 1 – Tổng hợp 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flobenzonitril (Y-1)

Huyền phù chứa **X-2** (4 g, 9,8mmol) trong dimetoxypropan (60mL)/DMF (20mL) được bổ sung TsOH.H_2O (2990 mg, 15,75mmol) ở nhiệt độ trong phòng (20°C). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 24 h. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 100% để thu được **Y-1** (2,2 g, 55%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 409 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,60 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,63 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,44 (ddd, J=2,5, 5,0, 7,8 Hz, 1H), 5,02 (dd, J=2,3, 6,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,82 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J=6,8, 8,0, 15,1 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flobenzamit (Y-2)

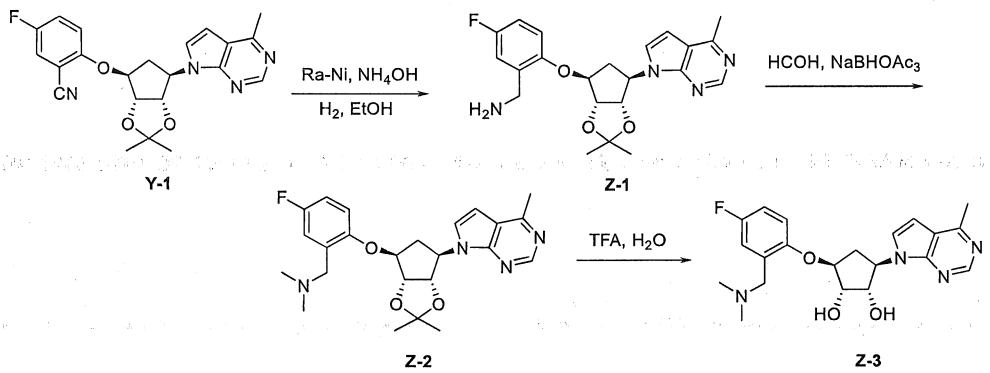
Dung dịch chứa **Y-1** (50 mg, 0,12mmol) trong DMSO (0,25mL) được bổ sung K_2CO_3 (20 mg, 0,15mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt H_2O_2 (0,25mL) ở nước đá, sau đó phản ứng có thể được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2h, trong đó khí được quan sát. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và phần lắng cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra **Y-2** (36 mg, 69%) và được sử dụng nguyên ở bước tiếp theo.

Bước 3 - Tổng hợp 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flobenzamit (Y-3)

Huyền phù chứa **Y-2** (42 mg, 0,1mmol) trong H_2O (0,3mL) được bổ sung từng giọt TFA (0,3mL) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 16h. Sau đó, phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 7 với 20% K_2CO_3 trong đó chất rắn được tạo ra, sau đó được lọc, và được rửa bằng nước và MTBE. Chất rắn được làm khô để tạo ra **Y-3** (32 mg, 84%). LCMS 387 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,60 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 6,75 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,16 (q, J=8,8 Hz, 1H), 4,82-4,87 (m, 2H), 4,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J=14,6, 9,6, 7,4 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,42ppm (ddd, J=13,7, 9,2, 4,3 Hz, 1H)

Ví dụ 71 (Sơ đồ Z) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((dimetylamin)metyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (8)

Sơ đồ Z



Bước 1 – Tổng hợp (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flophenyl)metanamin (Z-1)

Hỗn hợp chứa **Y-1** (500 mg, 1,22mmol) và Ra-Ni (100 mg) trong EtOH (30mL)/$NH_3.H_2O$ (3mL) được loại khí H_2 bốn lần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong bình cầu chứa H_2 trong 20 giờ, sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 20 h. Hỗn hợp này được lọc và được cô trong chân không để thu được **Z-1** (510 mg, >99%) ở dạng gôm màu vàng sáng. LCMS [M+1] 413; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,37 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,58 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,33 (ddd, J=2,6, 5,5, 8,0 Hz, 1H), 5,05 (dd, J=2,9, 6,1 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 3,76 (br. s., 2H), 3,06 - 2,89 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

Bước 2 - Tổng hợp 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flophenyl)-N,N-dimetylmetanamin (Z-2)

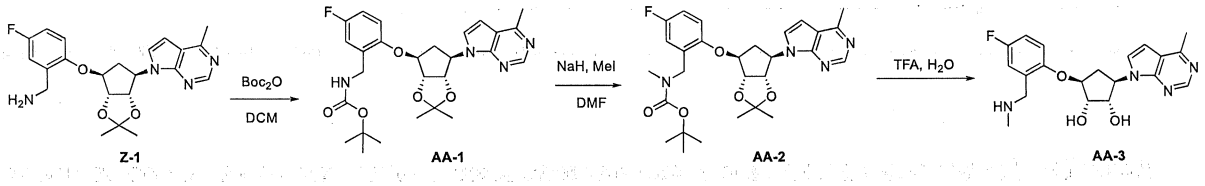
Hỗn hợp chứa **Z-1** (100 mg, 0,24mmol), 37% CH_2O (59 mg, 0,73mmol) và $NaBHOAc_3$ (206 mg, 0,970mmol) trong THF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được rót vào nước $NaHCO_3$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (10mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **Z-2** (100 mg, 94%) ở dạng gôm không màu. LCMS 441 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,49 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 6,55 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,37 (t, J=2,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,77 (dd, J=3,3, 5,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

Bước 3 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((dimetylamin)metyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (Z-3)

TFA/H_2O (1mL/2mL) được bổ sung **Z-2** (100 mg, 0,23mmol) ở nhiệt độ trong phòng Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 20% K_2CO_3 (10mL). Hỗn hợp này được rửa bão hoà with NaCl và được chiết bằng EtOAc/THF (20mL/ 20mL) hai lần. Phần chiết được rửa bằng được cô trong chân không. Phần lắng cặn được hoà tan trong CH_3CN/H_2O (10mL/ 50mL) và đông khô nhanh để cho **Z-3** (70 mg, 77%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 404 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,69 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J=5,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,16 - 5,09 (m, 2H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 4,01 (d, J=3,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,44 (br. s., 1H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,96 - 1,86 (m, 1H)

Ví dụ 72 (Sơ đồ AA) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-((metylamino)metyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (11)

Sơ đồ AA



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flobenzyl)carbamat (AA-1)

Dung dịch chứa **Z-1** (140 mg, 0,34mmol) và Et_3N (34 mg, 0,34mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung Boc_2O (74 mg, 0,34mmol) ở nhiệt độ trong phòng (20°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAC trong ete dầu mỏ từ 0 đến 100% để thu được **AA-1** (140 mg, 81%) ở dạng dầu không màu. LCMS 513 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=5,2Hz, 2H), 6,58 (d, J=3,6Hz, 1H), 5,30-5,28 (m, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,81 (d, J=6Hz, 2H), 4,76-4,75 (m, 1H), 4,18 (d, J=3,2Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (s, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flobenzyl)(metyl)carbamat (AA-2)

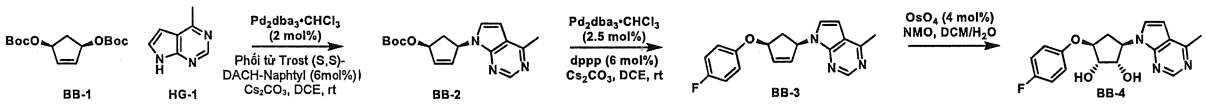
Dung dịch chứa **AA-1** (140 mg, 0,27mmol) trong DMF khô (3mL) được bổ sung 60% NaH (16,4 mg, 0,41mmol) ở nhiệt độ trong phòng (0°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20 °C) trong 1 giờ. CH_3I (56 mg, 0,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20 °C) trong 20 h. Hỗn hợp này được rót vào NH_4Cl aq (10mL) và được chiết bằng EtOAc (5mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô (200 mg) ở dạng dầu màu nâu mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 100% để thu được **AA-2** (100 mg, 70%) ở dạng gôm không màu. LCMS 527 [M+1]

Bước 3 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-((metylamino)metyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (AA-3)

TFA/H_2O (1mL/2mL) được bổ sung **AA-2** (89 mg, 0,169mmol) ở nhiệt độ trong phòng Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó được rót vào dung dịch nước K_2CO_3 20% (5mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (10mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (10mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được hoà tan trong CH_3CN/H_2O (4mL/10mL) và đông khô nhanh để thu được **AA-3** (55 mg, 84%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 387 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,67 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,73 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,12 (q, J=9,1 Hz, 2H), 4,57 (br. s., 2H), 4,02 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 1H)

Ví dụ 73 (Sơ đồ BB) - (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (BB-4)

Sơ đồ BB



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl-((1*S*,4*R*)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)-cacbonat (BB-2)

Lọ A: Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung sản phẩm cộng Tris(benzylidenaxeton)dipaladium(0)cloform (78,7 mg, 0,0760mmol) vàphối tử Trost (S,S)-DACH-Naphtyl (MFCD02684552) (180 mg, 0,228mmol). Lọ này được sục rửa trong chân không bằng agon trong điều kiện chân không động học và DCE (7,5mL), mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút. Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng tại thời điểm thu được dung dịch màu cam sáng chói là chất xúc tác đã được gắn vàoc. Ở giai đoạn này, **Lọ B** được tạo ra.

Lọ B: Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung 4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (**HG-1**) (506 mg, 3,8mmol), di-*tert*-butyl-((1R,3S)-xyclopent-4-ene-1,3-diyl)-bis(cacbonat) (**BB-1**) (được điều chế như được thông báo trong *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055) (1,37 g, 4,56mmol), và xesi cacbonat (1,36 g, 4,18mmol). Lọ này được sục rửa trong chân không bằng agon trong điều kiện chân không động học và DCE (7,5mL), mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút, được bổ sung sau khi bổ sung các thành phần của **Lọ A** bằng xi lanh kín hơi. Phản ứng được khuấy trong môi trường khí agon ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Dung dịch được rửa bằng 2 phần nước và 1 phần nước muối. Lượng nhỏ HCl 1M được sử dụng để tán xạ nhũ tương trong lần rửa cuối cùng. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40 g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được hợp chất **BB-2** (814 mg, 68%, >99% ee) ở dạng gôm màu nâu mà được hóa rắn khi để yên. LCMS [M+H] = 316 quan sát được; LCMS không đối xứng (Cột Chiralcel OJ-3 4,6x100 mm 3µ, 4% MeOH+10nM NH_3 @ 120 bar, 4mL/phút) pic 1 @ 0,63 phút, pic 2 @ 0,77 phút, quan sát được pic chính @ 0,65 phút, 99,8:0,2% bởi diện tích MS; ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 6,60 (d, J=3,7

Hz, 1H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 6,10 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,00 (br. s., 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,89 (d, J=14,9 Hz, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 9H).

Bước 2: Tổng hợp 7-((1*R*,4*S*)-4-(4-flophenoxy)xyclopent-2-en-1-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (BB-3)

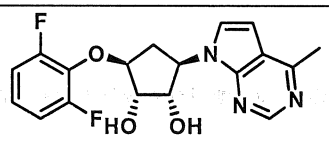
Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **BB-2** (56,8 mg, 0,180mmol), 4-flophenol (22,2 mg, 0,198mmol), diphenylphosphinpropan (dppp) (4,5 mg, 0,0108mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladium(0)cloform sản phẩm cộng (4,7 mg, 0,0045mmol), và xesi cacbonat (64,6 mg, 0,198mmol). Lọ này được sục bằng agon trong điều kiện chân không động học, sau đó bổ sung DCE (0,9mL) mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí agon trong 2,5 giờ. Phản ứng được cho DCM vào và được mang trực tiếp lên cột silic oxit đã được gói sẵn. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất **BB-3** (38,8 mg, hiệu suất 70%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+H] = 310 quan sát được; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,34 (d, J=3,55 Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,57 (d, J=3,55 Hz, 1H), 6,37 (d, J=5,38 Hz, 1H), 6,14 (d, J=4,03 Hz, 1H), 5,97-6,09 (m, 1H), 5,17-5,34 (m, 1H), 3,02-3,18 (m, 1H), 2,56-2,91 (m, 3H), 1,97 (td, J=3,35, 14,70 Hz, 1H).

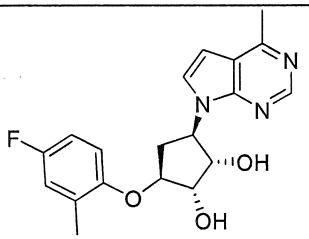
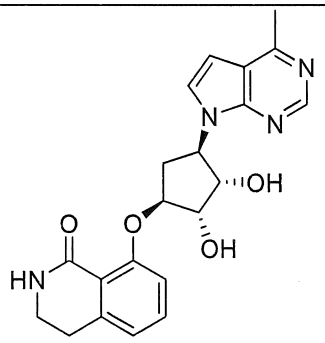
Bước 3: Tổng hợp (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (BB-4)

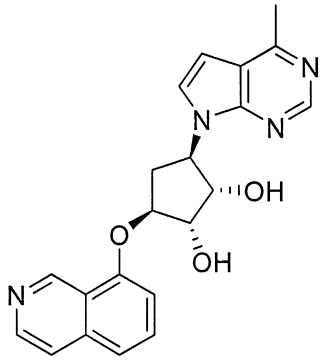
Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **BB-3** (38,8 mg, 0,125mmol), được bổ sung DCM (0,73mL) và nước (0,03mL). Dung dịch được bổ sung 4-metylmorpholine-*N*-oxit (NMO) (44,1 mg, 0,376mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt osmi tetraoxit (32 µL, 0,005mmol) là dung dịch 4% khối lượng trong nước. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước 1M $NaHSO_3$, được khuấy trong 30 phút và được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Dung dịch được pha loãng tiếp bằng nước và sản phẩm được chiết bằng 4 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 chứa $CHCl_3$/*i*-PrOH. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột Lux

Cenlulose-1 4,6x100 mm 3µ, 15% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút) để thu được hợp chất **BB-4** (30,4 mg, 71%, phân hủy >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 344 quan sát được; $[\alpha]^{22}D$ = -36,0° (c=0,1, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,58 (d, J=3,67 Hz, 1H), 6,94-7,09 (m, 4H), 6,75 (d, J=3,67 Hz, 1H), 5,27 (q, J=8,64 Hz, 1H), 4,58-4,68 (m, J=3,67 Hz, 2H), 4,17 (d, J=4,89 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J=7,15, 9,32, 14,46 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,09 (ddd, J=3,85, 8,53, 14,03 Hz, 1H). 19F NMR (377 MHz, METANOL-d4) δ ppm = -125,65 (s, 1F).

Hợp chất ví dụ 74-77 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học được mô tả trên Sơ đồ BB và dùng chất phản ứng phenol thương mại thích hợp đối với bước 2.

Ví dụ 74: **2,6-diflophenol**		362 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2,6-diflophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,70 (d, J=4,02 Hz, 1H), 7,18-7,02 (m, 3H), 6,82 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,19 (dd, J=14,8, 5,3 Hz, 1H).

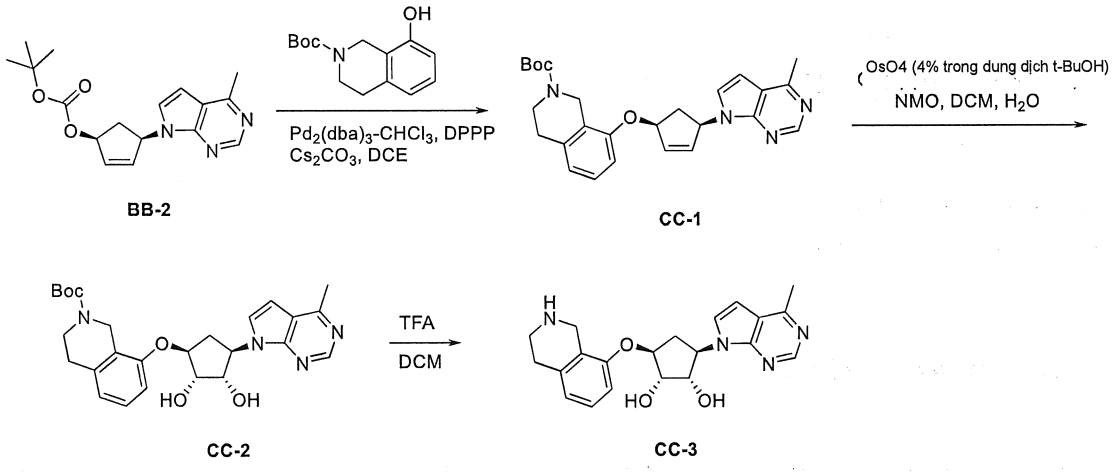
Ví dụ 75: **4-flo-2-metylphenol**		358 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-metylphenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,59 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,96 (td, J=9,5, 4,0 Hz, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,78 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,29 (q, J=8,8 Hz, 1H), 4,64-4,73 (m, 2H), 4,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J=14,6, 9,5, 7,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16ppm (ddd, J=14,5, 8,5, 3,4 Hz, 1H)
Ví dụ 76 **8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on**		395 LCMS [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

			^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,47 - 5,33 (m, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 2H), 4,24 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,42 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H)
Ví dụ 77 **isoquinolin-8-ol**		377 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(isoquinolin-8-yloxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,69 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 7,83 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,8

			Hz, 1H), 6,76 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,20 (q, J=1,0 Hz, 2H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,18 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,24 - 2,14 (m, 1H)

Ví dụ 78 (Sơ đồ CC) - (1S,2S,3S,5R)-3-((6-clo-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (CC-3)

Sơ đồ CC



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (CC-1)

Hỗn hợp chứa **BB-2** (600 mg, 1,9mmol) và tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (474 mg, 1,9mmol), Cs_2CO_3(682 mg, 2,09mmol) và DPPP (47,1 mg, 0,11mmol) trong DCE (15mL) được phun vảy bằng N_2 trong 40 phút. Hỗn hợp này được bổ sung $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (49 mg, 0,048mmol) trong điều kiện N_2. Phản ứng được phun vảy bằng N_2 trong 5 phún, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong điều kiện N_2 trong 40 phút. Hỗn hợp này được tinh chế ngay lập tức (dung dịch được tinh chế trực tiếp) bằng cách sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete

dầu mỏ/EtOAc=8/1 đến 1/1, sau đó DCM/MeOH=12/1 để cho **CC-1** (735 mg, 87%) ở dạng gôm màu vàng. LCMS [M+1] 447; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,33 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 6,62 - 6,52 (m, 1H), 6,44 - 6,33 (m, 1H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 6,09 - 6,01 (m, 1H), 5,41 - 5,33 (m, 1H), 4,71 - 4,40 (m, 2H), 3,71 - 3,48 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 2,82 (br. s., 2H), 2,73 (s, 3H), 1,98 (d, J=15,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (CC-2)

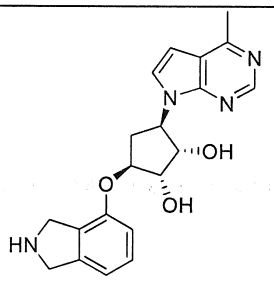
Hỗn hợp chứa **CC-1** (730 mg, 1,63mmol) trong DCM (15mL)/H_2O (0,5mL) được bổ sung NMO (575 mg, 4,9mmol) và OsO_4 (4% trong t-BuOH, 832 mg, 0,12mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25°C) trong 3 h. Na_2SO_3 (500 mg) và nước (20mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp này được lọc. Phần lọc được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết bằng EtOAc (50mLx2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng MeOH trong DCM từ 0 đến 10% để thu được **CC-2** (560 mg, 71%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 481; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,24 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,08 - 4,94 (m, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 3H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,76 - 3,55 (m, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

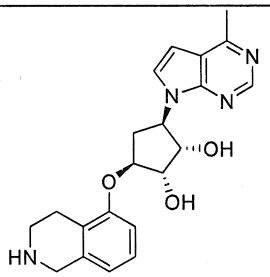
Bước 3 – Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (CC-3)

Dung dịch chứa **CC-2** (560 mg, 1,17mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung TFA (4,5mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được hoà tan trong nước (30mL) và K_2CO_3 (1 g) được bổ sung. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối (30mL) và được chiết bằng EtOAc/THF (1/1, 30mLx3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (30mLx2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để thu được **CC-3** (400 mg, 90%) ở

dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 381; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,19 - 5,08 (m, 2H), 4,56 (br. s., 2H), 3,99 (br. s., 1H), 3,85 (s, 2H), 2,93 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 1H)

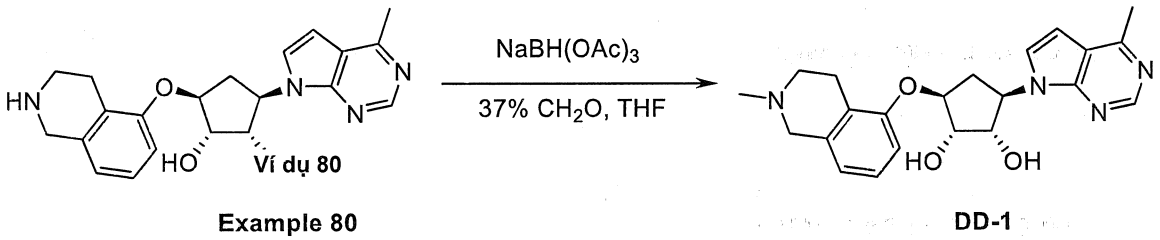
Hợp chất Ví dụ 79 & 80 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học được mô tả trên Sơ đồ CC và dùng chất phản ứng phenol được bảo vệ bởi NBoc thương mại thích hợp đối với bước 1.

Ví dụ 79 **tert-butyl 4-hydroxyisoindolin-2-carboxylat**		367 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2;3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 7,59 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 1H), 4,82 - 4,78 (m, 1H), 4,76 - 4,71 (m, 1H), 4,67 (d, J=4,8 Hz, 4H), 4,24 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,28 - 2,15 (m, 1H)

Ví dụ 80 **tert-butyl 5-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat**		381 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,64 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,40 (br. s., 1H), 5,19 - 5,08 (m, 2H), 4,66 - 4,54 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,02 (br. s., 1H), 2,96 - 2,83 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H)

Ví dụ 81 (Sơ đồ DD) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]xyclopentan-1,2-diol (DD-1)

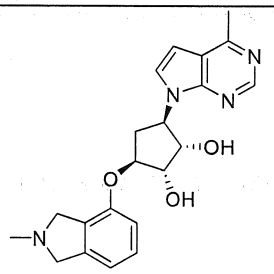
Sơ đồ DD

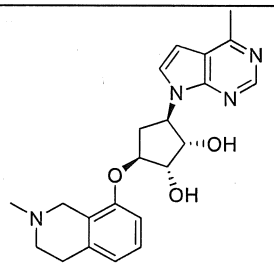


Bước 1: Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]xyclopentan-1,2-diol (DD-1)

Hỗn hợp chứa hợp chất **Ví dụ 80** (42 mg, 0,11mmol), 37% CH_2O (26,9 mg, 0,331mmol) và $NaBHOAc_3$ (93,6 mg, 0,442mmol) trong THF (1,2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được rót vào nước $NaHCO_3$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (20mL x 4). Phần chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được phần lắng cặn (50 mg) ở dạng chất rắn màu trắng mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH=10:1 with $NH_3.H_2O$) để tạo ra **DD-1** (35 mg, 80%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 395 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,63 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 2H), 5,36 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,18 - 5,09 (m, 2H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,02 (br. s., 1H), 3,83 (br. s., 2H), 2,99 (br. s., 2H), 2,92 - 2,82 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,58 (br. s., 3H), 1,95 (ddd, J=3,8, 9,5, 13,8 Hz, 1H)

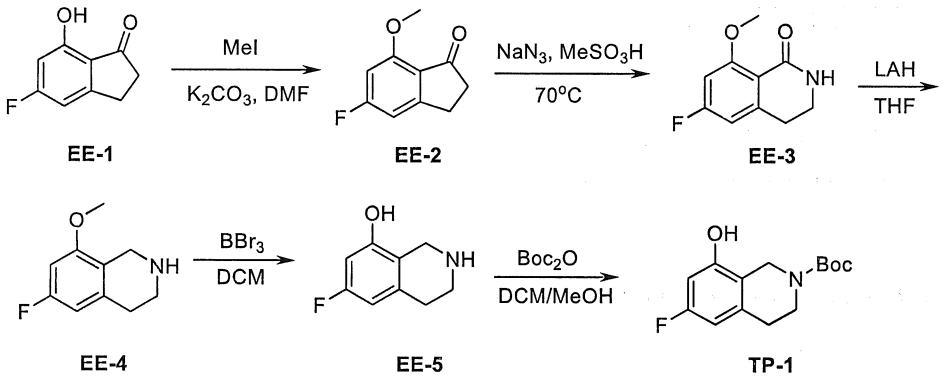
Hợp chất Ví dụ 82 & 83 được tạo ra theo cách tương tự lần lượt từ hợp chất Ví dụ 79 & 78

Ví dụ 82		381 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-[(2-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)oxy]-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=7,8, 14,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,29 (q, J=8,7 Hz, 1H), 4,73 (ddd, J=1,8, 3,5, 7,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, J=4,8, 8,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J=12,5 Hz, 4H), 3,00 (ddd, J=7,0, 9,5, 14,6 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 1H)

Ví dụ 83		395 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,57 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,23 (q, J=8,9 Hz, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 2H), 4,20 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 3,00 (ddd, J=7,0, 9,3, 14,3 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H)

Tổng hợp tert-butyl 6-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-1)

Sơ đồ EE



Bước 1 – Tổng hợp 5-flo-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (EE-2)

Dung dịch chứa 5-flo-7-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (được điều chế theo cách tương tự như trong *Bio. Med. Chem Letters*, **20**, 1004-1007, **2010**) (1 g, 6,02mmol) và K_2CO_3 (2,5 g, 18mmol) trong DMF khô (10mL) được bổ sung MeI (1710 mg, 12,0mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô

để thu được **EE-2** (1 g, 92%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS 181 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,73 - 6,69 (m, 1H), 6,51 (dd, J=2,0, 11,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H)

Bước 2 – Tổng hợp 6-flo-8-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (EE-3)

Dung dịch chứa **EE-2** (950 mg, 5,27mmol) trong 1,2-DCE/$MeSO_3H$ (38mL/29mL) ở 0°C được bổ sung từng phần NaN_3 (1,4 mg, 21,1mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 h. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C, được điều chỉnh đến độ pH = 7-8 cùng với việc bổ sung nước $NaHCO_3$ (bão hòa). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (15mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra **EE-3** (1,15 g, 74%) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS 196 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (br. s., 1H), 6,85 (dd, J=2,4, 11,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=2,4, 8,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,21 (dt, J=3,5, 6,3 Hz, 2H), 2,80 (t, J=6,3 Hz, 2H)

Bước 3 – Tổng hợp 6-flo-8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroiscquinolin (EE-4)

Hợp chất **EE-4** được điều chế từ **EE-3** trong phương pháp tương tự như bước 5 trên Sơ đồ FF để tạo ra **EE-4** thô (455 mg, >99%) ở dạng dầu màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS 182 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,63 (dd, J=2,3, 11,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J=2,3, 9,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 2,85 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J=5,6 Hz, 2H)

Bước 4 – Tổng hợp 6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (EE-5)

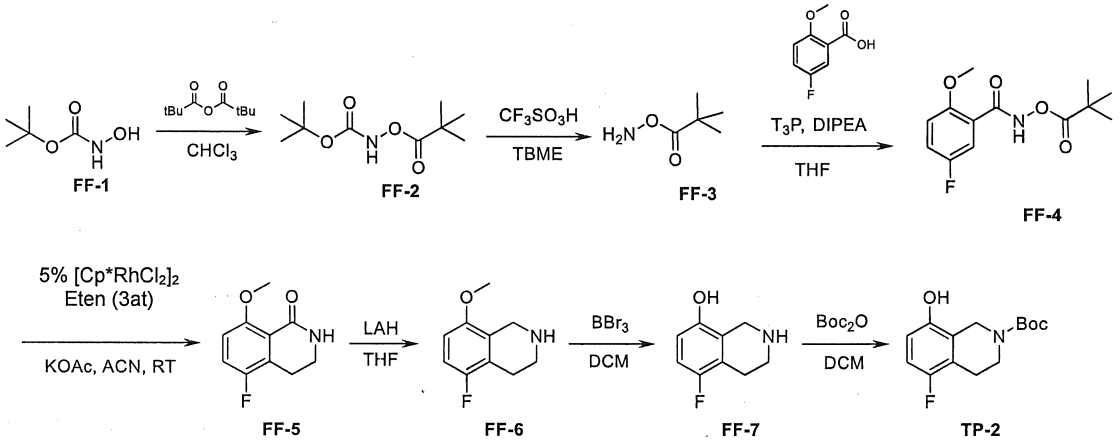
Hợp chất **EE-5** được điều chế từ **EE-4** trong phương pháp tương tự như bước 6 trên Sơ đồ FF để tạo ra **EE-5** thô (228 mg, 54%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS 168 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,39 - 6,28 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,85 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H)

Bước 5 – Tổng hợp tert-butyl 6-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-1)

Hợp chất **TP-1** được điều chế từ **EE-5** trong phương pháp tương tự như bước 7 trên Sơ đồ FF để tạo ra **TP-1** (182 mg, 50%) ở dạng chất rắn màu vàng. MS 212 [M-56+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,11 (s, 1H), 6,45 (d, J=10,5 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,51 (m, J=5,8 Hz, 2H), 2,69 (m, J=5,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)

Việc tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-2)

Sơ đồ FF



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl (pivaloyloxy)carbamat (FF-2)

Dung dịch chứa hợp chất **FF-1** (20 g, 150mmol) trong $CHCl_3$ (200mL) được bổ sung từ từ pivalic anhydrit (34 g, 180mmol) trong bể đá và sau đó khuấy ở 70°C trong 16 h. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DCM (200mL) và được rửa bằng dung dịch bão hoà $NaHCO_3$ (200mL x 2) cho tới khi độ pH~7. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được dầu màu vàng sáng. Sản phẩm thô được kết tinh bằng ete dầu mỏ (20mL) để thu được **FF-2** (18 g, 55%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,8 (br. s., 1H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (s, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp O-pivaloylhydroxylamin (FF-3)

Dung dịch chứa **FF-2** (16 g, 70mmol) trong TBME (32mL) được bổ sung CF_3SO_3H (10,6 g, 70,7mmol) ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 15°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô **FF-3** (20 g, >99%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Bước 3 – Tổng hợp 5-flo-2-metoxy-N-(pivaloyloxy)benzamit (FF-4)

Dung dịch chứa axit 5-flo-2-metoxybenzoic (4,50 g, 26,4mmol) trong THF (90,0mL) được bổ sung T3P (19 g, 29,1mmol) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở 25 °C. To hỗn hợp phản ứng được bổ sung DIPEA

(13,8mL, 8,82mmol) tiếp đó là **FF-3** (7,28 g, 29,1mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (EtOAc: ete dầu mỏ = 1~100%, sau đó MeOH: DCM = 1%~10%) để thu được **FF-4** (9 g, >99%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Bước 4 – Tổng hợp 5-flo-8-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (FF-5)

Huyền phù chứa **FF-4** (8,00 g, 28,0mmol), KOAc (6,06 g, 61,7mmol) và $[Cp^*RhCl_2]_2$ (867 mg, 1,40mmol) trong MeCN (100mL) trong bình được sục bằng N_2 trong 5 phút và sau đó được làm nguội đến -40°C bằng nước đá/axeton khô. Etylen được sục vào bình trong 30 phút, sau đó được đậy kín và được khuấy ở 25°C trong 16 h. Huyền phù màu đỏ tối được lọc và bánh lọc được rửa bằng CH_3CN. Phần dịch lọc gom lại được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (EtOAc:Ete dầu mỏ = 1%~100%, sau đó MeOH:DCM =1~8%) để thu được **FF-5** (4,62 g, 84%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (br. s., 1H), 7,32 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=4,3, 9,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 2,79 (t, J=6,3 Hz, 2H)

Bước 5 – Tổng hợp 5-flo-8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (FF-6)

Dung dịch chứa **FF-5** (4,66 g, 23,9mmol) trong THF khô (240mL) được bổ sung LiAlH4 (3,62 g, 95,5mmol) từng phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C (hồi lưu) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 4mL H_2O. Hỗn hợp này được chưng cất trong EtOAc và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (MeOH: DCM = 1~8%) để thu được **FF-6** (2,9 g, 66%) ở dạng gôm màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,92 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=4,4, 8,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,88 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,55 (t, J=5,8 Hz, 2H)

Bước 6 – Tổng hợp 5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (FF-7)

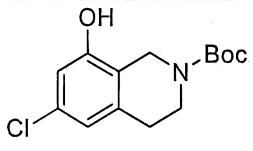
Dung dịch chứa **FF-6** (2,86 g, 15,8mmol) trong DCM (28,6mL) được bổ sung từng giọt BBr_3 (2,86mL, 30,3mmol) ở -10°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

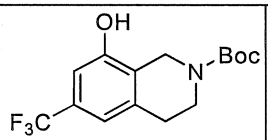
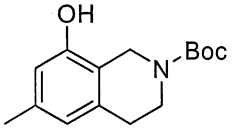
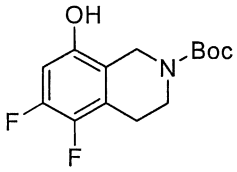
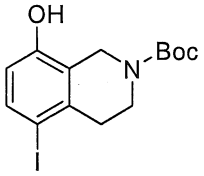
0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -10°C và được làm nguội bằng MeOH. Hỗn hợp thu được được pha loãng trong H_2O, được bazơ hóa bằng dung dịch bão hòa K_2CO_3 đến độ pH 9~10 và sau đó được chiết bằng EtOAc (50mL x 3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (MeOH: DCM = 1:10) để thu được **FF-7** (1,0 g, 38%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (br. s., 1H), 6,76 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J=4,6, 8,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,90 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,54 (t, J=6,4 Hz, 2H)

Bước 7 – Tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-2)

Dung dịch chứa **FF-7** (1,0 g, 6mmol) trong DCM (25,00mL) và MeOH (5mL) được bổ sung Boc_2O (1,4 g, 6,6mmol) tiếp đó là Et_3N (2,08mL, 15,0mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng nước axit xitric đến độ pH 3~4 và hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (MeOH:DCM = 1:10) để thu được **TP-2** (744 mg, 47%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS 212 [M-55+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,55 (s, 1H), 6,83 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=4,6, 8,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,52 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,63 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

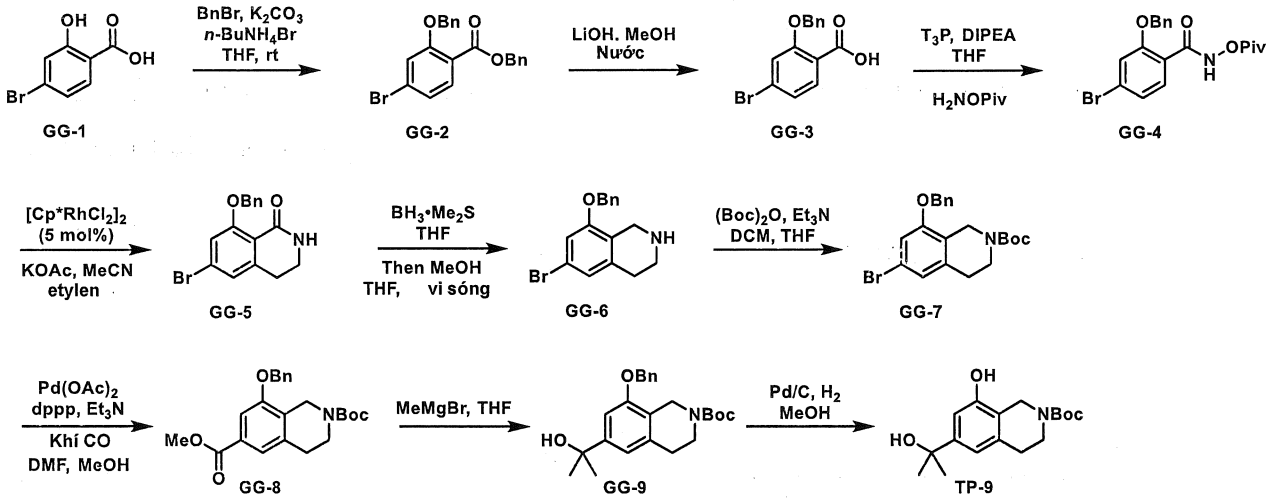
Các phương pháp nêu trên trên Sơ đồ FF được sử dụng để tổng hợp sản phẩm trung gian hydroxytetrahydroisoquinolin TP-3 thông qua TP-7.

TP-3		228 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 6-clo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,53 - 3,45 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (t, J=5,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

TP-4		262 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 8-hydroxy-6-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,36 (br. s., 1H), 7,00 - 6,96 (s, 1H), 6,95 - 6,91 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,79 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)
TP-5		208 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 8-hydroxy-6-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,58 - 6,51 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,51 (br. s., 2H), 3,64 -3,60 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,51 (s, 9H)
TP-6		230 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 5,6-diflo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 6,63 (dd, J=6,8, 12,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,60 - 3,50 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,75 - 2,65 (t, J=5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)
TP-7		320 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 8-hydroxy-5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,93 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 2,57 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-9)

Sơ đồ GG



Bước 1: Tổng hợp benzyl 2-(benzyloxy)-4-brombenzoat (GG-2)

Dung dịch chứa axit salixylic **GG-1** (50 g, 230mmol) trong THF (1000mL) được bổ sung kali cacbonat (95,5 g, 691mmol), tetrabutyl amoni bromua (14,9 g, 46,1mmol) và benzyl bromua (95,8 g, 576mmol). Phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Dung dịch được lọc và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn **GG-2** ở dạng chất thô rắn màu nâu (150 g). Nguyên liệu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC (PE./EA=10:1, Rf~0,5)

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(benzyloxy)-4-bromobenzoic (GG-3)

Dung dịch chứa **GG-2** (140 g, 352mmol, thô, độ tinh khiết ~53%) trong MeOH/nước/DCM (500mL/500mL/500mL) được bổ sung lithi hydroxit (44,4 g, 1060mmol) ở 10°C. Phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Dung dịch được cô trong chân không và chất rắn màu vàng được kết tủa khỏi dung dịch. Các chất rắn được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (50mL X 2). Chất rắn màu vàng được axit hóa bằng 1N HCl đến độ pH=2. Chất rắn màu vàng được lọc và được làm khô trong lò hồng ngoại để tạo ra hợp chất **GG-3** (43,3 g, 40%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,76 (bs, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,23 (dd, *J*=1,8, 8,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H).

Bước 3: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-4-bromo-*N*-(pivaloyloxy)-benzamit (GG-4)

Dung dịch chứa **GG-3** (31,2 g, 101,58mmol) trong THF (630mL) được bổ sung T_3P (71,1 g, 112mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở 25°C. Dung dịch nêu trên được bổ sung DIPEA (78,8 g, 609mmol) tiếp đó là O-pivaloylhydroxylamin (28 g, 112mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc (500mL) và được rửa bằng 1 phần nước (300mL), 1 phần nước axit xitric (300mL), 1 phần dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, và 1 phần nước muối (300mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, ete dầu mỏ:EtOAc=7:1) để thu được hợp chất **GG-4** (30,4 g, 74%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,74 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 5H), 7,28 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,34 (s, 9H)

Bước 4: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-6-bromo-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl pivalat (GG-5)

Huyền phù chứa **GG-4** (40,7 g, 100,18mmol), KOAc (10,8 g, 110mmol) và Cp_2RhCl_2 (3,1 g, 5,01mmol) trong MeCN (1300mL) được làm lạnh đến 0°C và dung dịch được phun vảy bằng khí etylen trong 45 phút. Bình được đậy kín và được khuấy ở 10°C trong 16 giờ. Phản ứng huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng 2 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 5:1 chứa DCM/MeOH (100mL). Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra sản phẩm thô (50 g) ở dạng chất rắn màu vàng. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, DCM:MeOH=40:1) để thu được hợp chất **GG-5** (28 g, 84%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+H+Na] 356 quan sát được; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (t, *J*=3,1 Hz, 1H) 7,53 - 7,59 (m, 2H) 7,35 - 7,42 (m, 2H) 7,30 - 7,34 (m, 1H) 7,26 (d, *J*=2,0 Hz, 1H) 7,15 (d, *J*=2,0 Hz, 1H) 5,20 (s, 2H) 3,25 (td, *J*=6,1, 3,6 Hz, 2H) 2,83 (t, *J*=6,3 Hz, 2H).

Bước 5: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (GG-6)

Hỗn hợp chứa **GG-5** (36,5 g, 110mmol) trong THF khan (700mL) được bổ sung từng giọt BH_3·Me_2S (10M, 33mL, 330mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở 5°C trong 12 giờ. Ở giai đoạn này, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

ở 78°C (hồi lưu) trong 3 giờ cho tới khi phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được để nguội từ từ tới rt và được làm nguội cẩn thận bằng 70mL MeOH ở 0°C. Dung dịch được cô, sau đó được hấp thụ trong THF (2mL) và MeOH (10mL) và được chuyển đến lọ vi sóng. Dung dịch được gia nhiệt ở 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 1 giờ. Dung dịch được cô để thu được chất rắn màu đen. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (120 g silicagel x 3, MeOH/DCM=10%~20%) để thu được hợp chất **GG-6** (8,28 g, 24%) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS [M+H] 319 quan sát được; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (br. s, 1H) 7,37 - 7,50 (m, 5H) 7,23 (d, *J*=1,3 Hz, 1H) 7,11 (d, *J*=1,3 Hz, 1H) 5,21 (s, 2H) 4,11 (s, 2H) 2,97 (t, *J*=5,9 Hz, 2H).

Bước 6: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (GG-7)

Hỗn hợp chứa **GG-6** (10,99 g, 34,537mmol) trong DCM (110mL) và THF (22mL) được bổ sung vào Et_3N (10,5 g, 104mmol) và $(Boc)_2O$ (11,3 g, 51,8mmol) ở 10°C. Phản ứng được khuấy ở 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô ở dạng gôm màu đen. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (120 g silicagel, EtOAc/Ete dầu mỏ từ 4% đến 7%) để thu được hợp chất **GG-7** (9,9 g, 68,5%) ở dạng gôm màu vàng. LCMS [M+H-Boc] 319 quan sát được; ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,48 - 7,30 (m, 5H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 5,15 - 4,96 (m, 2H), 4,60 - 4,44 (m, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Bước 7: Tổng hợp 2-(tert-butyl) 6-metyl 8-(benzyloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2,6(1H)-dicarboxylat (GG-8)

Hỗn hợp chứa **GG-7** (600 mg, 1,43mmol), DPPP (296 mg, 0,717mmol), TEA (435 mg, 4,30mmol) và $Pd(OAc)_2$ (161 mg, 0,717mmol) trong MeOH (20mL) và DMF (20mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 22 bar cacbon oxit trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc. Dung dịch được rửa bằng 5 phần nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12 g, silicagel, 20% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **GG-8** (440 mg, hiệu suất 77%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,54 - 7,28 (m, 7H), 5,22 -

5,08 (m, 2H), 4,67 - 4,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 2,93 - 2,77 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

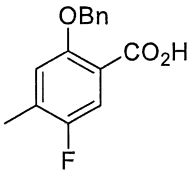
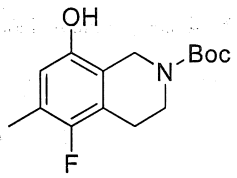
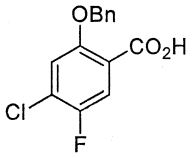
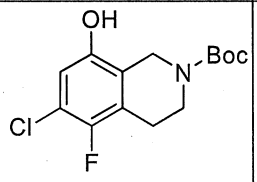
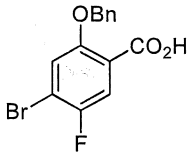
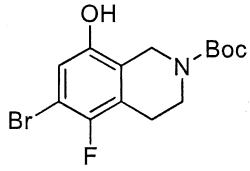
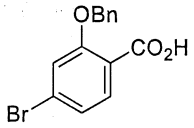
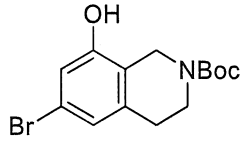
Bước 8: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (GG-9)

Dung dịch không màu **GG-8** (327 mg, 0,823mmol) trong THF khô (15mL) được bổ sung từng giọt MeMgBr (dung dịch 3,0M trong dietyl ete, 1,65mL, 4,94mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 17°C trong 1,5 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và được làm nguội bằng nước (10mL). Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc và các pha được tách. Pha nước được chiết bằng 2 phần EtOAc (20mL). phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng 1 phần nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, 12 g, ete dầu mỏ:EA=3:1) để thu được hợp chất **GG-9** (320 mg, 98%) ở dạng gôm không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 7,29 - 7,49 (m, 5H) 6,97 (s, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,12 (br. s., 2H) 4,58 (s, 2H) 3,65 (br. s., 2H) 2,82 (br. s., 2H) 1,57 (s, 6H) 1,49 (s, 9H).

Bước 9: Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-9)

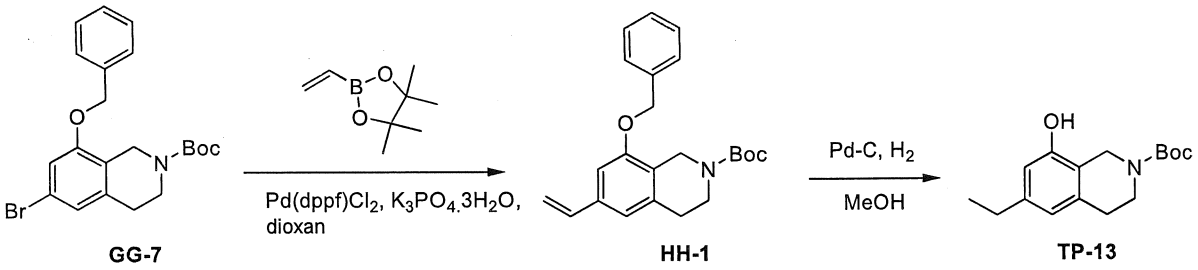
Hỗn hợp chứa **GG-9** (290 mg, 0,73mmol) và Pd/C (105 mg) trong MeOH (10mL) được khuấy ở 15°C trong 5 giờ trong bình cầu hydro. Hỗn hợp này được lọc thông qua đệm Xelit và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (4 g, silicagel, 60% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **TP-9** (144 mg, 64%) ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 6,91 (br. s., 1H), 6,76 (s, 1H), 4,53 (br. s., 2H), 3,63 (br. s., 2H), 2,80 (br. s., 2H), 1,55 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

Thứ tự bao gồm các Bước 1-6 & 9 từ Sơ đồ GG được sử dụng để tổng hợp sản phẩm trung gian hydroxytetrahydroisoquinolin TP-8 (Sơ đồ III), TP-10 - 12 từ axit salixylic thích hợp.

TP-8 **(xem Sơ đồ III)** 		226 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-6-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 2H), 2,70 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,14 (d, J=1,5 Hz, 3H), 1,50 - 1,47 (m, 9H)
TP-10 		246 LCMS = [M-55+1]	tert-butyl 6-clo-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,06 (s, 1H), 6,76 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,54 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)
TP-11 			tert-butyl 6-bromo-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 6,88 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,54 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J=5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)
TP-12 		272 LCMS = [M-55 +1]	tert-butyl 6-bromo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,94 - 6,66 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,61 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,51 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl 6-etyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-13)

Sơ đồ HH



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-vinyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (HH-1)

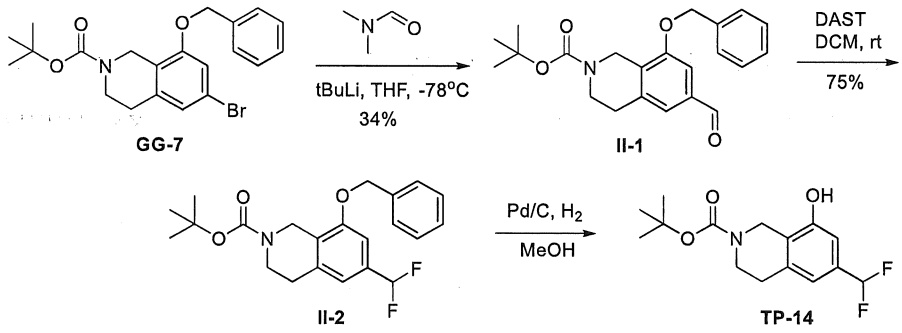
Hỗn hợp chứa **GG-7** (530 mg, 1,27mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (410 mg, 2,67mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (675 mg, 2,53mmol), $PdCl_2$(dppf) (93 mg, 0,013mmol) trong dioxan (20mL) và H_2O (5mL) được loại khí bằng N_2 được gia nhiệt ở 100^0C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu mỏ/EtOAc=8/1) để thu được **HH-1** (370 mg, 80%) ở dạng gôm không màu. LCMS 266 [M-Boc+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,51 - 7,28 (m, 5H), 6,83 (d, J=12,0 Hz, 2H), 6,65 (dd, J=10,9, 17,4 Hz, 1H), 5,69 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,12 (br. s., 2H), 4,58 (br. s., 2H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 1,50 (s, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 6-etyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-13)

Hỗn hợp chứa **HH-1** (370 mg, 1,01mmol) và Pd/C (370 mg) trong MeOH (20mL) được loại khí bằng H_2 và được khuấy ở 50°C trong điều kiện H_2 (50 psi) trong 24 h. Hỗn hợp này được lọc và phần lọc được cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 20% để thu được **TP-12** (210 mg, 75%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 222 [M-55+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,57 (br. s., 1H), 6,48 (s, 1H), 4,51 (br. s., 2H), 3,63 (br. s., 2H), 2,78 (br. s, 2H), 2,62 - 2,45 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, J=7,5 Hz, 3H)

Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometyl)-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-14)

Sơ đồ II



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (II-1)

GG-7 (1000 mg, 2,390mmol) trong bình cầu hai cổ đã được làm khô trong lò được trang bị nhiệt kế được hoà tan trong tetrahydrofuran (22,0mL, c=0,109 M), được làm nguội đến -78°C, tert-butyllithi (459 mg, 7,17mmol , 4,22mL, 1,7 M) được bổ sung từ từ trong điều kiện N_2 đồng thời duy trì nhiệt độ bên trong khoảng -70°C, được khuấy ở -78°C trong 30 phút, N,N-dimetyl formamit (262 mg, 3,59mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy ở -78°C trong 1,5 h. Phản ứng được dừng bởi dung dịch bão hòa NH_4Cl ở -78°C, được chiết bằng EtOAc 3 lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 15% EtOAc/heptan để tạo ra **II-1** (300 mg, hiệu suất 34%) ở dạng dầu không màu.

LCMS [M+1-Boc] 268,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,91 (t, J=5,38 Hz, 2 H) 3,68 (t, J=5,69 Hz, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 5,17 (br. s., 2 H) 7,29 (d, J=9,05 Hz, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,40 (t, J=7,27 Hz, 2 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 9,92 (s, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (II-2)

Dung dịch chứa **II-1** (300 mg, 0,816mmol) trong DCM (16,3mL, c=0,05 M) ở 0°C được bổ sung (dietylamino)sulfua triflorua (1320 mg, 8,16mmol, 1070 uL). Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bể đá và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi CO_2 ngừng bay hơi. Các lớp được tách và nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 15% EtOAc/heptan để tạo ra **II-2** (240 mg, hiệu suất 75%) ở dạng dầu trong suốt.

LCMS [M+1-Boc] 290,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,86 (t, J=5,26 Hz, 2 H) 3,66 (t, J=5,62 Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 5,13 (br. s., 2 H) 6,58 (t, J=57,22 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,31 Hz, 2 H) 7,31 - 7,48 (m, 5 H)

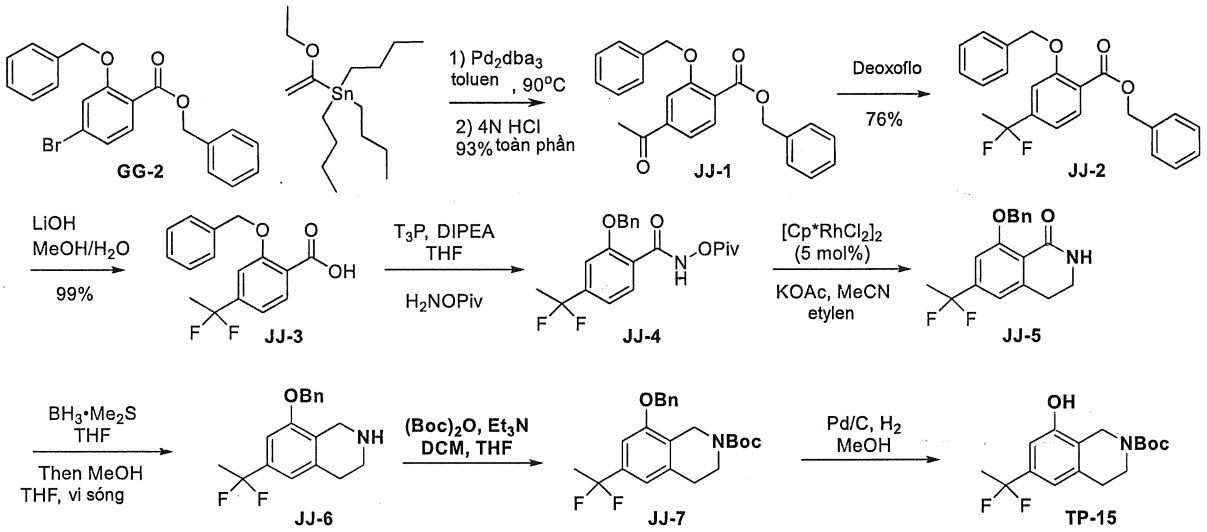
Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometyl)-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-14)

Dung dịch chứa II-2 (240 mg, 0616mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung paladi trên cacbon (66 mg, 0,616mmol). Dung dịch phản ứng được loại khí và được nạp lại khí hydro. Hỗn hợp này được cho vào bình cầu hydro và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được lọc, các dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột với 20% EtOAc/heptan để tạo ra **TP-14** (175 mg, hiệu suất 95%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS [M+1-tBu] 242. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 2,84 (br. s., 2 H) 3,66 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 4,56 (br. s., 2 H) 6,53 (t, J=57,22 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,84 (br. s., 1 H)

Tổng hợp tert-butyl 6-(1,1-difloetyl)-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-15)

Sơ đồ JJ



Bước 1: Tổng hợp benzyl 4-axetyl-2-(benzyloxy)benzoat (JJ-1)

Hỗn hợp này chứa **GG-2** (8544 mg, 21,51mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)tin (8160 mg, 22,6mmol), $Pd_2(dba)_3$ (394 mg, 0,430mmol) và 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl (536 mg, 0,860mmol) trong toluen (108mL, c=0,2 M) được loại khí và được gia nhiệt ở 90°C trong 18 h. Toluen được loại bỏ và chất thô được dùng ở bước tiếp theo.

Chất thô được hoà tan trong THF (108mL, c=0,20 M), axit clohydric (6670 mg, 183mmol, 45,7mL, 4,0 M) được bổ sung, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Dung môi hữu cơ được loại bỏ; H_2O được bổ sung, được chiết bằng EtOAc 3 lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng brined, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô, được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng 15% EtOAc/heptan để tạo ra 7180 mg dầu màu vàng.

LCMS [M+1] 361,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 8 H) 7,45 (d, J=6,85 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,01, 1,28 Hz, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,90 (d, J=7,95 Hz, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp benzyl 2-(benzyloxy)-4-(1,1-difloetyl)benzoat (JJ-2)

JJ-1 (7,380 g, 20,48mmol) được bổ sung deoxoflo (22,7 g, 102mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 4,5 giờ, được làm nguội đến r.t., được rót vào dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, và sau khi CO_2 ngừng bay hơi, nước được chiết bằng EtOAc 3

lần. Lớp hữu cơ được cô trong chân không, được tinh chế bằng sắc ký cột với 10% EtOAc/heptan để tạo ra **JJ-2** (5,94 g, hiệu suất 76%) ở dạng dầu không màu mà được hóa rắn trong điều kiện chân không.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,89 (t, J=18,16 Hz, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 7,12 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 8 H) 7,45 (d, J=6,72 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=8,07 Hz, 1 H)

Bước 3: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-4-(1,1-difloetyl)axit benzoic (JJ-3)

Theo quy trình tương tự như bước 2 trên Sơ đồ GG, **JJ-2** được thủy phân thành **JJ-3** (4,49 g, 99%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,97 (t, J=18,89 Hz, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 7,19 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,40 (t, J=7,34 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=7,21 Hz, 2 H) 7,71 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 12,89 (br. s., 1 H)

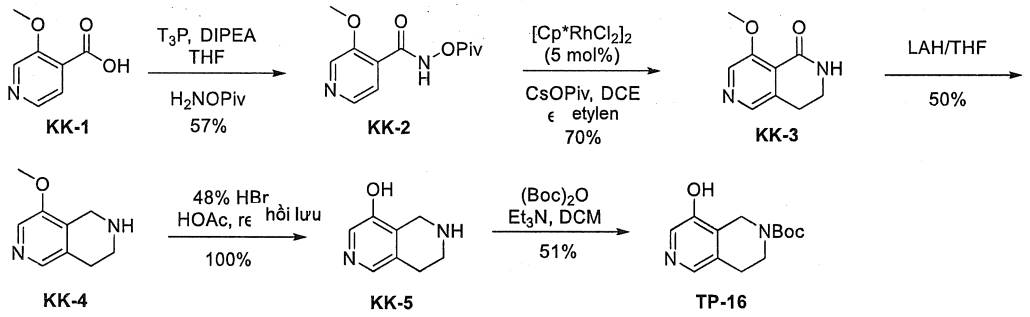
Bước 4-8: Tổng hợp tert-butyl 6-(1,1-difloetyl)-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-15)

Theo các phương pháp tương tự như bước 3 trên Sơ đồ GG (1,30 g, 70%), bước 4 trên Sơ đồ GG (684 mg, 65%), bước 5 trên Sơ đồ FF và bước 6 trên Sơ đồ GG (575 mg, 77%), bước 9 trên Sơ đồ GG (400 mg, 90%), **JJ-3** được chuyển hóa thành **TP-15**.

LCMS [M+1-Boc] 214,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 1,87 (t, J=18,10 Hz, 3 H) 2,83 (br. s., 2 H) 3,65 (t, J=5,69 Hz, 2 H) 4,56 (br. s., 2 H) 6,76 (s, 1 H) 6,83 (br. s., 1 H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (TP-16)

Sơ đồ KK



Bước 1-3: Tổng hợp 8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naphtyridin (KK-4)

Theo các phương pháp tương tự như bước 3 trên Sơ đồ GG (939 mg, 57%), bước 4 trên Sơ đồ GG bằng cách sử dụng xesi pivolat và dicloetan thay cho kali axetat và axetonitril (290 mg, 70%), và bước 5 trên Sơ đồ FF (136 mg, 50%), **KK-1** được chuyển hóa thành **KK-4**.

LCMS [M+1] 165,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,77 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 3,11 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 8,03 (d, J=2,93 Hz, 2 H)

Bước 4: Tổng hợp 5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naphtyridin-4-ol (KK-5)

KK-4 (136,0 mg, 0,828mmol) trong 5mL 48% HBr và 3mL axit axetic băng được đậy kín và hồi lưu ở 120°C trong 4 ngày. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô để loại axit axetic bằng cách tạo đẳng phí từ heptan 3 lần, được trung hoà bằng cách bổ sung cẩn thận 5N NaOH cho tới khi độ pH khoảng 9. Làm bay hơi để loại bỏ hầu hết H_2O, bổ sung MeOH, được làm khô được gói bởi silicagel. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với 10% MeOH/DCM với 0,5%NH_4OH để tạo ra **KK-5** (124 mg, 100%). LCMS [M+1] 151,10.

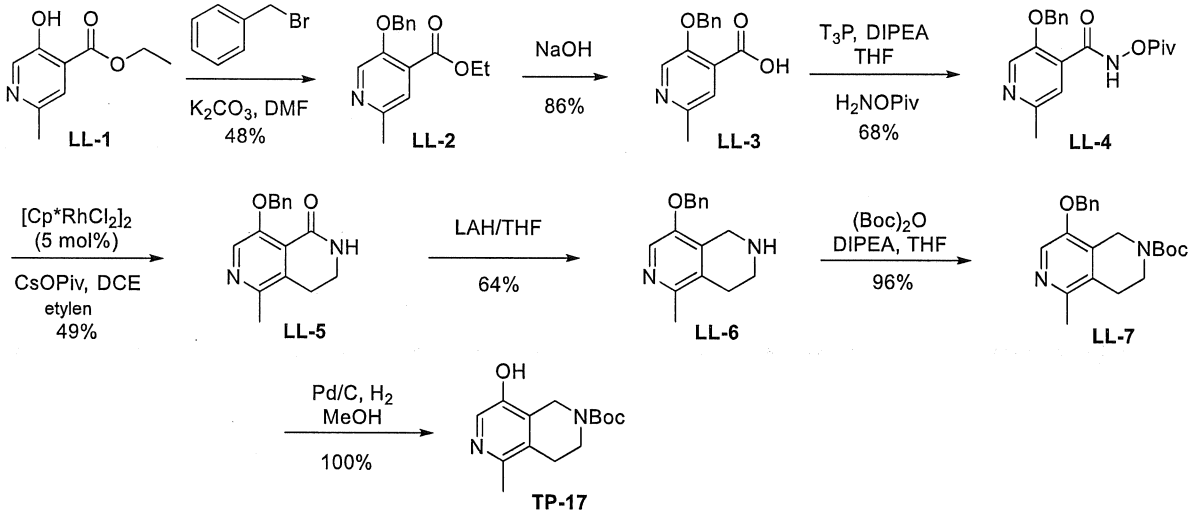
Bước 5: Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (TP-16)

Theo các phương pháp tương tự như bước 6 trên Sơ đồ GG, **KK-5** được chuyển hóa thành **TP-16** (106 mg, 51%).

LCMS [M-55+1] 228. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,53 - 3,45 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (t, J=5,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-5-metyl-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (TP-17)

Sơ đồ LL



Bước 1: Tổng hợp (5-(benzyloxy)-2-metylpyridin-4-yl)(etoxy)metanol (LL-2)

Etyl 5-hydroxy-2-metylisonicotinat (**LL-1**) (synthesđược mô tả trong WO10100475) (2190 mg, 17,22mmol) và N-benzyl bromua (3540 mg, 20,7mmol), K_2CO_3 (4810 mg, 34,4mmol) trong 20mL DMF được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Sau hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến r.t., EtOAc được bổ sung, được rửa bằng H_2O 3 lần. Lớp hữu cơ được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 30% EtOAc/heptan để tạo ra **LL-2** (16 g, hiệu suất 48%) ở dạng chất rắn màu nâu.

LCMS [M+1] 272,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,37 (t, J=7,15 Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 4,39 (q, J=7,13 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,34 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 3 H) 8,35 (s, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp (5-(benzyloxy)-2-metylpyridin-4-yl)metandiol (LL-3)

Dung dịch chứa **LL-2** (2160 mg, 7,961mmol) trong 20mL MeOH được bổ sung natri hydroxit (1590 mg, 39,8mmol, 7,96mL, 5,0 M), và phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 4 h. Hỗn hợp này được làm lạnh đến r.t., MeOH được làm bay hơi, H_2O được bổ sung, được trung hòa bằng HCl 1N đến độ pH khoảng 4, chất rắn màu vàng được nghiền nhỏ mà được lọc và được rửa bằng H_2O để tạo ra **LL-3** (1,66 g, hiệu suất 86%).

LCMS [M+1] 244,10. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 5,27 (s, 2 H) 7,33 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 3 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H)

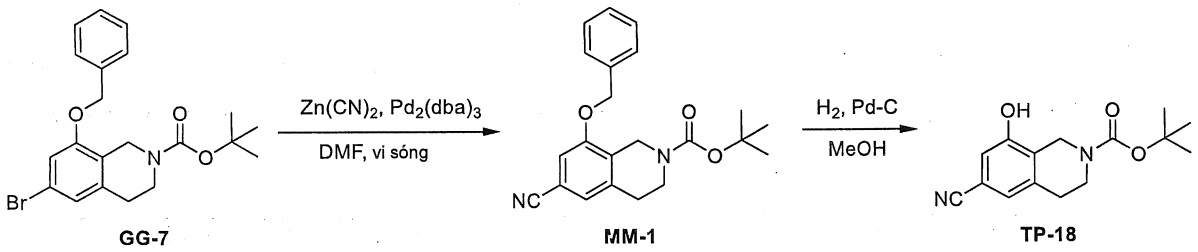
Bước 3-7: - Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-5-metyl-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (TP-17)

Theo các phương pháp tương tự như bước 3 trên Sơ đồ GG (1,60 g, 68%), bước 4 trên Sơ đồ GG sử dụng xesi pivolat và dicloetan thay cho kali axetat và axetonitril (620 mg, 49%), bước 5 trên Sơ đồ FF (366 mg, 64%), bước 6 trên Sơ đồ GG (483 mg, 96%), và bước 9 trên Sơ đồ GG (386 mg, 100%), **LL-3** được chuyển hóa thành **TP-17**.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,41 (s, 3 H) 2,71 (t, J=5,38 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=5,75 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,95 (s, 1 H)

Tổng hợp tert-butyl 6-xyano-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-18)

Sơ đồ MM



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-xyano-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (MM-1)

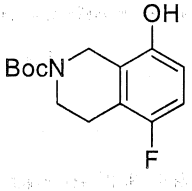
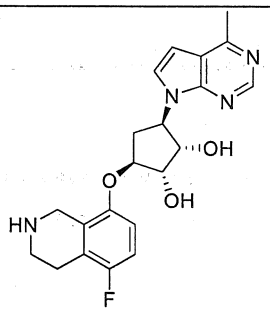
Hợp chất **GG-7** (700 mg, 1,67mmol) được hoà tan trong DMF (5,00mL). $Zn(CN)_2$ (236 mg, 2,01mmol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Dung dịch phản ứng được loại

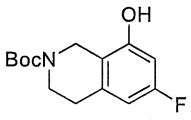
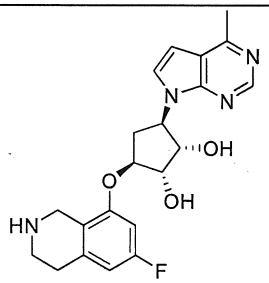
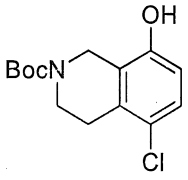
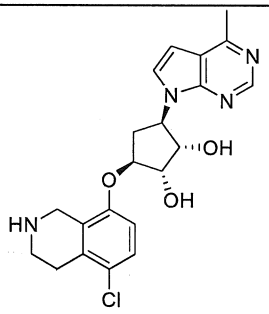
khí trong 2 phút $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0,502mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng N_2 trong 3 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng chuyển thành màu vàng. Dung dịch phản ứng được làm lạnh và được pha loãng bằng EtOAc/H_2O (8mL/ 8mL), sau đó hỗn hợp này được lọc, và phần lọc được chiết. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-25% để tạo ra **MM-1** (350 mg, 57%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 265 $[M\text{-}Boc]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,52 - 7,32 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 5,22 (br. s., 2H), 4,53 - 4,40 (m, 2H), 3,54 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J=5,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

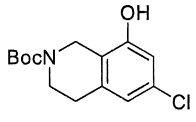
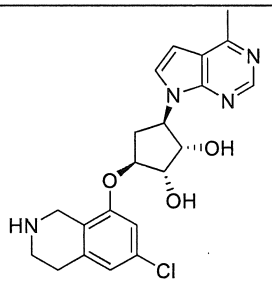
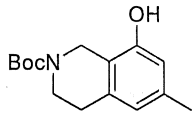
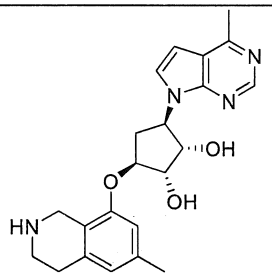
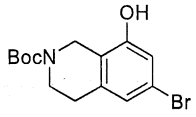
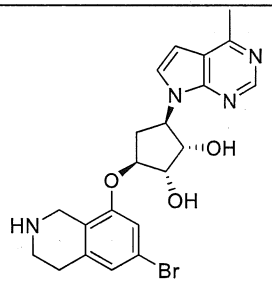
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 6-xyano-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-18)

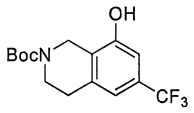
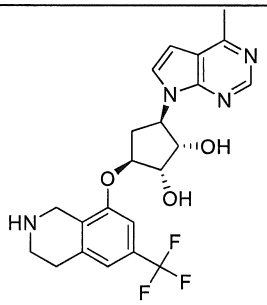
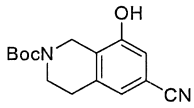
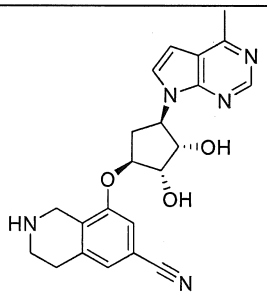
Hợp chất **MM-1** (320 mg, 0,878mmol) được hoà tan trong MeOH (3mL). Pd/C (93 mg, 0,44mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được loại khí bằng bình cầu H_2 ba lần, và được khuấy trong bình cầu H_2 ở 20°C trong 1 giờ. DCM (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên, hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-50% để tạo ra **TP-18** ở dạng chất rắn màu trắng (125 mg, 51,9%). LCMS $[219\text{-}tBu]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 - 7,28 (m, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 4,57 (br. s., 2H), 3,66 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,82 (br. s., 2H), 1,53 (s, 9H)

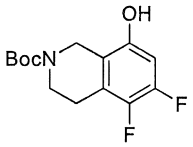
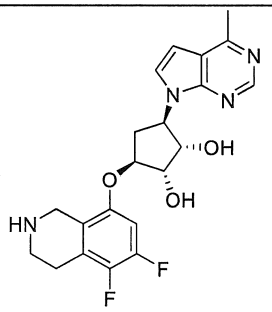
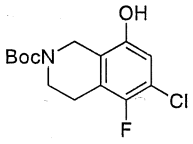
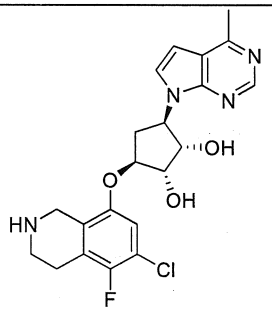
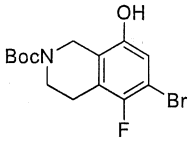
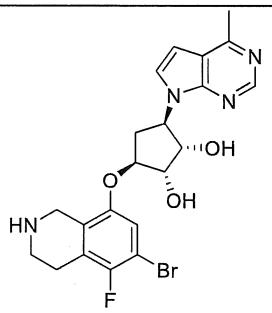
Hợp chất Ví dụ 84-98 được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất Ví dụ 78 trên Sơ đồ CC sử dụng tetrahydroisoquinolin được bảo vệ NBoc thích hợp ở bước 1.

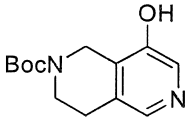
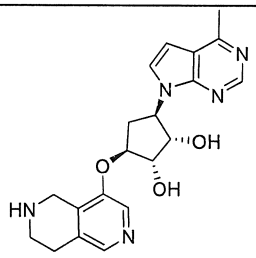
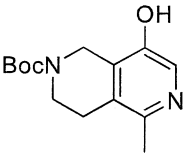
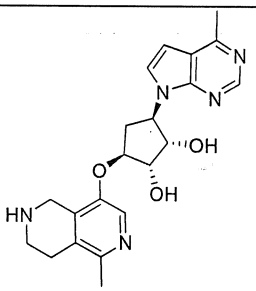
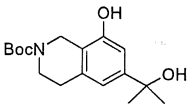
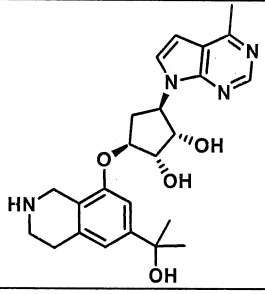
Ví dụ 84 **TP-2** 		399 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,62 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,72

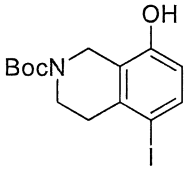
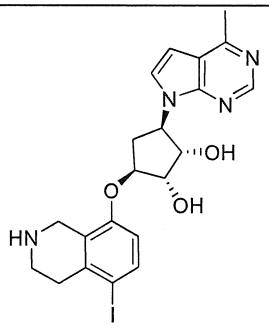
			(d, J=3,5 Hz, 1H), 5,31 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,91 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,92 (ddd, J=3,8, 9,3, 13,6 Hz, 1H)
Ví dụ 85 **TP-1** 		399 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,55 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=2,3, 10,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, J=2,1, 9,2 Hz, 1H), 5,24 (q, J=8,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 2H), 4,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,06 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,80 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 1H)
Ví dụ 86 **TP-19** 		415 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,57 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,25 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,72 (dd, J=4,8, 8,3 Hz, 2H), 4,20 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,16 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,07 - 2,91 (m, 1H), 2,83 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,27 - 2,05 (m, 1H)

Ví dụ 87 **TP-3** 		415 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,62 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,41 - 5,35 (m, 1H), 5,10 (d, J=9,3 Hz, 2H), 4,63 - 4,44 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,02 - 1,88 (m, 1H)
Ví dụ 88 **TP-5** 		395 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2;3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,66 (s, 1H), 6,61 - 6,55 (s, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 2H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,07-3,06 (m, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H)
Ví dụ 89 **TP-12** 		459 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 6,76 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,22 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 4,09 (s,

			2H), 3,23 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,00 (ddd, J=7,3, 9,3, 14,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,32 - 2,15 (m, 1H)
Ví dụ 90 **TP-4** 		449 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,23 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,76 (dd, J=2,6, 4,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, J=4,9, 8,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 3,00 (ddd, J=7,3, 9,3, 14,3 Hz, 1H), 2,88 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H)
Ví dụ 91 **TP-18** 		428 [M+23]	8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,58 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,29 - 5,19 (m, 1H), 4,80 - 4,69 (m, 2H), 4,19 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,10 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,27 – 2,23 (m, 1H)

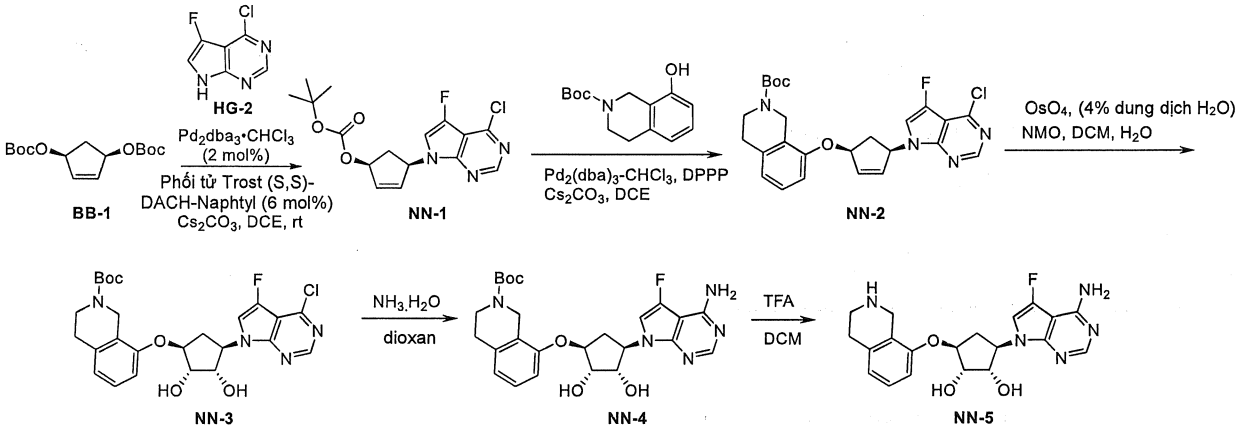
Ví dụ 92 **TP-6** 		417 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,55 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=6,9, 12,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,21 - 5,11 (m, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 3H), 3,37 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H)
Ví dụ 93 **TP-10** 		433 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-clo-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,63 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,41 (d, J=3,0 Hz, 1H), 5,21 - 4,96 (m, 2H), 4,65 - 4,46 (m, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 3H), 3,08 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 1H)
Ví dụ 94 **TP-11** 		477 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-bromo-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,63 (d, J=3,76 Hz, 1H), 7,22 (d, J=5,52 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,40 (d, J=3,76 Hz, 1H), 5,01 - 5,17 (m, 2H), 4,51 - 4,62 (m, 2H), 3,88 - 4,01 (m, 3H), 3,06

			(t, J=5,90 Hz, 2H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 2,71 (t, J=5,27 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,00 - 1,95 (m, 1H)
Ví dụ 95 **TP-16** 		382,1 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naphtyridin-4-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,43 (d, J=4,3 Hz, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 2H), 4,71 (br. s., 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 3H), 3,10 (br. s., 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,78 (br. s., 2H), 2,64 (s, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 1H)
Ví dụ 96 **TP-17** 		396,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((1-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naphtyridin-4-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,12 (m, 1H), 4,75 (ddd, J=4,8, 9,0, 13,6 Hz, 2H), 4,20 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,22 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 1H)
Ví dụ 97 **TP-9** 		439 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol

			^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,64 (s, 1 H) 7,57 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,77 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 5,29 (q, *J*=8,8 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 4,22 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 3,12 (t, *J*=5,9 Hz, 2 H) 3,03 (ddd, *J*=14,6, 9,5, 7,0 Hz, 1 H) 2,87 (t, *J*=5,8 Hz, 2 H) 2,73 (s, 3 H) 2,17 (ddd, *J*=14,3, 8,4, 3,6 Hz, 1 H) 1,53 (s, 6 H)
Ví dụ 98 **TP-7** 		507 M+1	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,19 -5,02 (m, 2H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,08 - 3,93 (m, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,64 (br. s., 4H), 2,00-1,96 (m, 1H)

Ví dụ 99 (Sơ đồ NN) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (NN-5)

Sơ đồ NN



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl ((1S,4R)-4-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl) cacbonat (NN-1)

Lọ A: Bình đáy tròn khô (được sục khí N_2) được bổ sung phối tử Trost (S,S)-DACH-Naphtyl (1,13 g, 1,43mmol) và $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (493 mg, 0,48mmol). Lọ này được sục bằng N_2 bốn lần và DCE (50mL, được phun vảy bằng N_2 trong 30 phút) được bổ sung. Dung dịch màu đen được khuấy trong 30 phút ở 12°C tại thời điểm dung dịch màu đỏ-nâu thu được.

Lọ B: Bình đáy tròn khô (được sục khí N_2) được bổ sung **BB-1** (7155 mg, 23,82mmol), 4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (4,5 g, 26,23mmol) và Cs_2CO_3 (8,54 g, 26,2mmol). Lọ này được sục bằng N_2 năm lần và DCE (50mL) được bổ sung, sau đó bổ sung các thành phần của **Lọ A** qua xi lanh. Phản ứng được khuấy ở 12°C trong điều kiện N_2 trong 24 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô thành gôm màu nâu. Phần cặn thô được tinh chế bằng cột biotage nhanh (120 g, silicagel, EtOAc/ete dầu mỏ = 15%) để tạo ra **NN-1** (6,4 g, 76%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS [M+1] 354; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,08 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,35 - 6,29 (m, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 2H), 5,63 - 5,55 (m, 1H), 3,11 (td, J=7,8, 15,4 Hz, 1H), 1,87 (td, J=3,8, 15,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,4R)-4-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (NN-2)

Lọ vi sóng khô (được sục khí N_2) được bổ sung **NN-1** (200 mg, 0,57mmol), tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat(141 mg, 0,57mmol), Cs_2CO_3 (203 mg, 0,622mmol), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (15 mg, 0,014mmol) và DPPP (14 mg, 0,03mmol). Sau đó, lọ này được sục bằng N_2 ba lần và DCE (2,6mL, được phun vảy bằng N_2 trong 30 phút) được bổ sung. Hỗn hợp màu đen được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ:EtOAc=4:1) để tạo ra **NN-2** (260 mg, 95%) ở dạng bọt màu trắng.

LCMS [M+23] 507; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,79 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,46 - 6,40 (m,

1H), 6,15 - 6,06 (m, 2H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 4,74 - 4,42 (m, 2H), 3,75 - 3,54 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 1,97 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (NN-3)

Hỗn hợp chứa **NN-2** (260 mg, 0,536mmol) trong DCM (9mL)/H_2O (0,3mL) được bổ sung NMO (188 mg, 1,61mmol) và OsO_4 (4% trong t-BuOH, 204 mg, 0,0322mmol) ở 20°C. Hỗn hợp màu đen được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (10mL) và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa Na_2SO_3 (5mL) và được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (10mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô và được tinh chế bằng ISCO (12 g, silicagel, EtOAc:ete dầu mỏ=1:1) để tạo ra **NN-3** (230 mg, 83%) ở dạng gôm không màu.

LCMS [M+23] 541; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,17 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 5,21 - 5,05 (m, 1H), 5,02 - 4,75 (m, 2H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 3,32 - 2,99 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 1,50 - 1,44 (m, 9H)

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (NN-4)

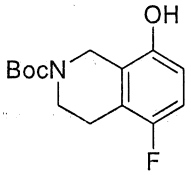
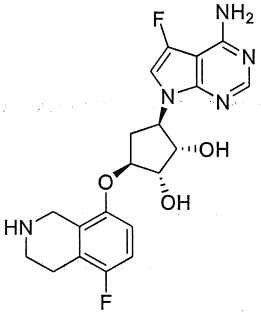
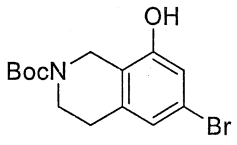
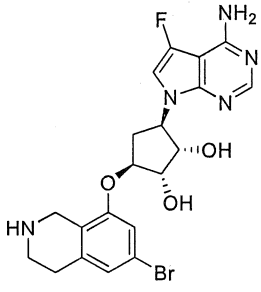
Dung dịch chứa **NN-3** (105 mg, 0,202mmol) trong $NH_3.H_2O$ và dioxan (2,8mL /2,8mL) được đậy kín trong ống thép ở 90°C trong 15 giờ. Phản ứng được cô để tạo ra **NN-4** (101 mg, >99%) ở dạng gôm màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+23] 522

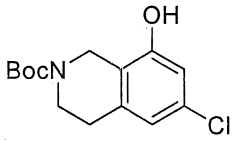
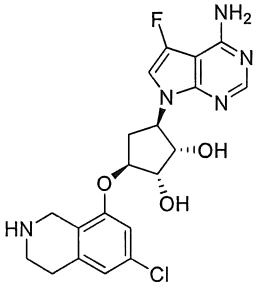
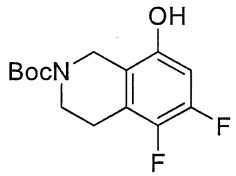
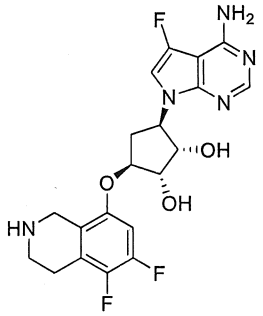
Bước 4 – Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (NN-5)

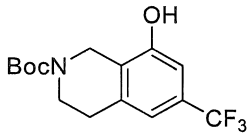
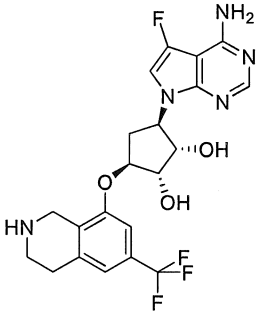
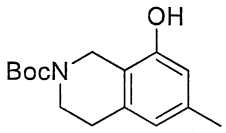
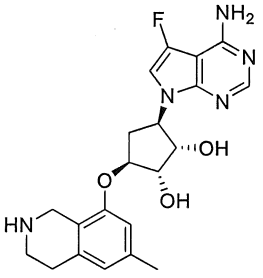
Dung dịch màu vàng sáng **NN-4** (101 mg, 0,202mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung từng giọt TFA (1mL) ở 0°C. Dung dịch màu vàng hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô MeOH (4mL) được bổ sung vào phần lắng cặn và được bazơ

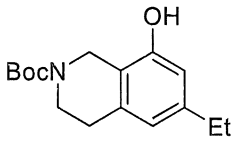
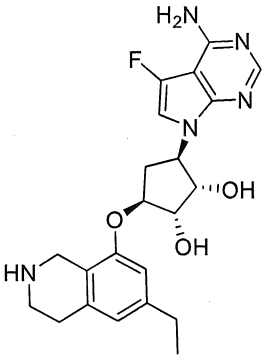
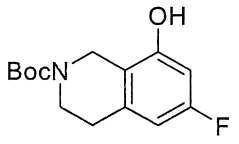
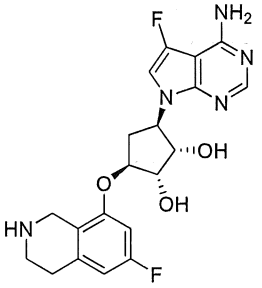
hóa bằng rắn K_2CO_3 đến độ pH = 7-8. Hỗn hợp này được lọc và được cô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra **NN-5** (35 mg, 39%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS [M+1] 400; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H)

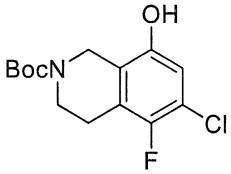
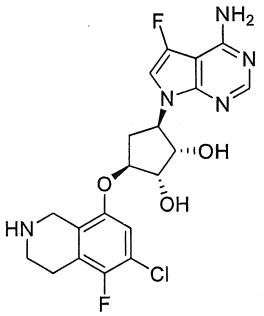
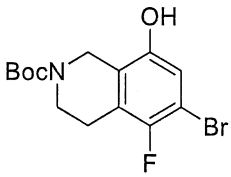
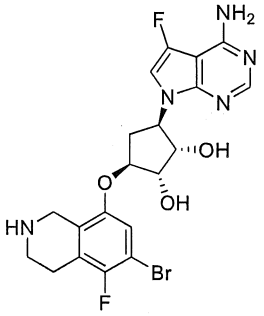
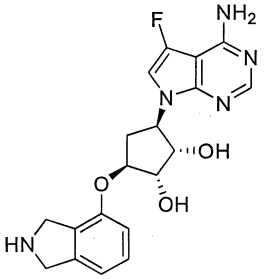
Hợp chất Ví dụ 100-111 được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất Ví dụ 99 trên Sơ đồ NN sử dụng tetrahydroisoquinolin được bảo vệ NBoc thích hợp ở bước 2.

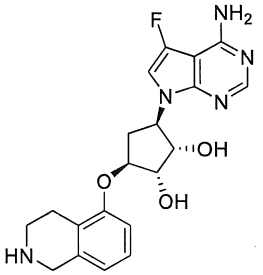
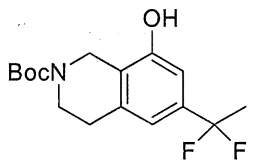
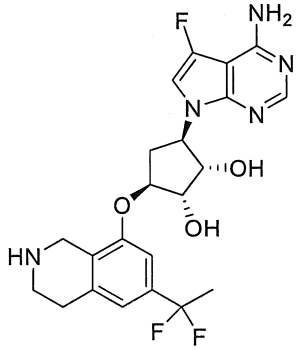
Ví dụ 100 **TP-2** 		418 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,83 (m, 2H), 5,13 (q, J=8,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 4,55 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,26 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,89 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,04 (ddd, J=4,3, 9,1, 14,0 Hz, 1H)
Ví dụ 101 **TP-12** 		478 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,17 - 7,10 (m,

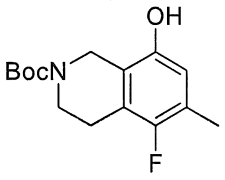
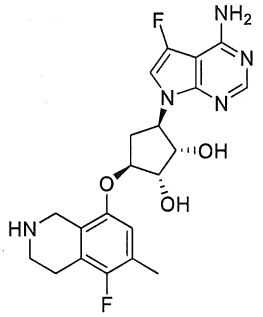
			1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 5,10 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 1H)
Ví dụ 102 **TP-3** 		434 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,07 (d, J=4,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,07 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,44 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H)
Ví dụ 103 **TP-6** 		436 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=6,7, 12,2 Hz, 1H), 5,06 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,63 (td, J=2,6, 4,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J=5,3, 8,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,40 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,93 (td,

			J=8,2, 14,3 Hz, 1H), 2,09 (ddd, J=4,8, 9,3, 14,1 Hz, 1H)
Ví dụ 104 **TP-4** 		468 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,14 (q, J=9,3 Hz, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,52 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 2,95 (ddd, J=7,3, 9,2, 14,4 Hz, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 2H), 2,06 (ddd, J=4,1, 9,0, 13,7 Hz, 1H)
Ví dụ 105 **TP-5** 		414 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (br. s., 2H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,50 (br. s., 1H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,88 (br. s., 2H), 3,05 - 2,95 (m, 3H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1H)

Ví dụ 106 **TP-13** 		428 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,17 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,56 (dd, J=4,9, 8,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,47 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,07 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,64 (q, J=7,4 Hz, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,7 Hz, 3H)
Ví dụ 107 **TP-1** 		418 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,27 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=2,3, 10,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J=9,3 Hz, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,68 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=5,0, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,48 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,12 (ddd, J=4,6, 9,5, 14,0 Hz, 1H)

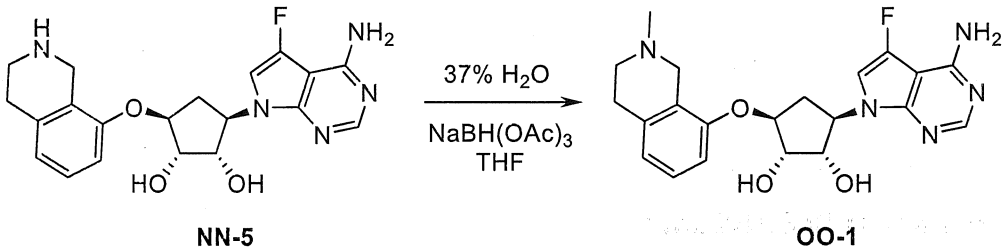
Ví dụ 108 **TP-10** 		452 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-clo-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,07 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 1H)
Ví dụ 109 **TP-11** 		496 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-bromo-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,09 (s, 1 H), 7,04 - 7,20 (m, 2 H), 5,13 (m, J=9,00 Hz, 1 H), 4,59 - 4,68 (m, 1 H), 4,52 (m, J=8,80 Hz, 1 H), 4,13 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,11 (m, J=6,00 Hz, 2 H), 2,87 - 3,03 (m, 1 H), 2,81 (m, J=5,80 Hz, 2 H), 1,97 - 2,13 (m, 1 H)
Ví dụ 110 **tert-butyl 4-hydroxyisoindolin-2-carboxylat**		386 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-(2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m,

			1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 4H), 4,58 - 4,52 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H)
Ví dụ 111 **tert-butyl 5-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat**		400 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,22 - 5,09 (m, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,57 (dd, J=5,0, 8,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,18 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,56 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H)
Ví dụ 112 **TP-15** 			(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(1,1-difloetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,51 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,27 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,75 (m, 1H), 4,60 (dd, J=5,0, 9,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,52 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,17 (t, J=6,0 Hz,

			2H), 3,00 (ddd, J=7,7, 9,0, 14,2 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J=4,1, 9,7, 14,1 Hz, 1H), 1,93 (t, J=18,3 Hz, 3H)
Ví dụ 113 **TP-8** 		432 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR với axit formic (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,50 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,07 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,07 (q, J=8,7 Hz, 1H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,55 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,01 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,27 (d, J=1,8 Hz, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H)

Ví dụ 114 (Sơ đồ OO) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (OO-1)

Sơ đồ OO

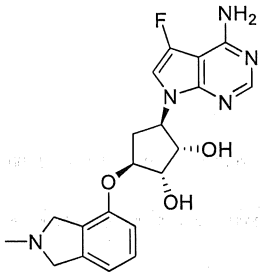
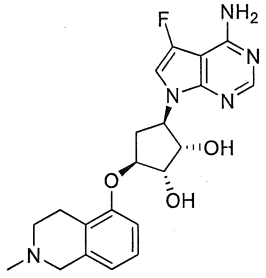


NN-5 OO-1

Bước 1 – Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (OO-1)

Hỗn hợp chứa **NN-5** (100 mg, 0,25mmol), 37% CH_2O (31 mg, 0,38mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (212 mg, 1,0mmol) trong THF (6mL) được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp này được lọc và đưa tới HPLC điều chế để tạo ra **OO-1** (65 mg, 53%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS 414 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H)

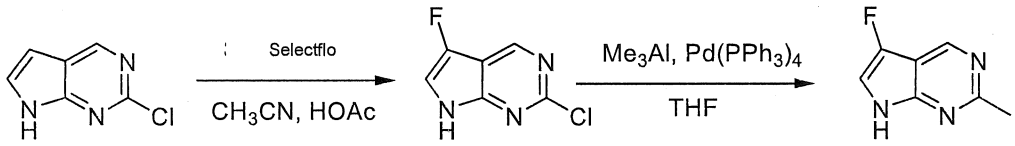
Hợp chất Ví dụ 115 & 116 được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như Sơ đồ OO lần lượt từ hợp chất Ví dụ 110 & 111.

Ví dụ 115		400 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-[(2-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)oxy]xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,66 (d, J=5,5 Hz, 4H), 4,53 (dd, J=5,1, 8,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,98 (ddd, J=7,4, 9,0, 14,4 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J=4,3, 9,3, 14,1 Hz, 1H)
Ví dụ 116		414 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,22 - 5,10 (m,

			1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,56 (dd, J=4,9, 8,7 Hz, 1H), 4,23 (br. s., 2H), 4,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,10 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,99 (ddd, J=7,5, 9,2, 14,4 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,05 (s, 1H)

Việc tổng hợp 5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (HG-3)

Sơ đồ PP



Bước 1 – Tổng hợp 2-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (PP-2)

Dung dịch chứa 2-clo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin (**PP-1**) (8,5 g, 55mmol) và selectflo (29,4 g, 83,0mmol) trong CH_3CN (500mL) được bổ sung AcOH (100mL) trong điều kiện N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Màu của hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu cam sang màu vàng. Phản ứng được cô và được chưng cất đẳng phí với toluen (30mL x 3). Sau đó, chất rắn được pha loãng bằng CH_2Cl_2/EtOAc (1/1, 200mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25oC) trong 16 giờ và được lọc. Phần lọc được cô và được rửa bằng DCM để thu được nguyên liệu thô ở dạng chất rắn màu nâu. MBTE được bổ sung và được khuấy qua đêm và được lọc để thu được **PP-2** (1,5 g, 15%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS 172 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,89 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=2,5 Hz, 1H)

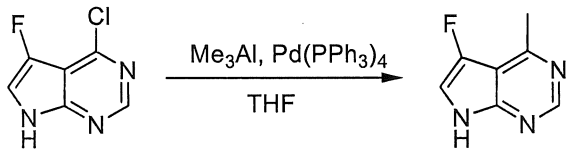
Bước 2 – Tổng hợp 5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (HG-3)

$Pd(PPh_3)_4$ (835 mg, 0,723mmol) được bổ sung vào dung dịch **PP-2** (2,48 g , 14,46mmol) trong THF khô (36mL) ở 10°C. Huyền phù được loại khí bằng N_2. Dung dịch chứa Me_3Al (2M, 14,5mL, 28,9mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp nêu trên ở -10°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung cận thẩn vào nước đá. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua xelit. Phần lọc được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra và được

rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô và được tinh chế qua cột nhanh (MeOH: DCM = 1%~7,5%) để thu được sản phẩm **HG-3** (1,2 g, 55%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS 152 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 11,76 (br. s., 1H), 8,96 (s, 1H), 7,44 (t, J=2,5 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H)

Tổng hợp 5-flo-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (HG-4)

Sơ đồ QQ

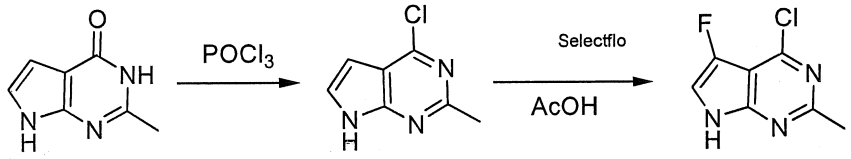


HG-2 **HG-4**

$Pd(PPh_3)_4$ (2 g, 1,75mmol) được bổ sung dung dịch chứa **HG-2** (7,5 g, 43,7mmol) trong THF khô (75mL). Huyền phù được loại khí bằng N_2. Dung dịch chứa $AlMe_3$ (43,7mL, 87,5mmol, 2M) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên ở bể nước đá. Sau khi bổ sung, dung dịch màu vàng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng bằng và nước muối Rochelle. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (100mL x 3). Lớp hữu cơ được tách ra và được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô, sau đó được tinh chế qua cột nhanh (MeOH:DCM = 1%~4%) để thu được sản phẩm. Sản phẩm này được nghiền trong DCM và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng TBME và được thu gom để thu được sản phẩm **HG-4** (2,00 g, 30%) ở dạng chất rắn màu vàng. Phần lọc được cô được tinh chế qua cột nhanh (MeOH: DCM = 1%~5%) để thu được sản phẩm. LCMS 152 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 11,89 (br. s., 1H), 8,62 (s, 1H), 7,48 (t, J=2,5 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H)

Tổng hợp 4-clo-5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (HG-5)

Sơ đồ RR



RR-1 **RR-2** **HG-5**

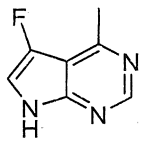
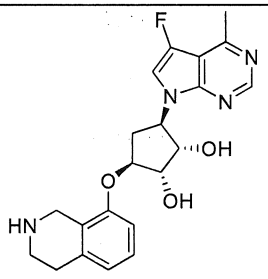
Bước 1 – Tổng hợp 4-clo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (RR-2)

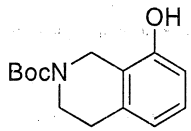
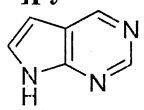
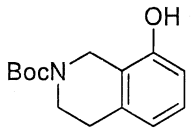
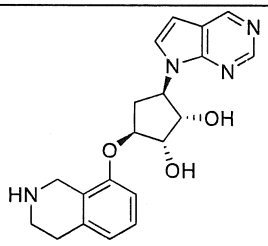
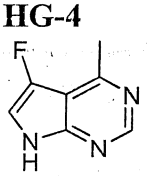
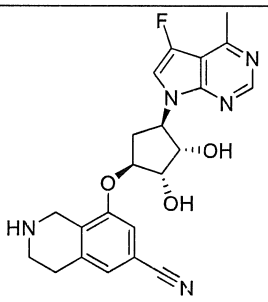
Hỗn hợp chứa 2-metyl-3,7-dihydro-4H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (**RR-1**) (2,7 g, 18,1mmol) trong $POCl_3$ (35mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C và được cô. Phần lắng cặn được bổ sung nước đá (20mL) và được bazơ hóa bằng Na_2CO_3 rắn đến độ pH~8. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (60mL X 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra **RR-2** (2,4 g, 78%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS 168 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,70 - 10,41 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 6,67 - 6,56 (m, 1H), 2,81 (s, 3H)

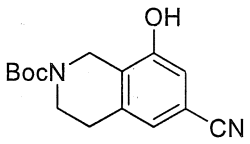
Bước 2 – Tổng hợp 4-clo-5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (HG-5)

Hỗn hợp chứa **RR-2** (2,35 g, 14mmol) và Selectflo (7,45 g, 21mmol) trong CH_3CN (110mL) và AcOH (22mL) được khuấy ở 70°C trong điều kiện N_2 trong 16 giờ trong đó hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu nâu sang màu hồng. Hỗn hợp này được cô và được chưng cất đẳng phí toluen (50mL x 2). Phần lọc được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra **HG-5** (600 mg, 23%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS 186 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 12,27 - 12,18 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 2,61 (s, 3H)

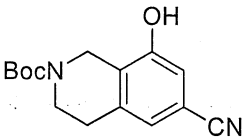
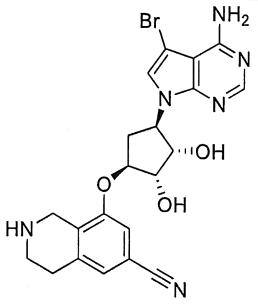
Hợp chất Ví dụ 117-119 được tạo ra theo cách tương tự như CC-3 (Ví dụ 78) sử dụng pyrolopyrimidin thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ BB và tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N-Boc thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ CC.

Ví dụ 117 **HG-4**  **tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat**		399 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-flo-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 7,44 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,8 Hz, 1H),

			6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,23 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,69 (m, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,47 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 1H)
Ví dụ 118 **7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin**  **tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat** 		367 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,70 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (d, J = 8,0, 1H), 6,78 - 6,62 (m, 2H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 5,21 - 5,07 (m, 2H), 4,63 - 4,51 (m, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H)
Ví dụ 119 **HG-4**  **TP-18**		424 M+1	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(5-flo-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril

			^{1}H NMR với axit formic (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,14 (q, J=9,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,60 (m, 1H), 4,45 (dd, J=4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,70 – 2,67 (m, 5H), 1,95 – 1,90 (m, 1H)

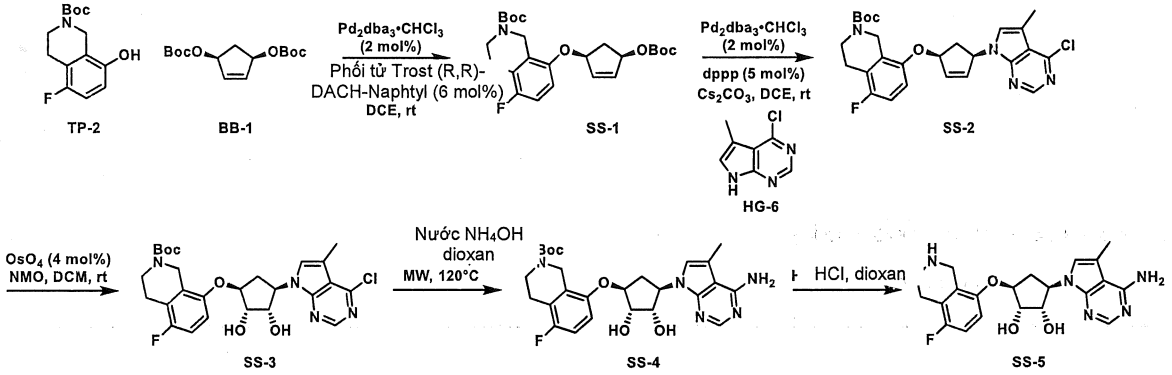
Hợp chất Ví dụ 120 được tạo ra theo cách tương tự như NN-5 (Ví dụ 99) bằng cách sử dụng pyrolopyrimidin thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ BB và tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N-Boc thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ NN.

Ví dụ 120 **5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** **TP-18** 		485 [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-bromo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,05 (q, J=9,2 Hz, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,67 (dd, J=4,9, 8,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 3,48 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,13 (br t, J=5,9

			Hz, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H)

Ví dụ 121 (Sơ đồ SS) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (SS-5)

Sơ đồ SS



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,4R)-4-((tert-butoxycacbonyl)oxy)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (SS-1)

Lọ A: Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung sản phẩm cộng Tris(benzylidenaxeton)dipaladium(0)cloform (62 mg, 0,060mmol) và phối tử Trost MFCD02684551 (R,R)-DACH-Naphtyl (142 mg, 0,180mmol). Lọ này được sục rửa trong chân không bằng agon trong điều kiện chân không động học và DCE (5,0mL), mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút, được bổ sung. Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng tại thời điểm thu được dung dịch màu cam sáng chói của chất xúc tác đã được gắn vào. Ở giai đoạn này, **Lọ B** được tạo ra.

Lọ B: Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung **TP-2** (800 mg, 2,99mmol), và di-*tert*-butyl-((1R,3S)-xyclopent-4-ene-1,3-diyl)-bis(cacbonat) (**BB-1**) (được điều chế như được thông báo trong *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055) (1,08 g, 3,59mmol). Lọ này được sục rửa trong chân không bằng agon trong điều kiện chân không động học và DCE

Phối tử Trost (S,S)-
DACH-Naphtyl (6 mol%)

(5,0mL), mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút, được bổ sung sau khi bổ sung các thành phần của **Lọ A** qua xi lanh kín hơi. Phản ứng được khuấy trong môi trường khí agon ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (24g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được **SS-1** (1,33 g, >95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS [M+H-Boc-isobutylen] = 294 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 6,84 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=4,3, 8,9 Hz, 1H), 6,20 (td, J=1,5, 5,7 Hz, 1H), 6,17 - 6,11 (m, 1H), 5,46 (t, J=5,9 Hz, 1H), 5,09 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 2H), 3,72 - 3,54 (m, 2H), 3,02 (td, J=7,4, 14,5 Hz, 1H), 2,77 (t, J=5,7 Hz, 2H), 1,94 (td, J=4,5, 14,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J=1,6 Hz, 18H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,4R)-4-(4-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (SS-2)

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **HG-6** (113 mg, 0,674mmol), **SS-1** (303 mg, 0,674mmol), diphenylphosphinpropan (dppp) (13,9 mg, 0,034mmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladium(0)cloform (14 mg, 0,014mmol) và xesi cacbonat (242 mg, 0,741mmol). Lọ này được sục bằng agon trong điều kiện chân không động học, sau đó bổ sung DCE (2,25mL) mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí agon trong 1,5 giờ. Phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 2 phần DCM. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được **SS-2** (287,6 mg, 86%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+H] = 499 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=3,7, 8,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,06 - 5,96 (m, 1H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 4,69 - 4,41 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,95 (td, J=3,6, 14,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (SS-3)

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **SS-2** (278 mg, 0,557mmol), được bổ sung DCM (2,79mL). Dung dịch được bổ sung 4-metylmorpholine-*N*-oxit (NMO) (0,13mL, 0,613mmol) là dung dịch 50% khối lượng trong nước, tiếp đó là bổ sung từng giọt osmi tetraoxit (100 µL, 0,022mmol) là dung dịch 4% khối lượng trong nước. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng DCM, được pha loãng bằng nước và được pha loãng tiếp bằng NaHSO3 1M. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được **SS-3** (169 mg, 57%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 533 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,09 (br. s., 1H), 6,89 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=4,2, 8,8 Hz, 1H), 5,03 (q, J=8,9 Hz, 1H), 4,73 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, J=5,2, 8,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 2H), 4,30 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (ddd, J=4,6, 9,4, 14,1 Hz, 1H), 1,48 (br. s., 9H).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (SS-4)

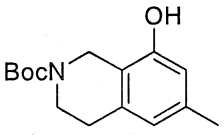
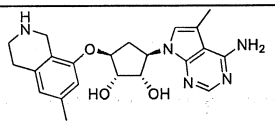
Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **SS-3** (159 mg, 0,298mmol) là dung dịch trong dioxan (0,8mL) và amoni hydroxit (0,8mL, 5,00mmol). Phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng và được gia nhiệt đến 120°C trong 6 giờ. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 chứa DCM:IPA. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 10% MeOH/EtOAc, các phần 9mL) để thu được **SS-4** (98,4 mg, 64%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 514 quan sát được; $[\alpha]^{22}D$ = -70,0° (C=0,1,

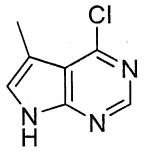
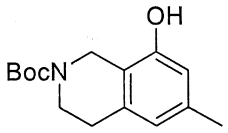
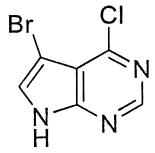
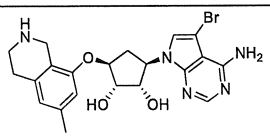
MeOH); 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,13 (s, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 2H), 6,76 (br. s., 1H), 5,32 (br. s., 2H), 4,93 - 4,80 (m, 1H), 4,73 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 4,44 (d, J=16,8 Hz, 2H), 4,25 (br. s., 1H), 3,75 - 3,51 (m, 2H), 3,11 - 2,92 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 1,48 (br. s., 9H).

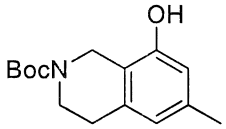
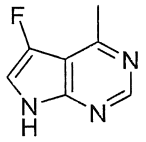
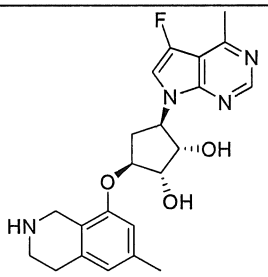
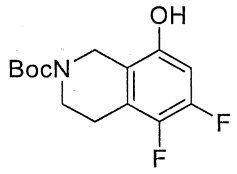
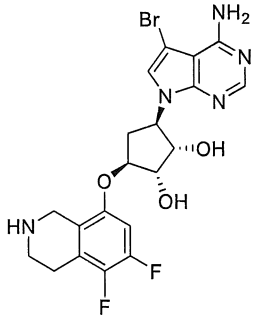
Bước 5: Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (SS-5)

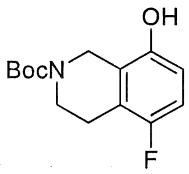
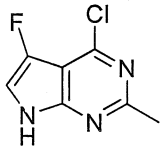
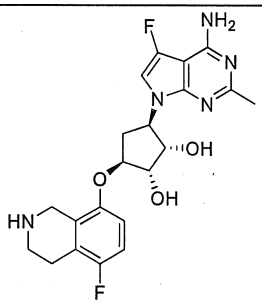
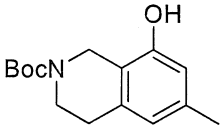
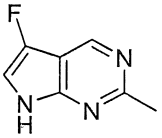
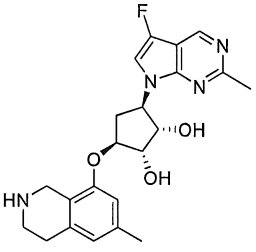
Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **SS-4** (79,4 mg, 0,155mmol), được bổ sung dioxan (0,4mL). Dung dịch được bổ sung axit clohydric (0,4mL) là dung dịch 4M trong dioxan và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch bán bão hòa $NaHCO_3$ nước và được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 chứa DCM/IPA. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Nguyên liệu đã tách riêng được hoà tan vào lượng tối thiểu metanol và được pha loãng bằng nước. Mẫu được làm đông lạnh và đông khô nhanh qua đêm để thu được **SS-5** (51,3 mg, 80%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] 414 quan sát được; 1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,03 (s, 1H), 6,98 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 5,07 (q, J=8,7 Hz, 1H), 4,62 (ddd, J=1,8, 4,0, 7,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J=5,0, 8,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,10 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,93 (ddd, J=7,3, 9,3, 14,5 Hz, 1H), 2,77 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,43 (d, J=1,1 Hz, 3H), 1,99 (ddd, J=4,0, 8,4, 13,8 Hz, 1H); 19F NMR (376MHz, METANOL-d4) d = -131,36 (s, 1F).

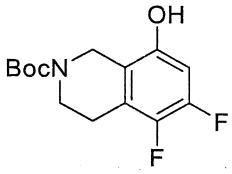
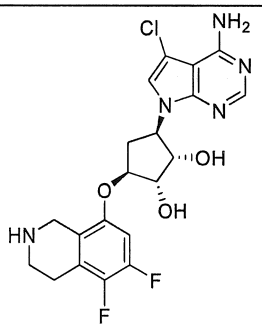
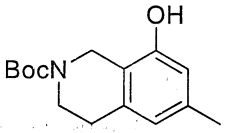
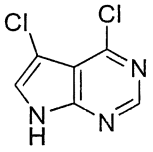
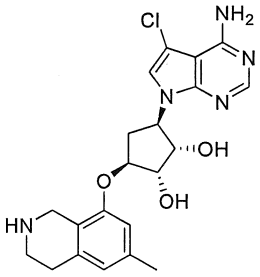
Hợp chất Ví dụ 122-129 được tạo ra theo cách tương tự như SS-5 (Ví dụ 121) sử dụng tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N-Boc thích hợp ở bước 1 S và pyrolopyrimidin thích hợp ở bước 2 của Sơ đồ SS.

Ví dụ 122 **TP-5** 		410 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-metyl-1,2,3,4-

4-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin 			tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,17 - 5,06 (m, 1 H), 4,71 - 4,64 (m, 1 H), 4,53 (dd, J=8,53, 4,77 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=4,27 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,12 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 2,97 (dd, J=14,50, 9,50, 7,20 Hz, 1 H), 2,83 (t, J=5,77 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,04 - 1,93 (m, 1 H)
Ví dụ 123 **TP-5**  **5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** 		474 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,11 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,69 (ddd, J=1,6, 4,0, 7,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=4,8, 8,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 1H)

Ví dụ 124 **TP-5**  **HG-4 (bước 4 được bỏ qua)** 		413 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-flo-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,25 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,71 (dt, J=2,3, 3,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,39 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H)
Ví dụ 125 **TP-6**  **5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** 		497 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,87 (dd, J=6,8, 12,5 Hz, 1H), 5,09 (q, J=8,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 4,13 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 1H)

Ví dụ 126 **TP-2**  **HG-5** 		432 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,07 (br. s., 2H), 7,27 (br. s., 1H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=4,1, 9,2 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,18 (br. s., 1H), 5,08 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,53 (br. s., 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,21 (br. s., 2H), 3,95 (br. s., 1H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,53 - 2,51 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,74 (ddd, J=4,4, 9,3, 13,7 Hz, 1H)
Ví dụ 127 **TP-5**  **HG-3 (bước 4 được bỏ qua)** 		413 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,35 (q, J=9,2 Hz, 2H), 4,58 (dd, J=4,9, 8,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,25 (t, J=6,0 Hz, 2H),

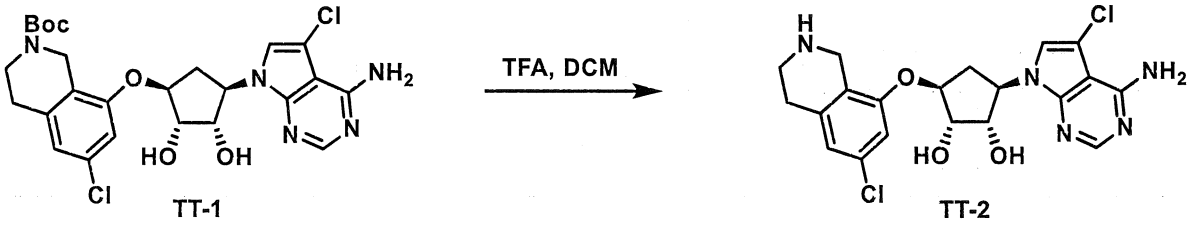
			3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,92 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H)
Ví dụ 128 **TP-6**  **4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** 		452 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,89 (dd, J=6,7, 12,4 Hz, 1H), 5,15 - 5,01 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,11 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,81 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 1H)
Ví dụ 129 **TP-5**  **4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** 		430 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,08 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,64 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17 (d, J=4,8 Hz, 1H),

			3,44 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,05 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,98 (ddd, J=7,4, 9,1, 14,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (ddd, J=4,0, 9,3, 14,0 Hz, 1H)

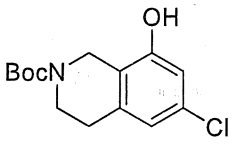
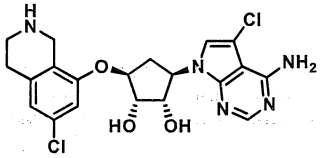
Hợp chất Ví dụ 130 – 132 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học được mô tả trên Sơ đồ SS bằng cách sử dụng tetrahydroisoquinolin thích hợp đối với bước 1 và pyrolopyrimidin đối với bước 2. Khi biến đổi bước 5, axit trifloaxetic (TFA) được sử dụng để khử bảo vệ.

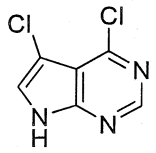
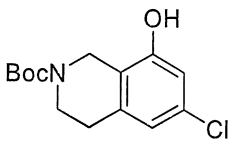
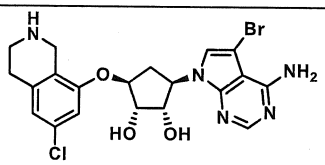
Ví dụ 130 (Sơ đồ TT) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (TT-2)

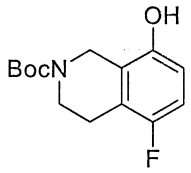
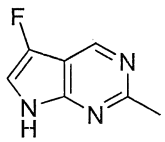
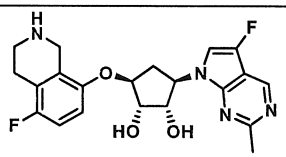
Sơ đồ TT



Dung dịch nguội chứa **TT-1** (50,0 mg, 0,091mmol) trong DCM (2,0mL) được bổ sung TFA (0,50mL). Dung dịch màu vàng được khuấy ở 15°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô và độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7~8 bằng cách sử dụng dung dịch nước bão hoà $NaHCO_3$ (2mL). Sau đó, nước FA (1%) (2mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế và các phân đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô nhanh để thu được **TT-2** (35,0 mg, 86%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 130 **TP-3** 		450 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-

4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin 			yl)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 4,92 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=4,9, 9,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,29 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,94 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 1,89 (ddd, J=3,9, 9,5, 13,7 Hz, 1H)
Ví dụ 131 **TP-3**  **5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** 		495 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,57 (m, 2H), 5,36 (br. s., 1H), 5,16 (br. s., 1H), 4,99 (q,

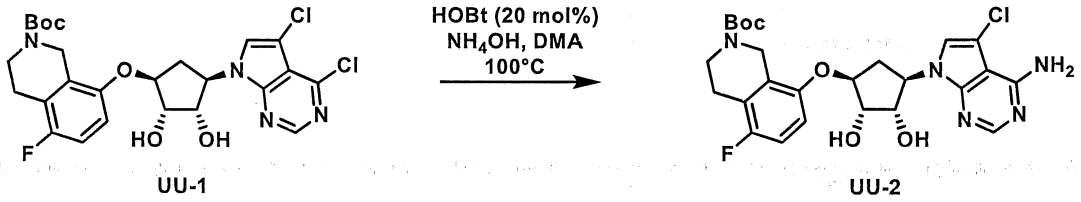
			J=9,2 Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 3,93 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,91 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H)
Ví dụ 132 **TP-2**  **HG-3 (Bước 4 được bỏ qua)** 		417 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,87 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 5,37 - 5,27 (m, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,56 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,10 - 3,04 (m, J=6,0, 6,0 Hz, 2H), 3,01 - 2,91 (m, J=7,2, 9,4, 14,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,73

			(m, J=6,0, 6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 1H)

Hợp chất Ví dụ 133 & 134 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học được mô tả trên Sơ đồ SS bằng cách sử dụng tetrahydroisoquinolin thích hợp đối với bước 1 và pyrolopyrimidin đối với bước 2. Khi biến đổi quy trình chung đối với bước 4, HOBt được sử dụng làm chất xúc tác như được mô tả trong Sơ đồ UU.

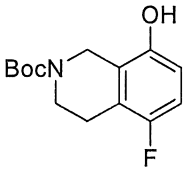
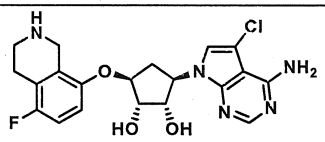
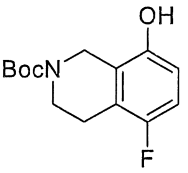
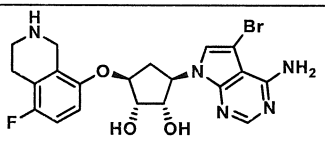
Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (UU-2)

Sơ đồ UU



UU-1 UU-2

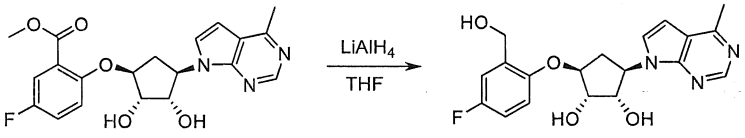
Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **UU-1** (147 mg, 0,266) là dung dịch trong DMA (2,5mL), sau đó bổ sung HOBt.hydrat (8,13 mg, 0,053mmol). Dung dịch được bổ sung amoni hydroxit (1,0mL, 7,96mmol). Lọ này được bịt kín bằng nắp teflon và được đặt trong khối gia nhiệt. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 19 giờ. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (4g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 10% MeOH/EtOAc, các phần 9mL). Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được cô trong chân không. Nguyên liệu được đông khô nhanh để thu được sản phẩm, chứa các tạp chất không đáng kể, ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (140,7 mg, 99%). Nguyên liệu được sử dụng ở bước 5, dùng TFA/DCM để khử bảo vệ như được mô tả trên Sơ đồ TT, mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 133 **TP-2**  **4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** 		434 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,08 (br. s., 1H), 7,44 (s, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 6,82 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,26 (br. s., 1H), 5,11 (br. s., 1H), 4,99 (q, J=8,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 3,94 (br. s., 1H), 3,83 (br. s., 2H), 2,93 (br. s., 2H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 2,58 (br. s., 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H).
Ví dụ 134 **TP-2** 		478 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-

5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin			yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 5,25 (br. s., 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 4,99 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J=3,3 Hz, 2H), 3,94 (br. s., 1H), 3,81 (br. s., 2H), 2,92 (br. s., 2H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,58 (br. s., 2H), 1,86 (br. s., 1H).

Ví dụ 135 (Sơ đồ VV) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-(hydroxymetyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (2)

Sơ đồ VV



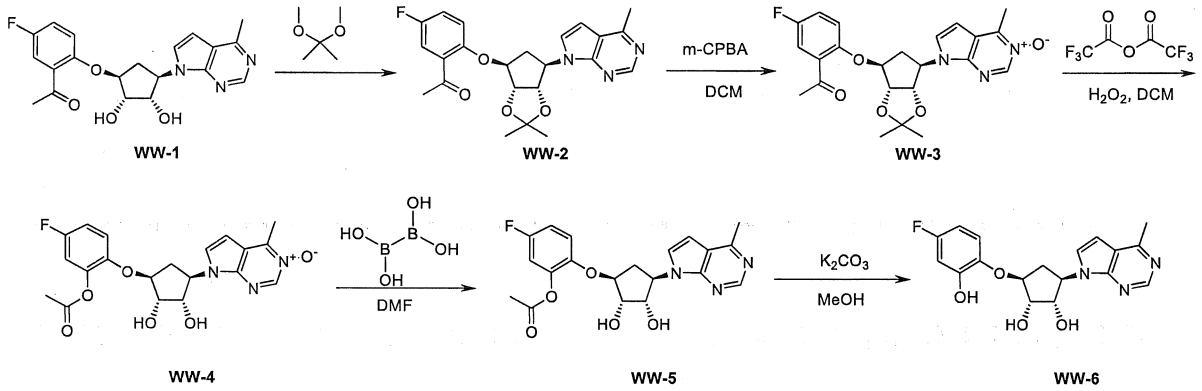
VV-1 VV-2

Hợp chất **VV-1** được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp từ bước 2 và 3 từ Sơ đồ BB đi từ **BB-2** và sử dụng metyl 5-flo-2-hydroxybenzoat đang có trên thị trường. Dung dịch chứa **VV-1** (90 mg, 0,22mmol) trong THF khô (5mL) được bổ sung $LiAlH_4$ (30 mg, 0,79mmol) ở 0°C trong 2 giờ. H_2O (30mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (30mL x 4). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không tới khi thu được phần cặn mà được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được **VV-2** (60 mg, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 374 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s,

1H), 7,65 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,23 (t, J=5,6 Hz, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 2H), 4,58 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 3,99 (br. s., 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 1H)

Ví dụ 136 (Sơ đồ WW) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-hydroxyphenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (WW-6)

Sơ đồ WW



Bước 1 – Tổng hợp 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flophenyl)etan-1-on (WW-2)

Hợp chất **WW-1** được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp từ bước 2 và 3 từ Sơ đồ BB đi từ **BB-2** và sử dụng 1-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on đang có trên thị trường. Dung dịch huyền phù trắng đã được khuấy **WW-1** (1,06 g, 2,75mmol) trong axeton (6mL) được bổ sung 2,2-dimetoxypropan (16mL) và axit p-toluenulfonic (523 mg, 2,75mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 15 h. Dung dịch nước $NaHCO_3$ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cho tới khi độ pH đạt 8,0. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (15mL x 5). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký, được rửa giải bằng MeOH/DCM 0-5% để tạo ra **WW-2** (1,06 g, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2 – Tổng hợp 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-axetyl-4-flophenoxy)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin 3-oxit (WW-3)

Hợp chất **WW-2** (1,03 g, 2,42mmol) được hoà tan trong DCM (15mL). Sau đó, m-CPBA (1,97 g, 9,68mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 25°C. Sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15mL) và sau đó natri thiosulfat bão hoà (15mL) được bổ sung, lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hoà $NaHCO_3$ (20mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được tinh chế bằng sắc ký nhanh được rửa giải bằng nằm trong khoảng từ 0-10% MeOH/DCM để tạo ra **WW-3** (600 mg, 56%) ở dạng dầu màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3 – Tổng hợp 7-((1R,2S,3S,4S)-4-(2-axetoxy-4-flophenoxy)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin 3-oxit (WW-4)

Trifloaxetic anhydrit (3,56 g, 16,9mmol) được làm lạnh đến -10°C trong khoảng 10-20 phút và 30% H_2O_2 (457 mg, 3,13mL) được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 10 phút (duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng 0 đến -10°C). Hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **WW-3** (570 mg, 1,29mmol) trong DCM (5mL) từng giọt và được khuấy ở 25°C trong 10-30 phút. $Na_2S2O_3/NaHCO_3$ nước bão hòa (15mL) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và được khuấy ở 25 °C trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được chiết bằng DCM (10mL x 2), được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra chất thô **WW-4** (540 mg, >99%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS 418 [M+1]

Bước 4 – Tổng hợp 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flophenyl axetat (WW-5)

Hợp chất **WW-4** (540 mg, 1,22mmol) được hoà tan trong DMF (1mL). Sau đó, axit hypodiboric (658 mg, 7,34mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng **WW-5** được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS 402 [M+1]

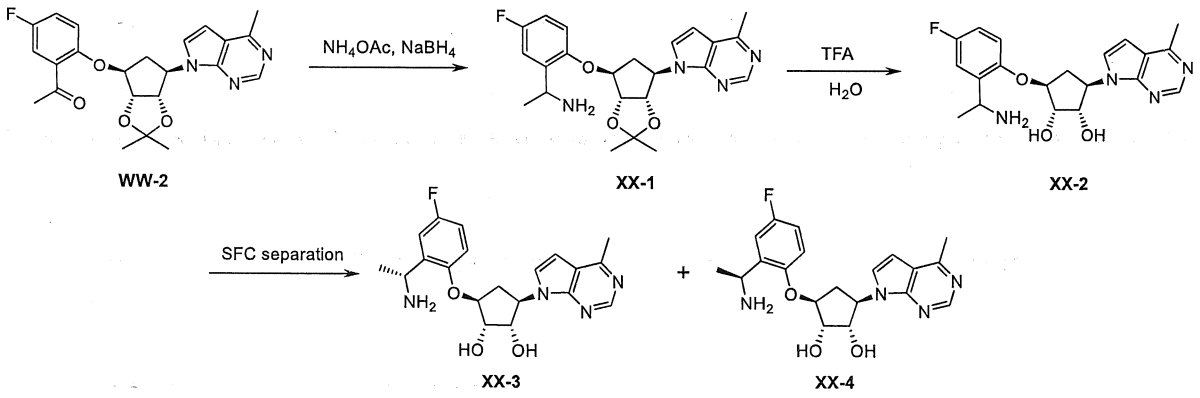
Bước 5 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-hydroxyphenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (WW-6)

Dung dịch chứa hợp chất **WW-5** (490 mg, 1,11mmol) trong DMF được bổ sung MeOH (2mL). K_2CO_3 (2,30 g, 16,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra **WW-6** (62 mg, 16%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 360 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=5,9, 8,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,56 (dt, J=3,0, 8,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J=3,0 Hz, 1H), 5,16 (q, J=8,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 2H), 4,00 (br. s., 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H)

Ví dụ 137 (Sơ đồ XX) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-aminoetyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (XX-3)

Ví dụ 138 (Sơ đồ XX) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-aminoetyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (XX-4)

Sơ đồ XX



Bước 1 – Tổng hợp 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flophenyl)etan-1-amin (XX-1)

Hợp chất **WW-2** (100 mg, 0,235mmol) được hoà tan trong MeOH (1mL). Sau đó, NH_4OAc (181 mg, 2,35mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, $NaBH_3CN$ (89 mg, 1,41mmol) được bổ sung và được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 25°C, sau đó 1mL dung dịch bão hoà $NaHCO_3$ được bổ sung và được khuấy 25°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (5mL x 3), được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo

ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế (MeOH/DCM 0-10%) để thu được **XX-1** (35 mg, 35%) ở dạng dầu không màu và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(1-aminoetyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (XX-2)

Hợp chất **XX-1** (100 mg, 0,234mmol) trong H_2O (0,5mL) được bổ sung TFA (0,5mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 60 phút. Độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH=9 bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hoà K_2CO_3. Dung dịch cuối được tách ra bằng HPLC điều chế, để tạo ra 90 mg **XX-2** (90 mg, 99%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3 – Tách (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-aminoetyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (XX-3) và (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-aminoetyl)-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (XX-4)

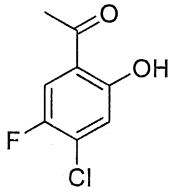
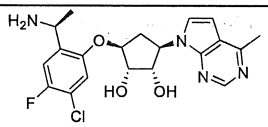
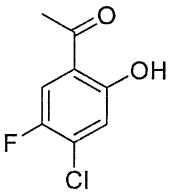
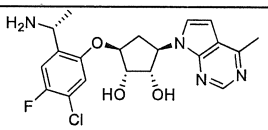
Tách hợp chất **XX-2** bằng SFC không đối xứng

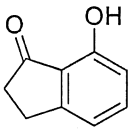
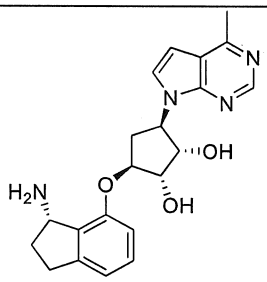
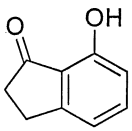
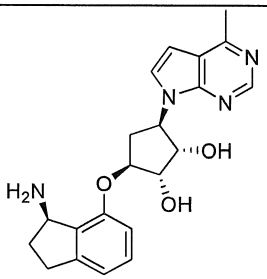
XX-3: LCMS 370 [M-NH_2]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,61 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=3,0, 10,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 6,72 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 - 5,01 (m, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,33 (q, J=6,4 Hz, 1H), 4,01 (d, J=4,5 Hz, 1H), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,00 (ddd, J=4,0, 9,4, 13,8 Hz, 2H), 1,25 (d, J=6,5 Hz, 3H)

XX-4: LCMS 370 [M-NH_2]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,60 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=3,0, 10,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 2H), 6,71 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,20 - 5,03 (m, 2H), 4,63 - 4,46 (m, 2H), 4,33 (q, J=6,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J=4,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,6 Hz, 3H)

Hợp chất Ví dụ 139-142 được tạo ra theo cách tương tự như XX-3 & XX-4 đi từ BB-2 và phenolic keton thích hợp. Thứ tự bắt đầu bằng bước 2 (alkyl hóa alylic) & 3 (dihydroxyl hóa) từ Sơ đồ BB tiếp đó là bước 1 (tạo ra axetonit) từ Sơ đồ WW

và sau đó bước 1 (amin hóa khử), 2 (khử bảo vệ) và 3 (tách không đối xứng) trên Sơ đồ XX.

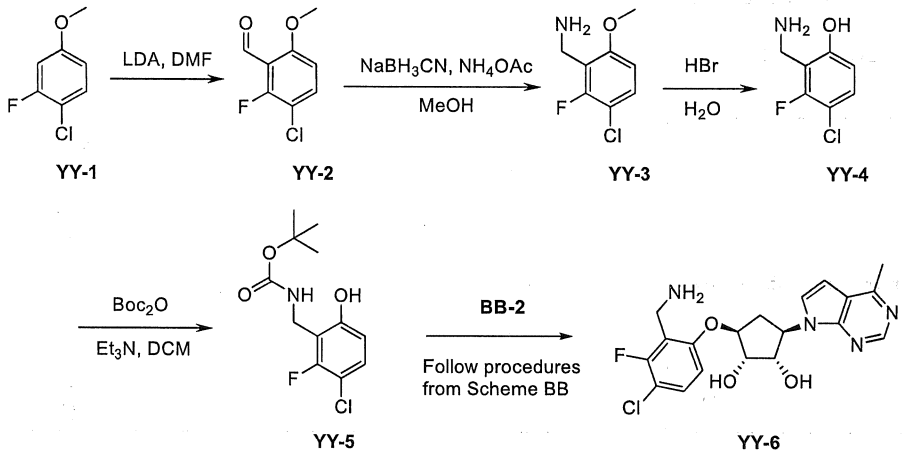
Ví dụ 139 **1-(4-clo-5-flo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on** 		421 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-aminoetyl)-5-clo-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,55 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,16 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Hz, 3H)
Ví dụ 140 **1-(4-clo-5-flo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on** 		421 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-aminoetyl)-5-clo-4-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,17 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,69

			(br. s., 1H), 4,42 (q, J=6,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,8 Hz, 3H)
Ví dụ 141 **7-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on** 		364 [M-NH_2]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-3-amino-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,67 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 6,71 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,40 (br. s., 1H), 5,15 - 5,04 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 2H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,04 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,70 (ddd, J=5,8, 9,1, 15,5 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 1,81 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 1H)
Ví dụ 142 **7-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on** 		364 [M-NH_2]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-3-amino-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 2H),

			6,69 (s, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,23 - 5,03 (m, 2H), 4,66 - 4,55 (m, 2H), 4,48 (dd, J=4,5, 7,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 3H), 2,28 (dt, J=8,2, 13,6 Hz, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H)

Ví dụ 143 (Sơ đồ YY) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-clo-3-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (YY-6)

Sơ đồ YY



Bước 1 – Tổng hợp 3-clo-2-flo-6-metoxybenzaldehyt (YY-2)

Dung dịch chứa 4-clo-3-floanisol (**YY-1**) (250 mg, 1,56mmol) trong THF khan được bổ sung LDA (0,86mL, 2M, 1,71mmol) từng giọt trong điều kiện N_2, ở -78°C và được khuấy ở -78°C trong 30 phút trong điều kiện N_2. Dung dịch nêu trên được bổ sung DMF (125 mg, 1,71mmol) ở -78°C trong điều kiện N_2 và hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 20 phút. Phản ứng được dừng lại bởi dung dịch bão hòa NH_4Cl ở -78°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 25°C. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được

rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột nhanh (EtOAc:ete dầu mỏ = 1%-12%) để thu được **YY-2** (178 mg, 61%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,41 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,0, 9,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=1,5, 9,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp (3-clo-2-flo-6-metoxyphenyl)metanamin (YY-3)

Dung dịch chứa **YY-2** (400 mg, 2,12mmol) trong MeOH khan (20,0mL) được bổ sung NH_4OAc (1,63 g, 21,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Dung dịch nêu trên được bổ sung $NaCNBH_3$ (533 mg, 8,48mmol) ở 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế qua cột nhanh (MeOH: DCM = 1%-15%) để thu được **YY-3** (270 mg, 67%) ở dạng gôm màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,35 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 2H)

Bước 3 – Tổng hợp 2-(aminometyl)-4-clo-3-flophenol (YY-4)

Dung dịch chứa **YY-3** (180 mg, 0,949mmol) trong H_2O (15,0mL) được bổ sung nước HBr (1,50mL) từng giọt ở 0°C trong N_2. Sau khi bổ sung, phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu (110°C) và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được pha loãng trong H_2O, và được trung hòa bằng dung dịch bão hòa NaOH. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách TLC điều chế (MeOH: DCM = 1:10) để thu được **YY-4** (50 mg, 30%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,18 (t, J=8,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, J=1,5, 8,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J=1,3 Hz, 2H)

Bước 4 – Tổng hợp tert-butyl (3-clo-2-flo-6-hydroxybenzyl)carbamat (YY-5)

Dung dịch chứa **YY-4** (50,0 mg, 0,285mmol) trong DCM (5,00mL) và MeOH (1,0mL) được bổ sung Boc_2O (68,4 mg, 0,313mmol) tiếp đó là Et_3N (72 mg, 0,71mmol) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng axit xitric bão hòa đến độ pH 5~6. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ

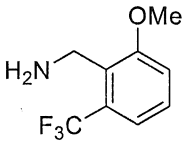
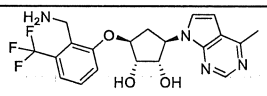
gom lại được rửa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách TLC điều chế (EtOAc: Ete dầu mỏ = 1:2) để thu được **YY-5** (45 mg, 57%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 7,27 (t, J=8,4Hz), 7,02 (br. s, 1H), 6,67 (d, J=9,2 Hz), 4,14 (s, 2H), 1,37 (s, 9H)

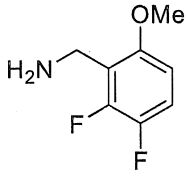
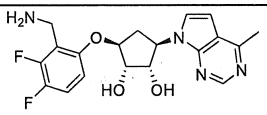
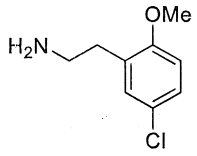
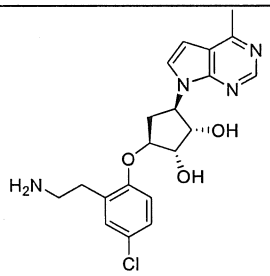
Bước 5 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-clo-3-flophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (YY-6)

Hợp chất **YY-6** được tổng hợp sử dụng **YY-5** và **BB-2** theo các phương pháp ở bước 2 & 3 trên Sơ đồ BB.

LCMS 407 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,61 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J=8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 5,14 - 4,99 (m, 1H), 4,64 (br. s., 1H), 4,59 (dd, J=4,6, 9,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,06 (t, J=10,4 Hz, 1H)

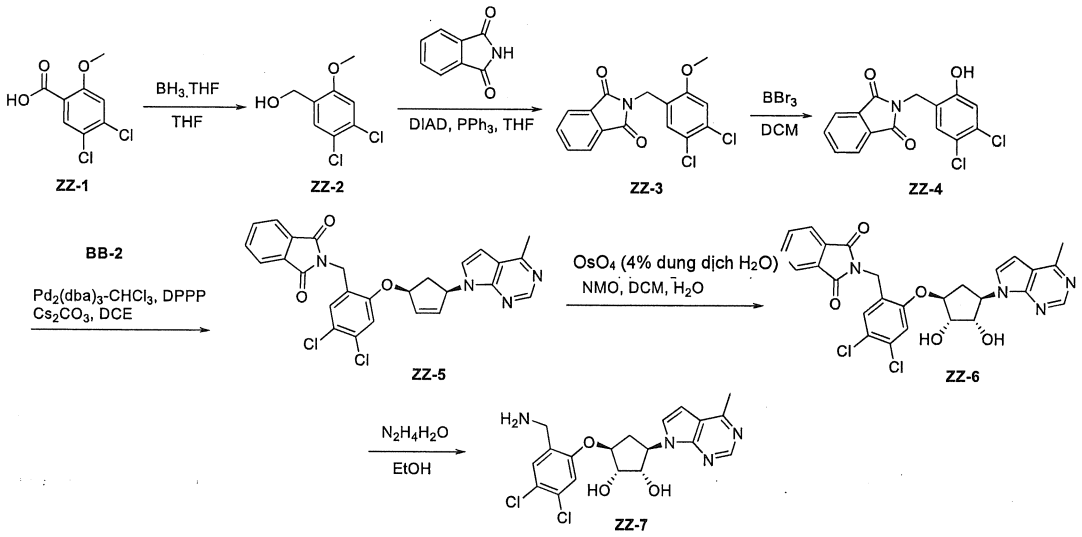
Hợp chất Ví dụ 144 – 146 được tạo ra theo cách tương tự như YY-6 bắt đầu bằng chất phản ứng anisol thích hợp và theo bước 3 & 4 trên Sơ đồ YY.

Ví dụ 144 **2-metoxy-6-(triflometyl)phenyl)metanamin** 		423 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-3-(triflometyl)phenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8,60 (s, 1H), 7,71 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,11 (q, J=9,3 Hz, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,65 (dd, J=4,9, 9,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,02 (br. s., 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,11 (ddd, J=4,3, 9,7, 13,7 Hz, 1H)

Ví dụ 145 **(2,3-diflo-6-metoxyphenyl)metanamin** 		391 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-3,4-diflophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,54 - 5,25 (m, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,77 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 1H)
Ví dụ 146 **2-(5-clo-2-metoxyphenyl)etan-1-amin** 		403 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetyl)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,58 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 1H), 4,62 - 4,46 (m, 2H), 3,99 (d, J=5,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H)

Ví dụ 147 (Sơ đồ ZZ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4,5-diclophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (ZZ-7)

Sơ đồ ZZ



Bước 1 – Tổng hợp (4,5-diclo-2-metoxyphenyl)metanol (ZZ-2)

Dung dịch chứa axit metoxybenznic (**ZZ-1**) (500 mg, 2,26mmol) trong THF khan (23mL) được bổ sung BH_3.THF (6,79mL, 6,79mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong điều kiện N_2 trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -20°C và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (EtOAc: Ete dầu mỏ = 1%-35%) để thu được **ZZ-2** (383 mg, 81,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,49 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,28 (t, J=5,6 Hz), 4,44 (d, J=6 Hz), 3,31 (s, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp 2-(4,5-diclo-2-metoxybenzyl)isoindolin-1,3-dion (ZZ-3)

Dung dịch chứa **ZZ-2** (230 mg, 1,11mmol) và phtalimit (163 mg, 1,11mmol) trong THF khan (12mL) được bổ sung PPh_3 (291 mg, 2,30mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong điều kiện N_2 trong 30 phút. Dung dịch nêu trên được bổ sung DEAD (193 mg, 1,11mmol) ở -10°C~-20°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng chuyển sang dung dịch màu vàng, mà được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần lắng cặn được tinh chế qua cột nhanh (12,0 g gel, EtOAc: ete dầu mỏ = 10%-35%) để thu được sản phẩm thô và được tinh chế tiếp bằng cách TLC điều chế (EtOAc: dầu mỏ = 1%~15%) để thu được sản phẩm **ZZ-3** (30 mg, 8%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng nguyên ở bước tiếp theo.

Bước 3 – Tổng hợp 2-(4,5-diclo-2-hydroxybenzyl)isoindolin-1,3-dion (ZZ-4)

Dung dịch chứa **ZZ-3** (50 mg, 0,15mmol) trong DCM (2,00mL) được bổ sung BBr_3 (0,20mL) từng giọt ở 0°C. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng MeOH một cách cẩn thận. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và bão hòa $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách TLC điều chế (EtOAc: ete dầu mỏ = 1:1) để thu được **ZZ-4** (43 mg, 90%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,50 (s, 1H), 7,94 - 7,76 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,68 (s, 2H)

Bước 4 – Tổng hợp 2-(4,5-diclo-2-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)benzyl)isoindolin-1,3-dion (ZZ-5)

Dung dịch đã khuấy chứa **ZZ-4** (43 mg, 0,13mmol) và tert-butyl ((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl) cacbonat (42 mg, 0,13mmol) trong DCE (1,50mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (52 mg, 0,16mmol), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$, (3,5 mg, 0,003mmol) và dppp (3,3 mg, 0,008mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí và được sục khí N_2 trong 3 lần. Dung dịch thu được được khuấy trong 1,5 giờ ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng cách TLC điều chế (EtOAc: ete dầu mỏ = 1:1) để thu được sản phẩm **ZZ-5** (62 mg, 89%) ở dạng gôm màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 5 – Tổng hợp 2-(4,5-diclo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzyl)isoindolin-1,3-dion (ZZ-6)

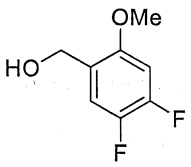
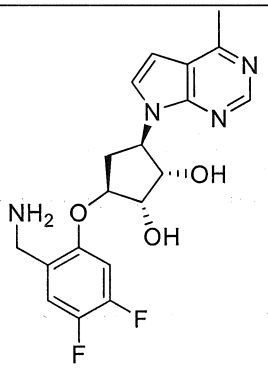
Dung dịch chứa **ZZ-5** (62 mg, 0,12mmol) trong THF (2,50mL) và H_2O (0,50mL) được bổ sung NMO (29,4 mg, 0,251mmol) tiếp đó là OsO_4 (136 mg, 0,02mmol, 4% khối lượng trong t-BuOH). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 28°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong H_2O và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa $NaHSO_3$. Dung dịch màu tối được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách TLC điều chế (MeOH: DCM = 1:10, UV) để thu được **ZZ-6** (30 mg, 45%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,95 - 7,77 (m, 4H), 7,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,73 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,43 (d, J=4,0 Hz, 1H), 5,18 - 5,05

(m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,70 - 4,61 (m, J=6,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 1H)

Bước 6 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4,5-diclophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (ZZ-7)

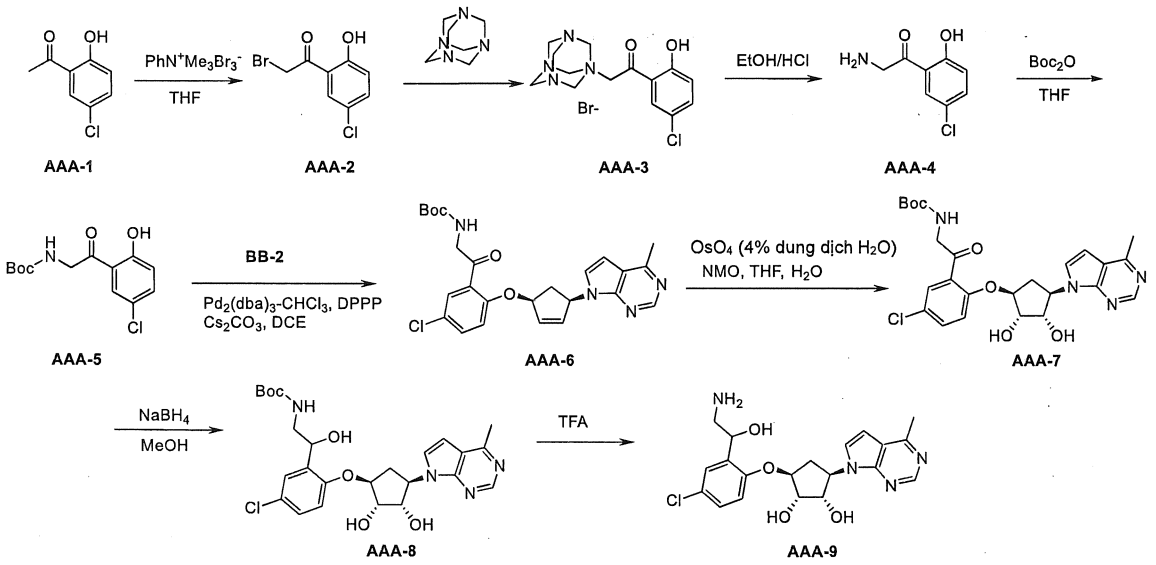
Dung dịch chứa **ZZ-6** (30 mg, 0,05mmol) trong THF (2,5mL) được bổ sung NH_2NH_2 (31 mg, 0,81mmol) từng giọt. Sau khi bổ sung, dung dịch phản ứng được khuấy ở 28°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cách HPLC điều chế để thu được **ZZ-7** (11 mg, 46%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 423 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,66 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,72 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,14 - 5,05 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,02 (m, 1H)

Ví dụ 148 (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4,5-diflophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol được điều chế theo cách tương tự như ZZ-7 bắt đầu bằng (4,5-diflo-2-metoxyphenyl)metanol và theo bước 2 đến 6 trên Sơ đồ ZZ.

Ví dụ 148 **(4,5-diflo-2-metoxyphenyl)metanol**  	 	391 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4,5-diflophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,75 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,05 (m, 1H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,39 (d, J=18,1 Hz, 1H), 5,20 - 4,98 (m, 2H), 4,57 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,01 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,95 - 2,72 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,00 (ddd, J=4,5, 9,1, 13,7 Hz, 1H)

Ví dụ 149 (Sơ đồ AAA) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-amino-1-hydroxyetyl)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (AAA-9)

Sơ đồ AAA



Bước 1 – Tổng hợp 2-bromo-1-(5-clo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on (AAA-2)

Dung dịch màu vàng 1-(5-clo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on (**AAA-1**) (2 g, 11,72mmol) và trong THF (60mL) được bổ sung $PhMe_3NBr_3$ (4,85 g, 12,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Dung dịch màu đỏ thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, tại đó chất rắn được tạo ra, sau đó hỗn hợp này được lọc. Phần lọc được cô trong chân không và phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 10% để thu được **AAA-2** (2,4 g) ở dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2 – Tổng hợp 2-((3r,5r,7r)-1l4,3,5,7-tetraazaadamantan-1-yl)-1-(5-clo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on, muối bromua (AAA-3)

Dung dịch chứa 1,3,5,7-tetraazaadamantan (4,67 g, 33,3mmol) trong $CHCl_3$ (40mL) được bổ sung vào **AAA-2** (2,6 g, 10mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ trong đó rắn được tạo ra. Phần rắn được thu lại bằng cách lọc và được rửa bằng DCM và được làm khô trong chân không để thu được dạng thô **AAA-3** (3 g, 74%) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3 – Tổng hợp 2-amino-1-(5-clo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on (AAA-4)

Huyền phù chứa SM1 (3 g, 8mmol) trong EtOH (15mL) được bổ sung HCl đậm đặc (3mL) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Phản ứng được làm bay hơi để tạo ra **AAA-4** (1,5 g, >100%) ở dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS 186 [M+1]

Bước 4 – Tổng hợp tert-butyl (2-(5-clo-2-hydroxyphenyl)-2-oxoetyl)carbamat (AAA-5)

Dung dịch chứa $(Boc)_2O$ (2,29 g, 10,5mmol) trong dioxan (15mL) được bổ sung dung dịch **AAA-4** (200 mg, dung dịch, được trung hoà bằng nước $NaHCO_3$) ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C. Dung dịch phản ứng được chiết bằng EtOAc (6mL x 3). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với 0-25% EtOAc/ete dầu mỏ, để tạo ra **AAA-5** (600 mg, 22%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng nguyên ở bước tiếp theo.

Bước 5 – Tổng hợp tert-butyl (2-(5-clo-2-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)phenyl)-2-oxoetyl)carbamat (AAA-6)

Sử dụng **BB-2** và theo các phương pháp tương tự như bước 2 trên Sơ đồ BB, **AAA-6** thu được (288 mg, 31%) ở dạng gôm màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 6 – Tổng hợp tert-butyl (2-(5-clo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)phenyl)-2-oxoetyl)carbamat (AAA-7)

Bắt đầu bằng **AAA-6** và theo các phương pháp tương tự như bước 3 trên Sơ đồ BB, **AAA-7** thu được (70 mg, 33%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 517 [M+1]

Bước 7 – Tổng hợp tert-butyl (2-(5-clo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxyetyl)carbamat (AAA-8)

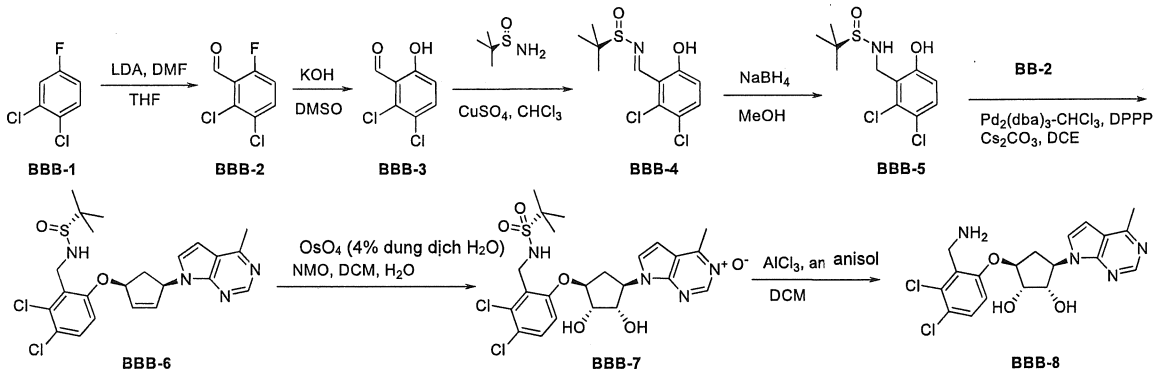
Hỗn hợp chứa **AAA-7** (70 mg, 0,14mmol) trong MeOH (1mL) được bổ sung $NaBH_4$ (15,4 mg, 0,406mmol).Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2h. Hỗn hợp này được làm nguội bằng nước HCl 1N (5mL).Hỗn hợp này được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô **AAA-8** (70 mg, >99%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 8 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-amino-1-hydroxyetyl)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (AAA-9)

Hợp chất **AAA-8** (62 mg, 0,12mmol) được hoà tan trong DCM (0,6mL). Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong bể đá. TFA (0,2mL) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước bão hoà $NaHCO_3$ (1mL), được lọc và phần lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế trực tiếp để tạo ra **AAA-9** (21 mg, 42%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 441 [M+23]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=3,3, 11,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,03 (dd, J=2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,75 (t, J=3,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,10 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 2H), 4,22 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,77 (br. s., 1H), 2,71 (s, 3H), 2,26 (br. s., 1H)

Ví dụ 150 (Sơ đồ BBB) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-3,4-diclophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (BBB-8)

Sơ đồ BBB



Bước 1 – Tổng hợp 2,3-diclo-6-flobenzaldehyt (BBB-2)

Dung dịch chứa 1,2-diclo-4-flobenzen (**BBB-1**) (2 g, 12,12mmol) trong THF khan (30mL) được bổ sung từng giọt LDA (6,67mL, 2M, 13,3mmol) trong điều kiện N_2, ở -65°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -65°C trong 30 phút trong điều kiện N_2. Dung dịch màu đỏ thu được được bổ sung DMF (1,77 g, 24,2mmol) ở -65 °C trong điều kiện N_2 và hỗn hợp thu được được khuấy ở -65°C trong 20 phút. Phản ứng được dừng lại bằng nước (50mL) và được chiết bằng EtOAc (30mL x 2). Phần chiết được rửa bằng HCl 1N (30mL), nước muối (30mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để tạo ra nguyên liệu thô mà được chiết bằng ete dầu mỏ (30mL x 3). Phần chiết được cô trong chân không để thu được **BBB-2** (2,2 g, 94%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,44 (s, 1H), 7,66 (dd, J=5,3, 9,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1H)

Bước 2 – Tổng hợp 2,3-diclo-6-hydroxybenzaldehyt (BBB-3)

Dung dịch màu vàng **BBB-2** thô (2,2 g, 11,4mmol) trong DMSO (10mL) được bổ sung từ từ KOH (1280 mg, 22,8mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được chuyển thành hỗn hợp màu đỏ và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 16 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MTBE (100mL). Chất lỏng được gạn bỏ và phần cặn được rửa bằng MTBE (100mL). Sau đó, phần lắng cặn được pha loãng bằng nước (30mL) và được điều chỉnh bằng HCl 1N đến độ pH 2 và được chiết bằng EtOAc (20mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **BBB-3** thô (390 mg, 18%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,98 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,56 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J=9,3 Hz, 1H)

Bước 3 – Tổng hợp (R,E)-N-(2,3-diclo-6-hydroxybenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4)

Hỗn hợp chứa **BBB-3** thô (150 mg, 0,79mmol), (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (143 mg, 1,2mmol) và $CuSO_4$ (376 mg, 2,36mmol) trong $CHCl_3$ (3mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (30°C) trong 5 ngày. Hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 30% để thu được **BBB-4** (70 mg, 30%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H)

Bước 4 – Tổng hợp (R)-N-(2,3-diclo-6-hydroxybenzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (BBB-5)

Dung dịch chứa **BBB-4** (70 mg, 0,238mmol) trong MeOH (3mL) được bổ sung $NaBH_4$ (27 mg, 0,714 mol) ở nhiệt độ trong phòng (30°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được hoà tan trong nước (5mL). Hỗn hợp này được bổ sung nước NH_4Cl (2mL) trong đó một số rắn được tạo ra. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (5mL x 3). Phần chiết được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được **BBB-5** (55 mg, 78%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,31 (br. s., 1H), 7,17 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 1,27 (s, 9H)

Bước 5 – Tổng hợp (R)-N-(2,3-diclo-6-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (BBB-6)

Hợp chất **BBB-6** (130 mg, 98%, chứa 1 đương lượng DCM) được điều chế ở dạng gôm màu vàng từ BBB-5 và BB-2 sử dụng phương pháp tương tự như bước 2 của Sơ đồ BB. LCMS 493 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,84 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,22 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,13 - 6,01 (m, 1H), 5,41 - 5,35 (m, 1H), 4,63 - 4,39 (m, 2H), 3,65 (t, J=6,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,09 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,98 (td, J=3,8, 14,7 Hz, 1H), 1,18 (s, 9H)

Bước 6 – Tổng hợp N-(2,3-diclo-6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (BBB-7)

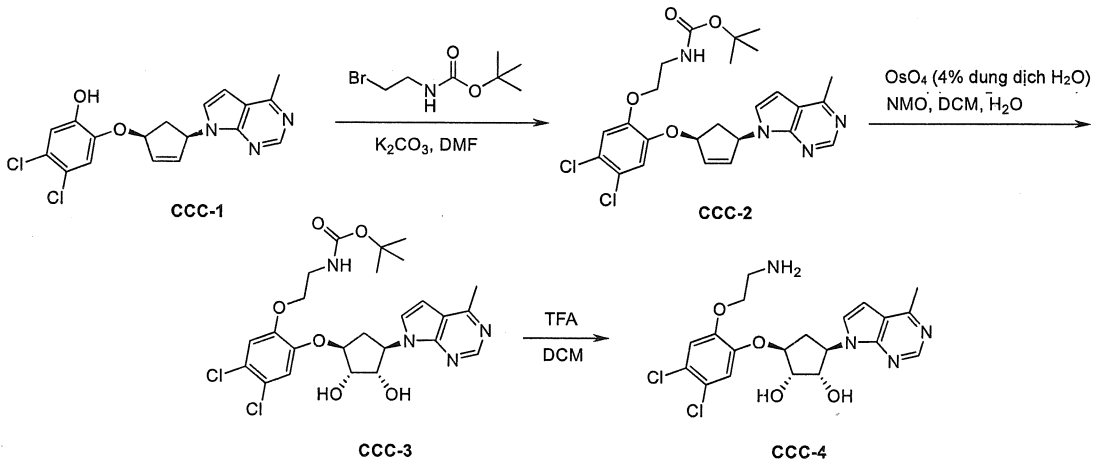
Hợp chất **BBB-6** được xử lý theo cách tương tự như các phương pháp của bước 3 trên Sơ đồ BB để thu được **BBB-7** (70 mg, 58%). LCMS 543 [M+16+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,56 (br. s., 1H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,64 (t, J=5,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (dd, J=4,8, 8,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,04 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,20 (s, 9H)

Bước 7 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-3,4-diclophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (BBB-8)

Dung dịch chứa **BBB-7** (35 mg, 0,064mmol) trong DCM khô (5mL) được bổ sung anisol (170 mg, 1,56mmol) và $AlCl_3$ (86 mg, 0,64mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Huyền phù màu trắng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp này được làm nguội bằng nước $NaHCO_3$ (3mL), tiếp đó là dung dịch nước kali natri tartrat (5mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (5mL x 3). Phần chiết được cô trong chân không và được tinh chế bằng TLC (DCM/MeOH=10/1) để thu được **BBB-8** (8 mg, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS 423 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,69 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,44 (br. s., 1H), 5,10 (q, J=9,0 Hz, 2H), 4,64 (d, J=5,3 Hz, 2H), 4,06 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,05 (ddd, J=4,1, 9,2, 13,8 Hz, 1H)

Ví dụ 151 (Sơ đồ CCC) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxy)-4,5-diclophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (CCC-4)

Sơ đồ CCC



Bước 1 – Tổng hợp 4,5-diclo-2-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)phenol (CCC-1)

Hợp chất **CCC-1** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như bước 2 trên Sơ đồ BB với 4,5-diclobenzen-1,2-diol đang có trên thị trường và **BB-2**.

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl (2-(4,5-diclo-2-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)phenoxy)etyl)carbamat (CCC-2)

Dung dịch màu vàng đã được khuấy chứa **CCC-1** (78 mg, 0,21mmol) trong DMF khô (5mL) được bổ sung K_2CO_3 (86 mg, 0,62mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbamat (923 mg, 0,42mmol) ở 25°C và được khuấy trong 20 giờ. Nước (10mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (5 x 20mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra phần lắng cặn mà được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, được rửa giải bằng EtOAc) để tạo ra **CCC-2** (108 mg, >99%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+1] 519; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,42 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,60 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,39 (td, J=1,9, 5,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,3, 5,3 Hz, 1H), 6,06 (dd, J=2,0, 4,8 Hz, 1H), 5,29 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,02 (br. s., 1H), 4,03 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,10 (td, J=7,7, 15,2 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,07 (t, J=2,9 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H)

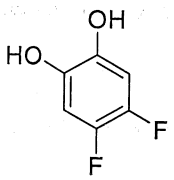
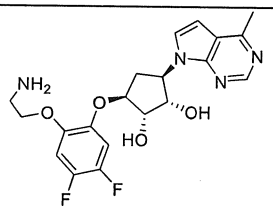
Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl (2-(4,5-diclo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)phenoxy)etyl)carbamat (CCC-3)

Hợp chất **CCC-2** được xử lý theo các phương pháp tương tự như bước 3 trên Sơ đồ BB để cho **CCC-3** (55 mg, 48%) ở dạng gôm màu nâu. LCMS [M+23] 575

Bước 4 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxy)-4,5-diclophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (CCC-4)

Hợp chất **CCC-3** được dùng trong các phương pháp khử bảo vệ TFA/nước tiêu chuẩn tương tự như bước 8 trên Sơ đồ AAA tiếp đó là HPLC điều chế để thu được **CCC-4** (35 mg, 75%). LCMS [M+23] 475; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,66 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,79 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,20 (q, J=8,9 Hz, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,66 (dd, J=5,3, 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,29 (ddd, J=5,0, 8,8, 14,3 Hz, 1H)

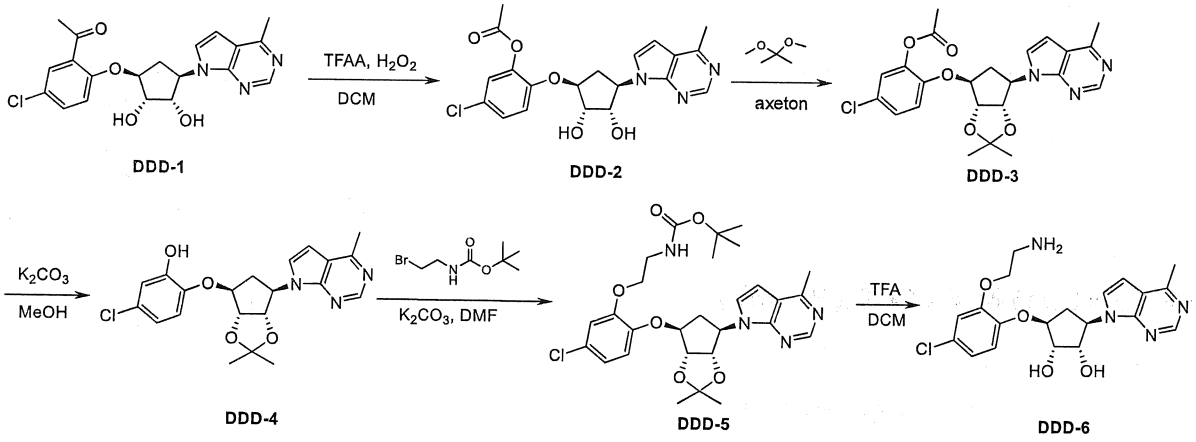
Hợp chất Ví dụ 152 (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxy)-4,5-diflophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol được điều chế theo cách tương tự như CCC-4 bắt đầu bằng 4,5-diflobenzen-1,2-diol và theo bước 1 đến 4 trên Sơ đồ CCC.

Ví dụ 152 **4,5-diflobenzen-1,2-diol** 		421 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxy)-4,5-diflophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,67 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 2H), 6,80 (d, J=4,0 Hz, 1H), 5,19 (q, J=8,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 4,33 - 4,21

			(m, 3H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H)

Ví dụ 153 (Sơ đồ DDD) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxy)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (DDD-6)

Sơ đồ DDD



Bước 1 – Tổng hợp 1-(5-clo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)phenyl)etan-1-on (DDD-1)

Hợp chất **DDD-1** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như bước 2 & 3 trên Sơ đồ BB với 1-(5-clo-2-hydroxyphenyl)etan-1-on đang có trên thị trường và **BB-2**.

Bước 2 – Tổng hợp 5-clo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)phenyl axetat (DDD-2)

Trifloaxetic anhydrit (1,46 g, 6,95mmol) được làm nguội đến -10°C được bổ sung từng giọt và 30% H_2O_2 (185 mg, 1,63mmol) và dung dịch được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được bổ sung từng giọt **DDD-1** (210 mg, 0,523mmol) trong DCM (3,5mL) ở 0°C và được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, dung dịch bão hoà natri thiosulfat (2mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch bão hoà $NaHCO_3$ đến độ pH=7~8, được chiết bằng DCM (30mL x 2). Lớp

hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng ISCO (silicagel, 12 g, MeOH/DCM=10%~14%) để tạo ra sản phẩm mong muốn **DDD-2** (160 mg, 73%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 418; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, J=2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,60 (d, J=3,8 Hz, 1H), 4,97 (q, J=8,5 Hz, 1H), 4,78 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=5,3, 8,3 Hz, 1H), 4,29 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp 5-clo-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)phenyl axetat (DDD-3)

Dung dịch không màu đã được khuấy chứa **DDD-2** (160 mg, 0,38mmol) trong axeton (0,64mL) được bổ sung 2,2-dimetoxypropan (6,4mL) và axit p-toluenulfonic (73 mg, 0,38mmol) ở 25°C. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước NaHCO3 (3mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi độ pH = 8,0. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (15mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Lớp hữu cơ được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô ở dạng gôm không màu, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (ete:EtOAc=1:1, Rf~0,55) để tạo ra **DDD-3** (126 mg, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 458; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,43 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,58 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 4,93 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,52 - 2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (br. s., 3H), 1,32 (s, 3H)

Bước 3 – Tổng hợp 5-clo-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)phenol (DDD-4)

Hợp chất **DDD-3** (142 mg, 0,31mmol) được hoà tan trong MeOH (3mL) và H_2O (1mL). K_2CO_3 (85,7 g, 0,62mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được trung hòa bằng axit xitric 10% đến độ pH = 6-7. Hỗn hợp này được pha loãng bằng H_2O (10mL), được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra **DDD-4** (140 mg, >99%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+1] 416; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,22 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,61 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,95 - 5,74 (m, 1H), 5,27 - 5,19 (m, 2H), 4,87 - 4,78 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

Bước 4 – Tổng hợp tert-butyl (2-(5-clo-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)phenoxy)etyl)carbamat (DDD-5)

Dung dịch đã khuấy chứa **DDD-4** (140 mg, 0,34mmol) trong DMF khô (5mL) được bổ sung K_2CO_3 (140 mg, 1,0mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbamat (151 mg, 0,67mmol) ở 25°C. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Nước (10mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20mL x 5), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng ISCO (EtOAc/ete dầu mỏ=60%) để tạo ra **DDD-5** (170 mg, 90%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+23] 581; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 3H), 6,59 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,92 - 4,86 (m, 1H), 4,85 - 4,81 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,47 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (s, 3H)

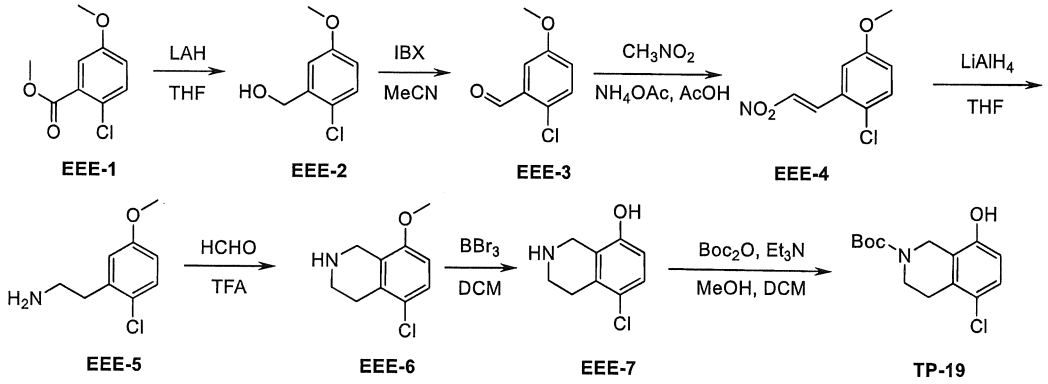
Bước 5 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxy)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (DDD-6)

Hợp chất **DDD-5** được dùng cho các phương pháp khử bảo vệ TFA/nước tiêu chuẩn, tiếp đó là HPLC điều chế để thu được **DDD-6** (40 mg, 31%). LCMS [M+23] 441; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,78 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 4,74 - 4,70 (m,

J=5,5 Hz, 1H), 4,67 (dd, J=4,6, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (dd, J=6,8, 14,1 Hz, 1H)

(Sơ đồ EEE) - Tổng hợp tert-butyl 5-clo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-19)

Sơ đồ EE



Bước 1 – Tổng hợp (2-clo-5-metoxyphenyl)metanol (EEE-2)

Dung dịch chứa metyl 2-clo-5-metoxybenzoat **EEE-1** (4,55 g, 22,7mmol) trong THF khan (200mL) được bổ sung từng phần $LiAlH_4$ (1,72 g, 45,4mmol) ở -10°C~-5°C. Nhiệt độ được tăng lên 0°C. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 5% NaOH. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua đệm Xelit. Bánh Xelit được bổ sung THF (100mL) và EtOAc (100mL) và được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được **EEE-2** thô (4,5 g) ở dạng dầu không màu và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=2,9, 8,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J=3,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H)

Bước 2 – Tổng hợp 2-clo-5-metoxybenzaldehyt (EEE-3)

Dung dịch chứa **EEE-2** (3,63 g, 16,16mmol) trong CH_3CN (120mL) được bổ sung IBX (17,7 g, 63,1mmol) ở 25°C. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 25°C, được lọc, và được rửa bằng DCM (50mL). Phần dịch lọc gom lại được cô để cho nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng ISCO (silicagel, 80 g, EtOAc/ete dầu mỏ=17%) to **EEE-3** (1,76 g, 49%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,45 (s, 1H), 7,42 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=3,3, 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)

Bước 3 – Tổng hợp (E)-1-clo-4-metoxy-2-(2-nitrovinyl)benzen (EEE-4)

Dung dịch chứa **EEE-3** (1,76 g, 10,3mmol) trong AcOH (17,0mL) được bổ sung NH_4OAc (0,795 g, 10,3mmol) tiếp đó là $MeNO_2$ (3,15 g, 51,6mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 10 giờ, và sau đó được làm nguội đến 28°C. Phản ứng được pha loãng trong DCM và được cô để loại bỏ AcOH để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế qua cột nhanh (12 g gel, EtOAc: Ete dầu mỏ = 1%~10%) để thu được **EEE-4** (1,78 g, 81%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (d, J=13,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J=13,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H)

Bước 4 – Tổng hợp 2-(2-clo-5-metoxyphenyl)etan-1-amin (EEE-5)

Dung dịch chứa **EEE-4** (862 mg, 4,04mmol) trong THF khan (40mL) được bổ sung $LiAlH_4$ (613 mg, 16,1mmol) ở -20°C trong điều kiện N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng các giọt nước. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAx, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40 g gel, MeOH: DCM = 1%~8,0%) để thu được **EEE-5** (290 mg, 38,7%) ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,79 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=3,0, 8,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 2H)

Bước 5 – Tổng hợp 5-clo-8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (EEE-6)

Dung dịch chứa **EEE-5** (195,0 mg, 0,679mmol) trong DCM (7,00mL) được bổ sung TFA (0,70mL), tiếp đó là nước HCHO (37%, 110 mg, 1,36mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong H_2O và được trung hoà bằng dung dịch bão hòa Na_2CO_3. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc:ete dầu mỏ = 1:1) để thu được sản phẩm trung gian (170 mg) mà được tạo huyền phù trong nước HCl (24%, 2mL) và được gia nhiệt ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch

bão hòa Na_2CO_3, dau đó được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế phương pháp sắc ký bản mỏng (EtOAc:ete dầu mỏ = 1:0) để thu được sản phẩm **EEE-6** (50,0 mg, 37%) ở dạng gôm màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,91 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,57 (t, J=5,8 Hz, 2H)

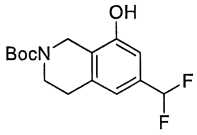
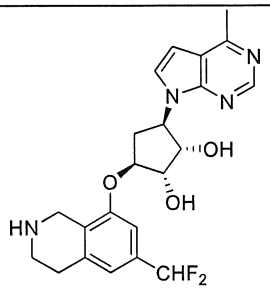
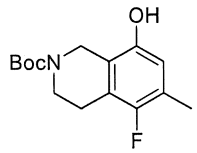
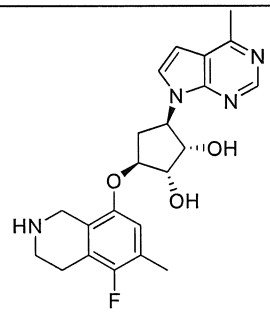
Bước 6 – Tổng hợp 5-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (EEE-7)

Dung dịch chứa **EEE-6** (50,0 mg, 0,253mmol) trong DCM (4,00mL) được bổ sung BBr_3 (0,40mL, 4,20mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng MeOH và được bazơ hóa bằng bão hòa K_2CO_3 đến độ pH 11-12. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế (MeOH: DCM = 1:10) để thu được **EEE-7** (50 mg, >99%) ở dạng gôm màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,16 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,79 (t, J=6,1 Hz, 2H)

Bước 7 – Tổng hợp tert-butyl 5-clo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-19)

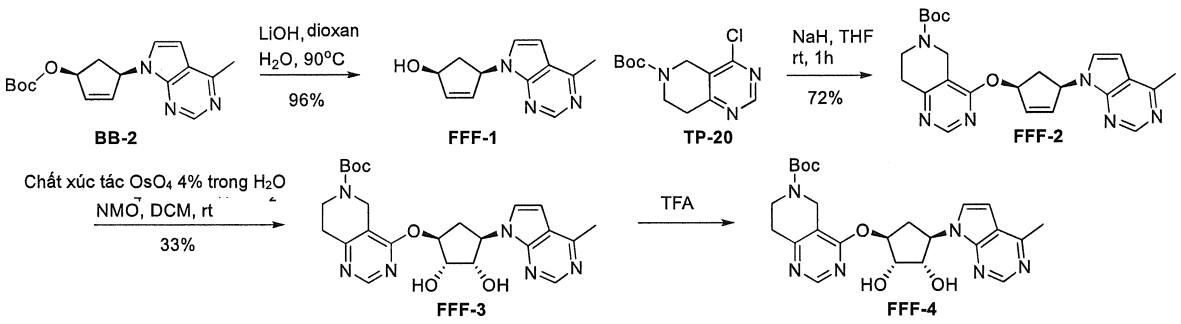
Dung dịch chứa **EEE-7** (50 mg, 0,272mmol) trong DCM (5,00mL) và MeOH (1,00mL) được bổ sung Boc_2O (65 mg, 0,300mmol) tiếp đó là Et_3N (68,9 mg, 0,681mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách nước HCl (0,1 M) đến độ pH 4-5 ở 0°C. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa DCM và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế (MeOH: DCM = 1:10) để thu được **TP-19** (50 mg, 65%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất Ví dụ 154 & 155 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất Ví dụ 78 trên Sơ đồ CC sử dụng tetrahydroisoquinolin thích hợp được bảo vệ NBoc ở bước 1.

Ví dụ 154 **TP-14** 		431 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(diflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,81 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 6,89 - 6,59 (m, 1H), 5,35 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,82 (m, 1H), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,49 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H)
Ví dụ 155 **TP-8** 		413 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-6-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,54 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,17 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,39 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,26 (d, J=1,8 Hz, 3H), 2,21 (ddd, J=4,1, 9,3, 13,9 Hz, 1H)

Ví dụ 156 (Sơ đồ FFF) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (FFF-4)

Sơ đồ FFF



Bước 1: Tổng hợp (1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-ol (FFF-1)

Dung dịch chứa **BB-2** (650 mg, 2,06mmol) trong dioxan (0,3mL) và H_2O (0,3mL) được bổ sung lithi hydroxit (494 mg, 20,6mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến r.t., được pha loãng bằng H_2O, được chiết bằng 20% isopropyl rượu/DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp và được tinh chế bằng ISCO 4 g với 100% EtOAc đến 10% MeOH/EtOAc để tạo ra 424 mg **FFF-1** (hiệu suất 96%) ở dạng dầu không màu mà được hóa rắn khi để yên.

LCMS [M+1] 216,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,22 (dt, J=15,16, 2,14 Hz, 1 H) 2,73 (s, 3 H) 3,00 (ddd, J=15,25, 9,20, 7,70 Hz, 1 H) 4,89 (br. s., 1 H) 5,37 (dq, J=9,23, 2,22 Hz, 1 H) 5,58 (br. s., 1 H) 5,85 (dd, J=5,50, 2,45 Hz, 1 H) 6,25 - 6,33 (m, 1 H) 6,54 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-carboxylat (FFF-2)

Dung dịch chứa **FFF-1** (100 mg, 0,465mmol) trong THF (3mL, c=0,2 M) được bổ sung natri hydrua (27,9 mg, 0,697mmol) trong các mẻ nhỏ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tert-butyl 4-clo-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-carboxylat (**TP-20**) (125 mg, 0,465mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, và sau đó được làm nguội bằng H_2O, được phân bố giữa EtOAc (20mL) và H_2O (20mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột

với 5-10% MeOH/EtOAc để thu được 150 mg **FFF-2** (72% hiệu suất) ở dạng bọt rắn màu vàng sáng.

LCMS [M+1] 449,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,87 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 2,80 (t, J=4,77 Hz, 2 H) 3,15 (dt, J=15,31, 7,81 Hz, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 4,33 (d, J=17,61 Hz, 1 H) 4,44 (d, J=17,12 Hz, 1 H) 5,98 (dt, J=4,31, 1,94 Hz, 1 H) 6,01 - 6,07 (m, 1 H) 6,07 - 6,14 (m, 1 H) 6,33 (br. s., 1 H) 6,52 (d, J=3,18 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H)

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-carboxylat (FFF-3)

Hợp chất **FFF-2** được xử lý theo quy trình tương tự như bước 3 trên Sơ đồ BB để tạo ra **FFF-3** (50 mg, 33%).

LCMS [M+1] 483,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,36 - 2,50 (m, 1 H) 2,76 (s, 3 H) 2,91 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 3,06 - 3,22 (m, 1 H) 3,62 - 3,84 (m, 2 H) 4,13 (s, 1 H) 4,36 - 4,50 (m, 2 H) 4,53 (d, J=6,24 Hz, 1 H) 4,93 - 5,05 (m, 1 H) 5,45 (td, J=7,12, 3,12 Hz, 1 H) 5,64 (br. s., 1 H) 6,61 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

Bước 4: Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (FFF-4)

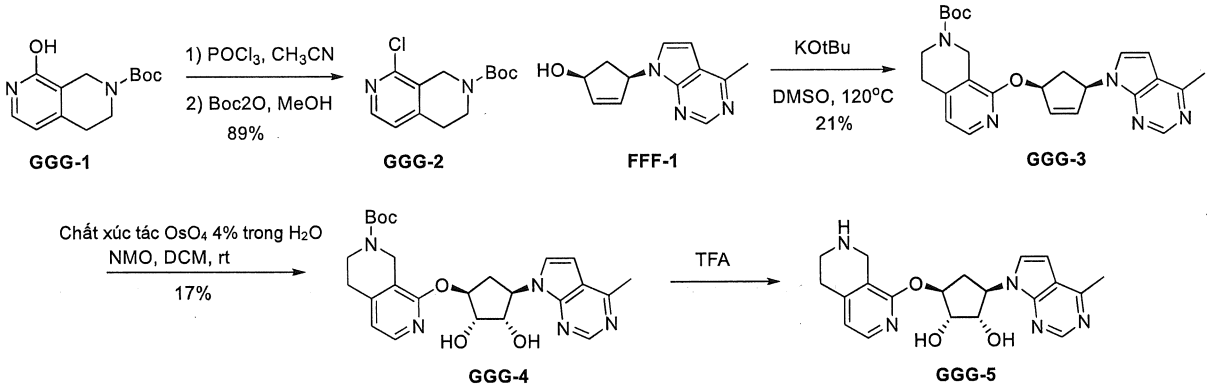
Hợp chất **FFF-3** được xử lý theo phương pháp khử bảo vệ tiêu chuẩn tương tự như bước 3 trên Sơ đồ CC để tạo ra **FFF-4** (24 mg, 100%).

LCMS [M+1] 383,10. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 2,92 (s, 3 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 3,06 (br. s., 2 H) 3,48 (br. s., 2 H) 4,11 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 4,25 (br. s., 2 H) 4,66 (dd, J=8,86, 4,58 Hz, 1 H) 5,22 (q, J=8,93 Hz, 1 H) 5,28 - 5,37

(m, 1 H) 7,20 (br. s., 1 H) 8,09 (br. s., 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,18 (br. s., 1 H) 9,71 (br. s., 1 H) 9,87 (br. s., 1 H)

Ví dụ 157 (Sơ đồ GGG) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (GGG-5)

Sơ đồ GGG



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-clo-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (GGG-2)

Dung dịch chứa tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (**GGG-1**) (250 mg, 0,999mmol) trong CH_3CN (2,5mL) được bổ sung từ từ $POCl_3$ (2,5mL), và được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách std. $NaHCO_3$, dung môi được lấy ra bằng cách làm bay hơi. Phần lắng cặn được bổ sung MeOH 10mL, huyền phù đặc được bổ sung $(BOC)_2$ (337 mg, 1,50mmol , 0,355mL) và DIPEA (258 mg, 2,00mmol , 0,331mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi, EtOAc và H_2O được bổ sung vào, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 30% EtOAc/heptan để tạo ra 240 mg **GGG-2** (hiệu suất 89%) ở dạng dầu không màu.

LCMS [M+1] 269,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,84 (t, J=5,69 Hz, 2 H) 3,66 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,03 (d, J=5,01 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=5,01 Hz, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (GGG-3)

Dung dịch chứa **FFF-1** (92 mg, 0,43mmol) và **GGG-2** (115 mg, 0,427mmol) trong DMSO (4,27mL, c=0,1 M) được cho phản ứng với kali butoxit (61,8 mg, 0,534mmol , 0,534mL, 1,0 M). Phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 15 phút. Phản ứng được làm lạnh đến r.t., được pha loãng bằng H_2O và EtOAc (10mL mỗi). Pha nước được chiết bằng EtOAc (10mL). Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng H_2O (2 x 15mL), nước muối (15mL), và được làm khô trên Na_2SO_4. Mẫu được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 40 mg **GGG-3** ở dạng chất rắn màu nâu (hiệu suất 21%).

LCMS [M+1] 448,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,45 - 1,56 (m, 9 H) 1,94 (d, J=14,92 Hz, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,68 - 2,81 (m, 2 H) 3,20 (dt, J=15,13, 7,78 Hz, 1 H) 3,55 - 3,69 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 4,49 (br. s., 1 H) 6,06 (br. s., 2 H) 6,11 (d, J=4,03 Hz, 1 H) 6,45 (br. s., 1 H) 6,62 (br. s., 1 H) 6,68 (d, J=5,01 Hz, 1 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,92 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 8,84 (br. s., 1 H)

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (GGG-4)

Hợp chất **GGG-3** được xử lý theo quy trình tương tự như bước 3 trên Sơ đồ BB để tạo ra **GGG-4** (7,3 mg, 17%).
LCMS [M+1] 481,90. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,49 (s, 10 H) 2,43 - 2,54 (m, 1 H) 2,75 (s, 3 H) 2,81 (t, J=5,75 Hz, 2 H) 3,03 (br. s., 1 H) 3,63 - 3,71 (m, 2 H) 4,38 (br. s., 1 H) 4,47 (br. s., 3 H) 4,66 (br. s., 1 H) 5,03 - 5,12 (m, 1 H) 5,25 - 5,32 (m, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 6,60 (d, J=3,55 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=5,26 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H)

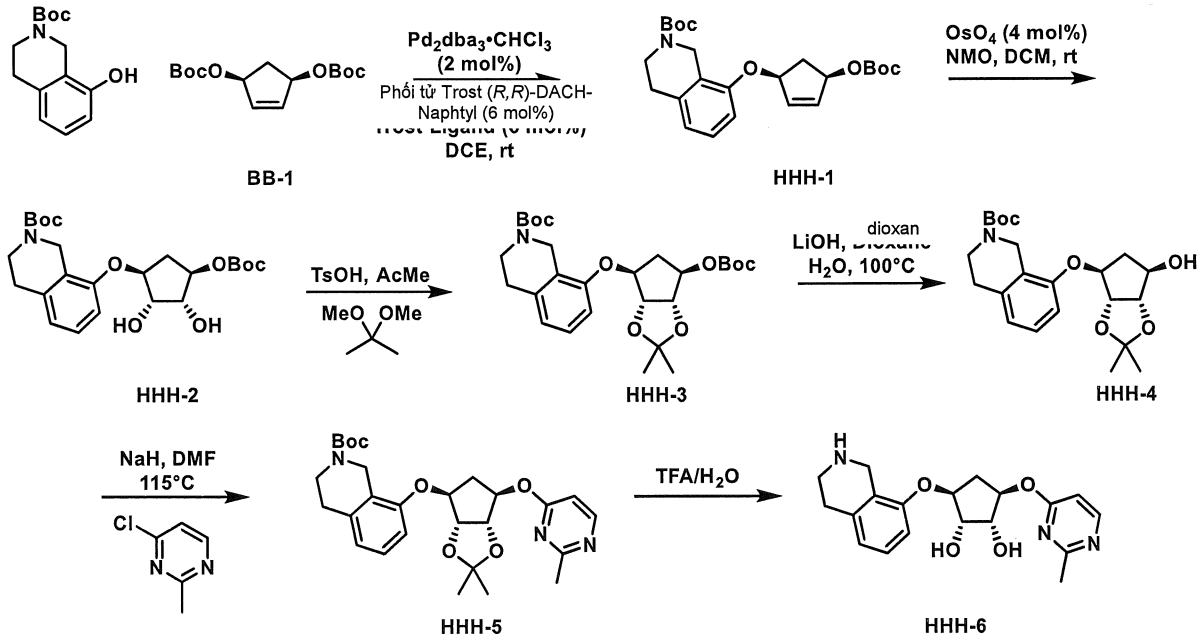
Bước 4: Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (GGG-5)

Hợp chất **GGG-4** được xử lý theo phương pháp khử bảo vệ tiêu chuẩn tương tự như bước 3 trên Sơ đồ CC để tạo ra **GGG-5** (6 mg, 90%).

LCMS [M+1] 382,20 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,93 - 2,02 (m, 1 H) 2,86 - 2,92 (m, 3 H) 2,92 - 2,98 (m, 1 H) 3,01 (t, J=5,99 Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 4,08 (d, J=4,03 Hz, 1 H) 4,20 (br. s., 2 H) 4,66 (dd, J=8,93, 4,52 Hz, 1 H) 5,15 - 5,23 (m, 1 H) 5,23 - 5,29 (m, 1 H) 6,91 (d, J=5,26 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 9,13 (s, 1 H) 9,52 (br. s., 1 H) 9,64 (br. s., 1 H)

Ví dụ 158 (Sơ đồ HHH) - (1S,2R,3R,5S)-3-((2-metylpyrimidin-4-yl)oxy)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (HHH-6)

Sơ đồ HHH



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,4R)-4-((tert-butoxycacbonyl)oxy)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (HHH-1)

Lọ A: Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung sản phẩm cộng Tris(benzylidenaxeton)dipaladium(0)cloform (44,7 mg, 0,043mmol) và phối tử Trost MFCD02684551 (R,R)-DACH-Naphtyl (102 mg, 0,129mmol). Lọ này được sục rửa trong chân không bằng agon trong điều kiện chân không động học và DCE (3,6mL), mà

được phun vảy bằng agon trong 30 phút, được bổ sung. Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng tại thời điểm đó thu được dung dịch màu cam sáng chói của chất xúc tác đã được gắn vào. Ở giai đoạn này, **Lọ B** được tạo ra.

Lọ B: Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung tert-butyl 8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (538 mg, 2,16mmol), và di-*tert*-butyl-((1R,3S)-xyclopent-4-ene-1,3-diyl)-bis(cacbonat) (**BB-1**) (được điều chế như được thông báo trong *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055) (778 mg, 2,59mmol). Lọ này được sục rửa trong chân không bằng agon trong điều kiện chân không động học và DCE (3,6mL), mà được phun vảy bằng agon trong 30 phút, được bổ sung sau khi bổ sung các thành phần của **Lọ A** qua xi lanh kín hơi. Phản ứng được khuấy trong môi trường khí agon ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (24g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được **HHH-1** (973 mg, >95%) ở dạng bọt màu vàng. LCMS [M+H-Boc-isobutylen] = 276 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,12 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,22 (td, J=1,4, 5,7 Hz, 1H), 6,18 - 6,09 (m, 1H), 5,47 (t, J=5,8 Hz, 1H), 5,15 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,40 (m, J=8,2 Hz, 2H), 3,74 - 3,54 (m, 2H), 3,05 (td, J=7,4, 14,5 Hz, 1H), 2,81 (t, J=5,7 Hz, 2H), 1,96 (td, J=4,5, 14,5 Hz, 1H), 1,52 - 1,47 (m, 18H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 8-(((1S,2S,3R,4R)-4-((tert-butoxycacbonyl)oxy)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (HHH-2)

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **HHH-1** (225 mg, 0,521mmol), được bổ sung DCM (2,6mL). Dung dịch được bổ sung 4-metylmorpholine-*N*-oxit (NMO) (0,32mL, 1,50mmol) là dung dịch 50% khối lượng trong nước, tiếp đó là bổ sung từng giọt osmi tetraoxit (130 µL, 0,02mmol) là dung dịch 4% khối lượng trong nước. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng DCM, được pha loãng bằng nước và được pha loãng tiếp bằng 1M NaHSO3. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100%

EtOAc, các phần 9mL) để thu được **HHH-2** (211 mg, 87%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H-Boc-isobutylen] = 310 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,12 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,90 (td, J=5,8, 9,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,59 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,26 (br. s., 1H), 3,63 (d, J=5,7 Hz, 2H), 2,81 (t, J=5,7 Hz, 3H), 2,03 - 1,91 (m, J=5,7, 9,3 Hz, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 18H).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((tert-butoxycacbonyl)oxy)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (HHH-3)

Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **HHH-2** (211 mg, 0,453mmol), được bổ sung axeton (0,29mL), axit 4-toluenulfonic monohydrat (172 mg, 0,906mmol) và 2,2-dimetoxypropan (0,56mL, 4,53mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc và nước. Hai pha hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch bão hòa NaHCO3 và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 1 phần dung dịch bán bão hòa NaHCO3 và nước rửa gom lại được chiết lại bằng 1 phần EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO2, Isco, 100% Hept đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được **HHH-3** (140,5 mg, 61%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H-Boc-isobutylen] = 350 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,12 (s, 1H), 6,73 (t, J=8,1 Hz, 2H), 4,94 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 3H), 4,61 - 4,43 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,47 (td, J=5,4, 15,4 Hz, 1H), 2,25 (td, J=1,5, 15,4 Hz, 1H), 1,49 (s, 12H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (HHH-4)

Lọ vi sóng, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **HHH-3** (134,5 mg, 0,266mmol) được bổ sung dioxan (1,3mL) và nước (1,3mL). Dung dịch được bổ sung lithi hydroxit (63,7 mg, 2,66mmol) và lọ này được bịt kín bằng nắp teflon. Lọ này được đặt trong khối gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong 19 giờ. Lọ này được loại bỏ ra khỏi khối gia nhiệt

và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần EtOAc. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (4g SiO2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được **HHH-4** (97,3 mg, 90%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS [M+H-Boc] = 306 quan sát được; 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,17 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=5,4, 7,8 Hz, 2H), 4,67 (dd, J=1,3, 5,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 4,27 (d, J=4,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,49 (m, 2H), 2,82 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,42 (td, J=5,0, 15,0 Hz, 1H), 2,10 (d, J=15,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-((2-metylpyrimidin-4-yl)oxy)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (HHH-5)

Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **HHH-4** (43 mg, 0,110mmol), được bổ sung DMF (0,53mL) và natri hydrua (8,5 mg, 0,210mmol) là 60% khối lượng phân tán trong dầu khoáng. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra dung dịch màu nâu thẫm chứa natri alkoxit. Dung dịch được bổ sung 4-clo-2-metylpyrimidin (16,4 mg, 0,127mmol) và lọ này được đặt trong khối gia nhiệt và được gia nhiệt ở 115°C trong 16 giờ. Phản ứng được dừng một cách cẩn thận bằng cách bổ sung từng giọt nước. Dung dịch được pha loãng tiếp bằng nước và được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 4 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 chứa DCM/IPA. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng 1 phần nước muối, được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Chất thô **HHH-5** được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS [M+H-Boc] = 398 quan sát được.

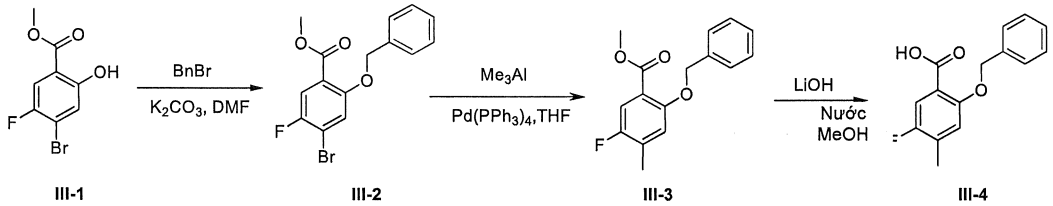
Bước 6: Tổng hợp (1S,2R,3R,5S)-3-((2-metylpyrimidin-4-yl)oxy)-5-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (HHH-6)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **HHH-5** (53 mg, 0,11mmol, thô từ bước 5) được bổ sung nước (1,0mL) và TFA (0,5mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được

điều chỉnh đến độ pH bazơ bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO3. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 4 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 chứa DCM/IPA. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng 1 phần dung dịch nước bão hòa NaHCO3, được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Lux Cenlulose-1 4,6 x 100 mm 3µ, 20% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút) để thu được **HHH-6** (7,06 mg, 19% qua 2 bước) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 358 quan sát được; $[\alpha]^{22}D$= +3,7° (c=0,1, MeOH); 1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,05 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,68 (br. s, 2H), 4,61 (td, J=4,2, 8,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J=4,3 Hz, 1H), 4,12 (td, J=4,9, 7,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 3H), 2,90 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,74 (td, J=7,7, 15,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,62 (td, J=4,7, 14,6 Hz, 1H).

Tổng hợp 2-(benzyloxy)-5-flo-4-metylaxit benzoic (III-4)

Sơ đồ III



Bước 1 – Tổng hợp metyl 2-(benzyloxy)-4-bromo-5-flobenzoat (III-2)

Dung dịch chứa metyl 4-bromo-5-flo-2-hydroxybenzoat **III-1** (1,62 g, 6,505mmol) trong DMF (20mL) được bổ sung K_2CO_3 (2,7 g, 19,5mmol) và BnBr (2,23 g, 13mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 16°C trong 3 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (100mL). Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50mL x 2). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-10% để tạo ra **III-2** (1,8 g, 82%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

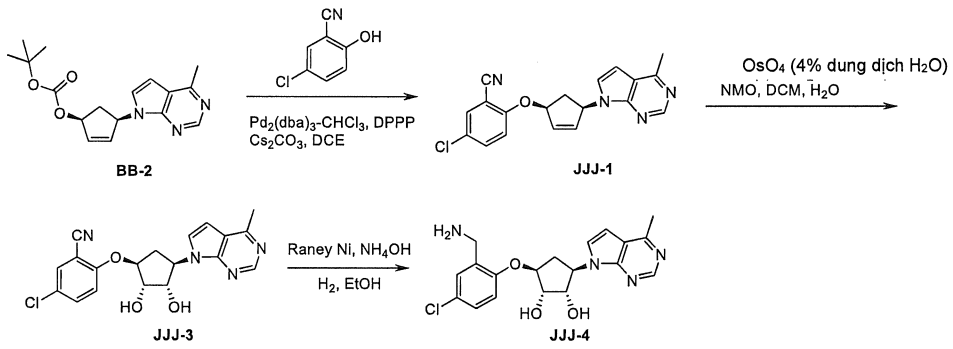
Bước 2 – Tổng hợp metyl 2-(benzyloxy)-5-flo-4-metylbenzoat (III-3)

Hỗn hợp chứa **III-2** (2 g, 5,87mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (339 mg, 0,293mmol) trong THF (20mL) được loại khí bằng N_2 bốn lần, sau đó được bổ sung $AlMe_3$ (7,87mL, 15,7mmol, 2M) ở 0°. Sau đó phản ứng được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội bằng nước kali natri tartrat tetrahydrat, được chiết bằng EtOAc ba lần, lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, được loại bỏ dung môi cô trong chân không, phần lắng cặn được tinh chế bằng cột biotage nhanh (ete dầu mỏ/EtOAc=0-5%) để tạo ra **III-3** (660 mg, 41%) ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,84 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,29 (d, J=2,0 Hz, 3H)

Bước 3 – Tổng hợp 2-(benzyloxy)-5-flo-4-metylaxit benzoic (III-4)

Dung dịch chứa **III-3** (0,71 g, 2,59mmol) trong MeOH (4mL) được bổ sung dung dịch chứa $LiOH.H_2O$ (326 gm, 7,77mmol) trong H_2O (4mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi để loại bỏ hầu hết metanol, và sau đó phần cặn được điều chỉnh đến pH~2 bằng HCl 1N. Chất rắn màu trắng được tạo ra và được chiết bằng EtOAc (20mL x 2). Các lớp hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra **III-4** (670 mg, 99,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,76 (br. s., 1H), 7,83 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 5H), 6,96 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,35 (s, 3H)

Ví dụ 159 (Sơ đồ JJJ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (JJJ-3)



Bước 1 – Tổng hợp 5-clo-2-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)benzonitril (JJJ-1)

Lọ vi sóng khô (được sục khí N_2) được bổ sung **BB-2** (100 mg, 0,317mmol), 5-clo-2-hydroxybenzonitril (56 mg, 0,37mmol), Cs_2CO_3 (114 mg, 0,35mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,2 mg, 0,008mmol) và DPPP (7,85 mg, 0,019mmol). Sau đó lọ này được sục bằng N_2 ba lần và DCE (1,5mL, được phun vảy bằng N_2 trong 30 phút) được bổ sung. Hỗn hợp màu đen được khuấy ở 20 °C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng TLC điều chế (Ete dầu mỏ:EtOAc=1/4) để tạo ra **JJJ-1** (83 mg, 75%, ở dạng gôm màu vàng. LCMS [M+1] 351; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,56 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,40 (td, J=1,9, 5,5 Hz, 1H), 6,26 (dd, J=2,4, 5,6 Hz, 1H), 6,14 - 6,08 (m, 1H), 5,44 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,04 (td, J=3,2, 14,9 Hz, 1H)

Bước 2 – Tổng hợp 5-clo-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)benzonitril (JJJ-2)

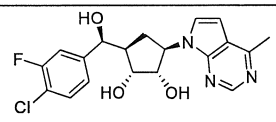
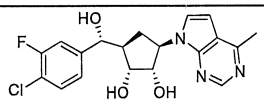
Hỗn hợp chứa **JJJ-1** (83 mg, 0,237mmol) trong DCM (6mL)/H_2O (0,2mL) được bổ sung NMO (96 mg, 0,71mmol) và OsO_4 (4% trong t-BuOH, 80 mg, 0,013mmol) ở 20°C. Hỗn hợp màu nâu được khuấy ở 20 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (5mL) và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa Na_2SO_3 (2mL) và được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (5mL). Nước gom lại được chiết bằng DCM (5mL X 2). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô (100 mg) ở dạng chất rắn màu vàng sáng, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc:MeOH=10:1) để tạo ra **JJJ-2** (40 mg, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 385; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,73 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,35 - 5,26 (m, 1H), 4,69 (dd, J=4,9, 8,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J=6,8, 9,8, 14,8 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,17 (ddd, J=3,0, 7,7, 14,7 Hz, 1H)

Bước 3 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometyl)-4-clophenoxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (JJJ-3)

Hỗn hợp chứa **JJJ-2** (40 mg, 0,104mmol) và Raney-Ni (8 mg) trong EtOH (7mL)/$NH_3.H_2O$ (0,5mL) được loại khí bằng H_2 bốn lần. Hỗn hợp này được khuấy ở

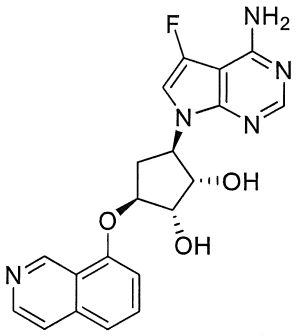
20°C trong bình cầu H_2 trong 20 h. Hỗn hợp này được lọc và phần lọc được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH:NH_3.H_2O=10:1:0,1) để tạo ra sản phẩm (~20 mg) ở dạng gôm màu vàng và đông khô nhanh. Nguyên liệu được tinh chế lại bằng HPLC điều chế để tạo ra **JJJ-3** (9 mg, 22%). LCMS [M+1] 389; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,11 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 2H), 4,29 (dd, J=2,1, 5,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,37 (ddd, J=5,0, 9,7, 14,4 Hz, 1H)

Hợp chất Ví dụ 160 & 161 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự trên Sơ đồ A sử dụng (4-clo-3-flophenyl)magie bromua đối với bước 8.

Ví dụ 160		392 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(4-clo-3-flophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,65 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=1,8, 10,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,80 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,56 (d, J=3,8 Hz, 1H), 4,28 (td, J=6,1, 9,9 Hz, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,02 (td, J=8,6, 12,9 Hz, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 1H)
Ví dụ 161		392 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(4-clo-3-flophenyl)(hydroxy)metyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol

			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,65 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=1,5, 10,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 5,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,86 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,82 (t, J=4,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,90 (q, J=4,9 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 2H)

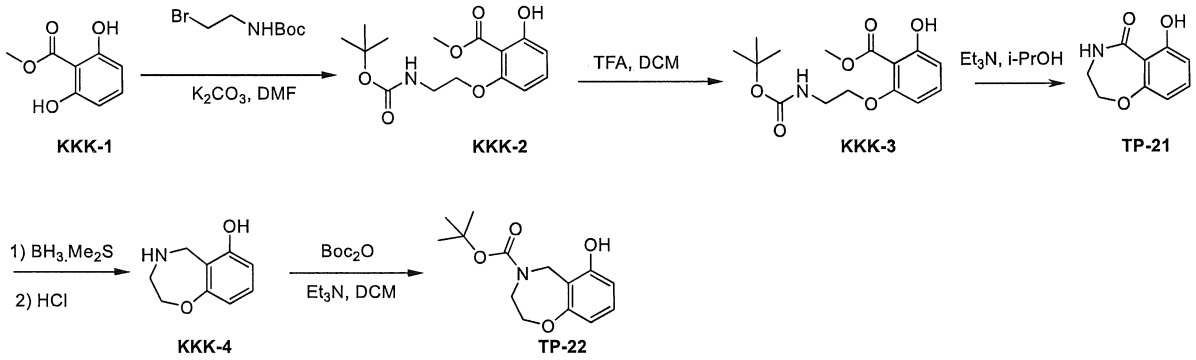
Hợp chất Ví dụ 162 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 99 trên Sơ đồ NN sử dụng isoquinolin-8-ol ở bước 2.

Ví dụ 162 **isoquinolin-8-ol**		396 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-(isoquinolin-8-yloxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ ppm 9,62 (s, 1H), 8,46 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,19 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,68 (br dd, J=4,9, 8,9 Hz, 2H), 4,33 (br d,

			J=4,8 Hz, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H)

Tổng hợp 6-hydroxy-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (TP-21) và tert-butyl 6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-22) (Sơ đồ KKK)

Sơ đồ KKK



Bước 1 – Tổng hợp metyl 2-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etoxy)-6-hydroxybenzoat (KKK-2)

Dung dịch chứa metyl 2,6-dihydroxybenzoat (1,2 g, 7,14mmol), tert-butyl (2-brometyl)carbamat (2,33 g, 7,14mmol) và K_2CO_3 (2,5 g, 17,8mmol) trong DMF(10mL) được khuấy ở 15°C trong 32 h. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng EtOAc ba lần. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, được cô trong chân không, và phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/EtOAc=10-20%) để tạo ra hợp chất **KKK-2** (900 mg, 41%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2 – Tổng hợp metyl 2-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etoxy)-6-hydroxybenzoat (KKK-3)

Dung dịch chứa hợp chất **KKK-2** (900 mg, 2,89mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung TFA (2mL) ở 0-5°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 2 h. Dung môi được loại bỏ và phần lắng cặn (700 mg, >99%) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3 – Tổng hợp 6-hydroxy-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (TP-21)

Dung dịch chứa hợp chất **KKK-3** (700 mg, 3,31mmol) trong i-PrOH (6mL) được bổ sung TEA (3,35 g, 33,1mmol) ở 15°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 6 h. Dung môi được loại bỏ, và phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20 g, ete dầu mỏ/EtOAc=10-50%) để tạo ra hợp chất **TP-21** (480 mg, 81%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,61 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,57 (br. s., 1H), 6,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 3,57 (q, J=4,8 Hz, 2H)

Bước 4 – Tổng hợp 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-ol (KKK-4)

Dung dịch chứa hợp chất **TP-21** (100 mg, 0,56mmol) trong THF khan (2mL) được bổ sung BH_3-Me_2S (127 mg, 1,67mmol) ở 0°C từng giọt trong điều kiện N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được gia nhiệt tới 70°C (hồi lưu) trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 1mL MeOH một cách cẩn thận ở -10~20°C, sau đó được bổ sung tiếp 10mL HCl 6N, sau đó được hồi lưu trong 3h, được loại bỏ hầu hết dung môi trong chân không, sau đó phần lắng cặn được điều chỉnh để độ pH = 8-9 bằng K_2CO_3, được chiết bằng EtOAc ba lần. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất thô **KKK-4** (0,5 g, >99%). LCMS [M+1] 166

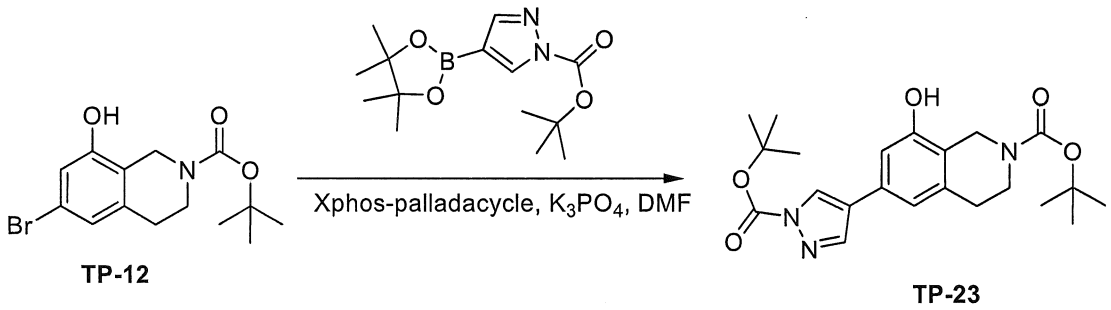
Bước 5 – Tổng hợp tert-butyl 6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-22)

Hợp chất thô **KKK-4** (500 mg, 0,61mmol) được hoà tan trong DCM (5mL) và MeOH (5mL). $(Boc)_2O$ (132 mg, 0,605mmol) và Et_3N (184 mg, 1,82mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 16 giờ. DCM (10mL) được bổ sung, sau đó được rửa bằng axit axetic (5mL) và dung dịch bão hoà NaCl (5mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra phần lắng cặn. Sau đó 10mL MeOH được bổ sung để hòa tan phần lắng cặn, sau đó K_2CO_3 (200 mg) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. DCM (25mL x 2) được bổ sung vào dung dịch, dung dịch được rửa axit axetic (5mL, độ pH <7) và dung dịch bão hoà NaCl (5mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất **TP-22** (13 mg, 8%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (br s,

1H), 7,07 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H) LCMS [M-Boc+1] 210.

Tổng hợp tert-butyl 6-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1H-pyrazol-4-yl)-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-23) (Sơ đồ LLL)

Sơ đồ LLL

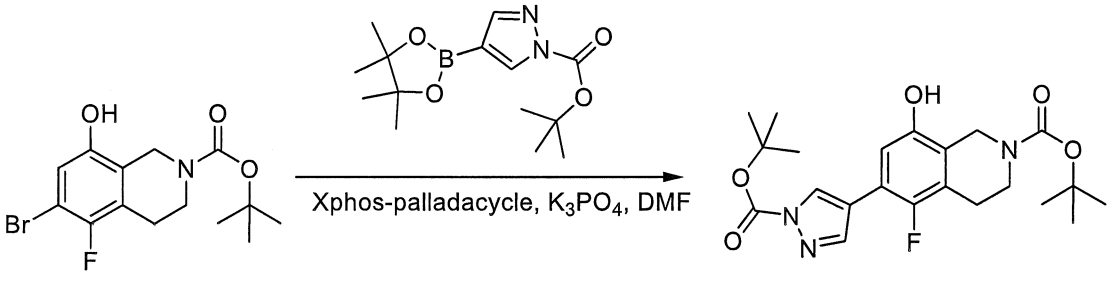


TP-12 **TP-23**

Trong môi trường N_2, **TP-12** (50 mg, 0,15mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (67 mg, 0,23mmol), K_3PO_4 (97 mg, 0,46mmol) và XPhos-Palladacycle (13 mg, 0,015mmol) được bổ sung vào lọ. DMF (1,60mL) được bổ sung và dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong lò vi sóng trong 16 giờ. EtOAc và H_2O được bổ sung vào dung dịch phản ứng loãng. Nước được chiết bằng EtOAc (3mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/EtOAc=1/1) để tạo ra hợp chất mong muốn **TP-23** (33 mg, 90%) ở dạng dầu không màu. LCMS [M-Boc+1] 316.

Tổng hợp tert-butyl 6-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-24) (Sơ đồ MMM)

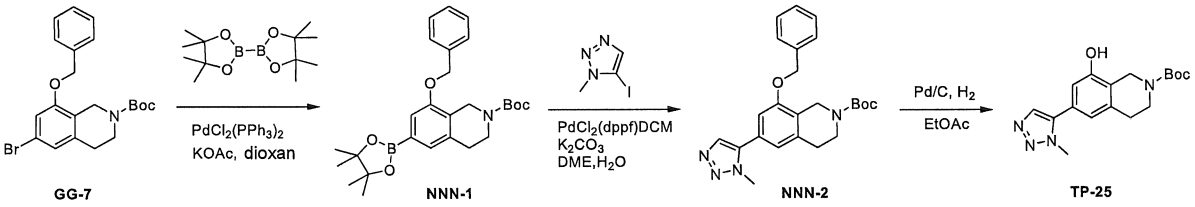
Sơ đồ MMM



TP-11 **TP-24**

TP-24 được tổng hợp theo cách tương tự như **TP-23** (**Sơ đồ LLL**) đi từ **TP-11**. LCMS [M-Boc+1] 334.

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-25) (Sơ đồ NNN)



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (NNN-1)

Hỗn hợp chứa **GG-7** (3,00 g, 7,17mmol), bis(pinacolato)diboron (2,73 g, 10,8mmol), KOAc (1,4 g, 14,3mmol) và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (262 mg, 0,36mmol) trong dioxan (30,0mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Nước (30mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng loãng, sau đó được chiết bằng EtOAc (30mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (120 g silicagel), được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 0-20%, để tạo ra **NNN-1** (3 g, 90%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 366; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,13 (d, J=2,5 Hz, 2H), 5,15 (br. s., 2H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 2,77 (t, J=5,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,29 (s, 12H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (NNN-2)

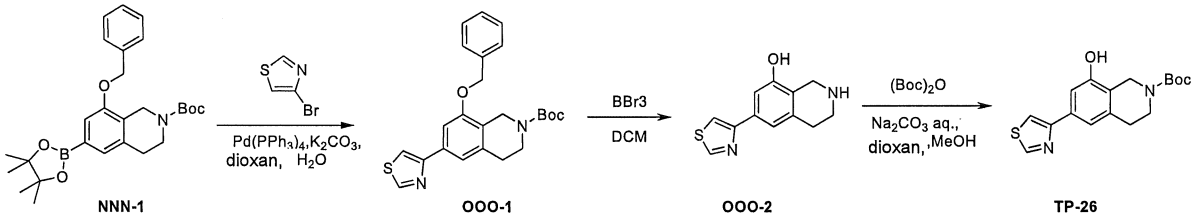
Lọ trong môi trường khí agon chứa **NNN-1** (800 mg, 1,72mmol), 5-iodo-1-metyl-1H-1,2,3-triazol (467 mg, 2,23mmol), $PdCl_2(dppf)$-DCM (126 mg, 0,172mmol), K_2CO_3 (475 mg, 3,44mmol), DME (10,0mL) và nước (1,00mL) được đậy nắp và được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Nước (10,0mL) được bổ sung vào phản ứng và được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (80 g), được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (1:1) để tạo ra **NNN-2** (640 mg, 89%) ở dạng dầu không màu. LCMS [M+1] 421.

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-25)

Hợp chất **NNN-2** (640 mg, 1,52mmol) được hoà tan trong EtOAc (3mL). Pd/C (162 mg, 1,52mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 48 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được lọc. Phần lọc được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-30%, để tạo ra sản phẩm mong muốn **TP-25** (320 mg, 64%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 331; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(thiazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-26) (Sơ đồ OOO)

Sơ đồ OOO



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(thiazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (OOO-1)

Lọ trong môi trường khí agon chứa hợp chất **NNN-1** (800 mg, 1,72mmol), 4-bromothiazol (367 mg, 2,23mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (278 mg, 0,241mmol), K_2CO_3 (523 mg, 3,78mmol), dioxan (10mL) và nước (1mL) được đậy nắp và được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Nước (10mL) được bổ sung vào phản ứng và được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-20%) để tạo ra **OOO-1** (370 mg, 51%) ở dạng dầu không màu. LCMS [M+23] 445

Bước 2 – Tổng hợp 6-(thiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (OOO-2)

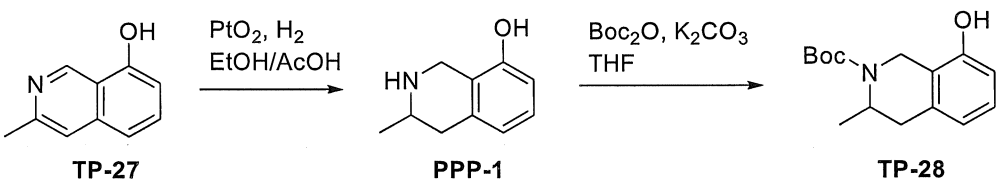
Hợp chất **OOO-1** (320 mg, 0,76mmol) được hoà tan trong DCM (10mL) và được làm nguội đến 0°C trong bể đá. BBr_3 (1,14 g, 4,54mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Metanol (3,00mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng từng giọt tiếp đó là nước (20mL). Dung dịch phản ứng được rửa bằng DCM (10mL x 2). Lớp nước được tách ra. Na_2CO_3 rắn được sử dụng để điều chỉnh độ pH đến 9. Dung dịch cuối chứa hợp chất **OOO-2** được sử dụng cho bước tiếp theo trực tiếp. LCMS [M+1] 233.

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(thiazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-26)

MeOH (5,00mL) và dioxan (5,00mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất **OOO-2** (180 mg, dung dịch phản ứng nước, 40,0mL), sau đó $(Boc)_2O$ (335 mg, 1,55mmol) được bổ sung vào phản ứng và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. DCM (20mL) được bổ sung vào dung dịch loãng. Độ pH được điều chỉnh đến pH~3 bằng cách bổ sung nước HCl 1N. Dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch bão hoà NaCl (20,0mL). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 0-50% để tạo ra **TP-26** (180 mg, 70%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 333; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,78 (s, 1H), 9,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-28) (Sơ đồ PPP)

Sơ đồ PPP



TP-27 PPP-1 TP-28

Bước 1: Tổng hợp 3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (PPP-1)

Dung dịch chứa 3-metylisoquinolin-8-ol (**TP-27**) [được điều chế từ Tetrahedron Letters 49 (2008) 3725–3728] (100 mg, 0,628mmol) trong EtOH/AcOH (6mL/0,2mL) được bổ sung PtO_2 (80 mg, 0,35mmol), được hydro hóa trong điều kiện 45 psi H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng EtOH, dung môi được làm bay hơi để tạo ra thô **PPP-1** (103 mg, 100%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS [M+1] 163,9.

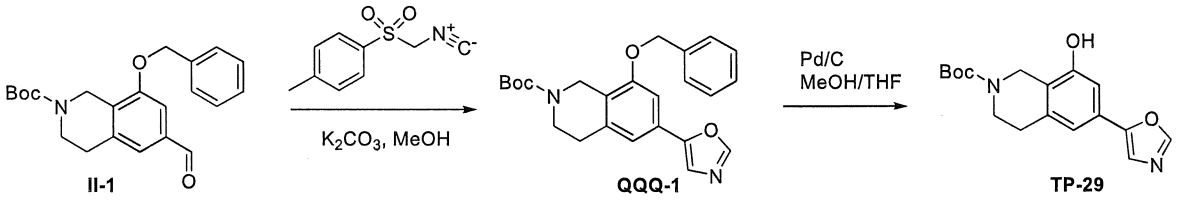
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-28)

Dung dịch chứa **PPP-1** (103 mg, 0,628mmol) trong THF (6mL, 0,1 M) được bổ sung Boc_2O (225 mg, 1,03mmol) và K_2CO_3 (356 mg, 2,57mmol) ở 15°C, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 h. Dung môi được loại bỏ, phần lắng cặn được hoà tan trong MeOH, được bổ sung 0,1 g K_2CO_3, được khuấy trong 2 h. Chất rắn được lọc và được rửa bằng EtOAc, phần lọc được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra **TP-28** (70 mg, 42%) ở dạng chất rắn màu vàng.

LCMS [M+1-tBu] 207,9. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,71 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,81 (br d, J=17,6 Hz, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,18 (d, J=17,6 Hz, 1H), 3,08 (br dd, J=5,5, 16,1 Hz, 1H), 2,55 (br ddd, J=1,8, 14,6, 16,3 Hz, 1H), 1,54 - 1,43 (s, 9H), 1,09 (d, J=6,8 Hz, 3H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(oxazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-29) (Sơ đồ QQQ)

Sơ đồ QQQ



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(oxazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (QQQ-1)

Dung dịch **II-1** (265 mg, 0,721mmol) và p-toluenulfonylmetyl isoxyanua (465 mg, 2,38mmol) trong metanol (14,4mL, c=0,05 M) được bổ sung K_2CO_3 (199 mg, 1,44mmol), huyền phù thu được được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, EtOAc và H_2O được bổ sung vào. Các lớp được tách; nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 35% EtOAc/heptan để tạo ra **QQQ-1** (100 mg, 34%) ở dạng dầu không màu.

LCMS [M+1-Boc] 307,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,86 (t, J=5,01 Hz, 2 H) 3,67 (t, J=5,62 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,16 (br. s., 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,35 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 7,41 (t, J=7,34 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H)

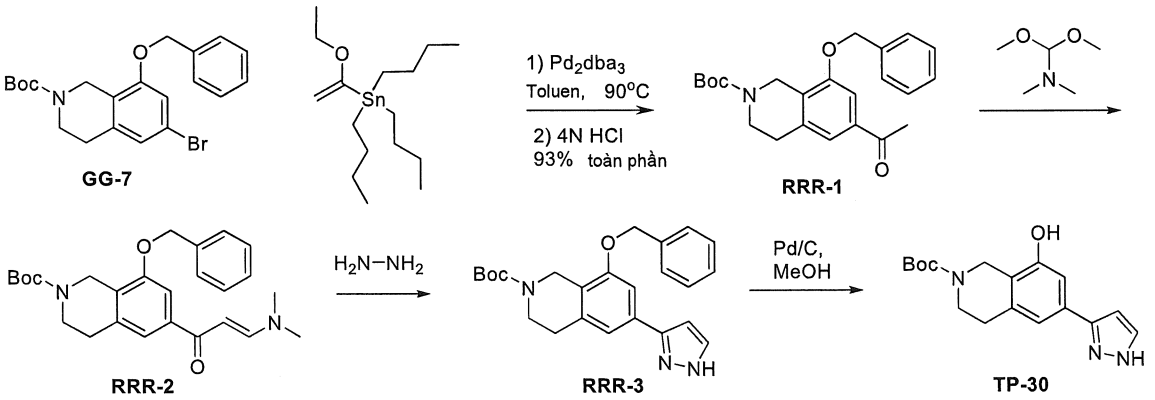
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(oxazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-29)

Hợp chất **TP-29** được điều chế từ **QQQ-1** trong phương pháp tương tự như bước **9** trên Sơ đồ **GG** (79 mg, 100%).

LCMS [M+1-Boc] 217,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,54 (s, 9 H) 2,83 (br. s., 2 H) 3,67 (t, J=5,69 Hz, 2 H) 4,60 (br. s., 2 H) 6,95 (br. s., 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-30) (Sơ đồ RRR)

Sơ đồ RRR



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 6-axetyl-8-(benzyloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (RRR-1)

Hợp chất **RRR-1** được điều chế từ **GG-7** trong phương pháp tương tự như bước **1** trên Sơ đồ **JJ** (360,0 mg, 80,2%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (E)-8-(benzyloxy)-6-(3-(dimetylamin)acryloyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (RRR-2)

RRR-1 (65 mg, 0,17mmol) và N,N-dimetylformamit dimetylcetal (0,5mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp rxn được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 70% EtOAc/heptan để tạo ra **RRR-2** 70 mg (hiệu suất 94%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS [M+1] 437,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 2,92 - 3,22 (m, 6 H) 3,66 (t, J=5,01 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,17 (br. s., 2 H) 5,66 (d, J=12,35 Hz, 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,32 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 7,80 (d, J=12,35 Hz, 1 H)

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (RRR-3)

RRR-2 (70 mg, 0,16mmol) và hydrazin monohydrat (183 mg, 1,28mmol, 0,178mL) trong 2mL EtOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung EtOAc và H_2O, các lớp được tách, nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu

cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để tạo ra **RRR-3** 58,8 mg (hiệu suất 90%) ở dạng chất rắn.

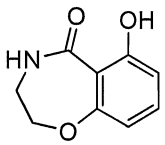
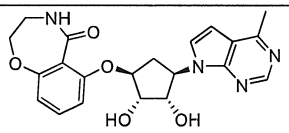
LCMS [M+1-tBu] 350,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,76 - 2,93 (m, 2 H) 3,67 (t, J=5,50 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,16 (br. s., 2 H) 6,59 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 (t, J=7,27 Hz, 2 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,62 (d, J=2,20 Hz, 1 H)

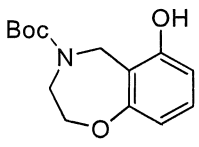
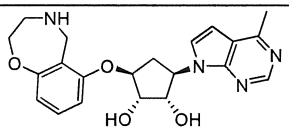
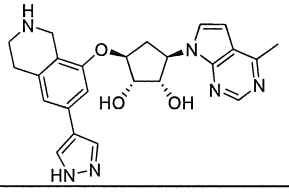
Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-30)

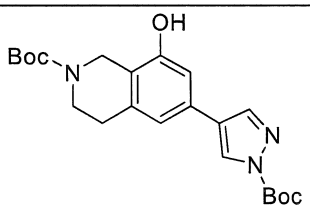
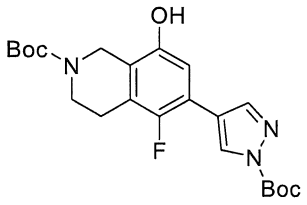
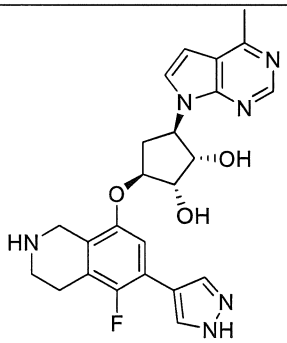
Hợp chất **TP-30** được điều chế từ **RRR-3** trong phương pháp tương tự như bước 9 trên Sơ đồ **GG** (32 mg, 70%).

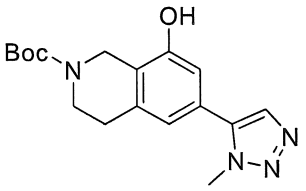
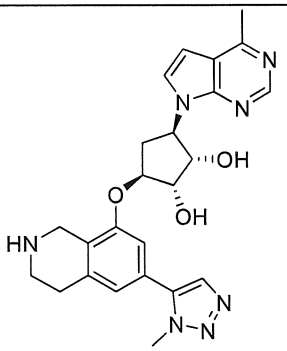
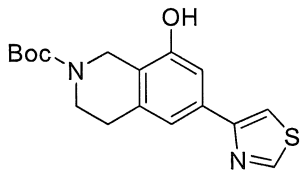
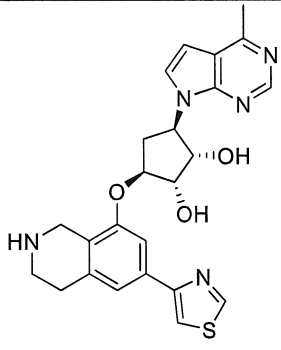
LCMS [M+1-Boc] 216,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,77 (t, J=5,26 Hz, 2 H) 3,62 (t, J=5,50 Hz, 2 H) 4,58 (br. s., 2 H) 6,46 (br. s., 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,12 (br. s., 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 1 H)

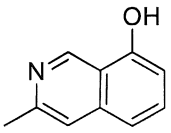
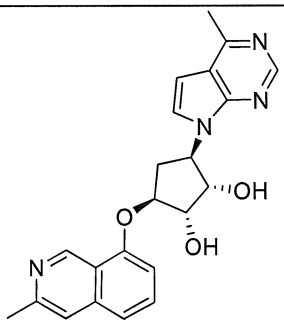
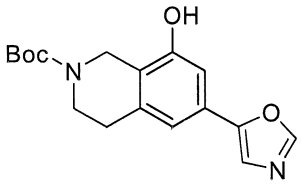
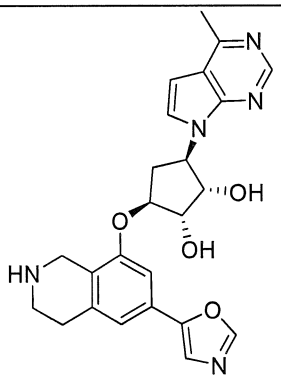
Hợp chất Ví dụ 163-171 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất Ví dụ 78 trên Sơ đồ CC sử dụng tetrahydroisoquinolin thích hợp được bảo vệ NBoc ở bước 1.

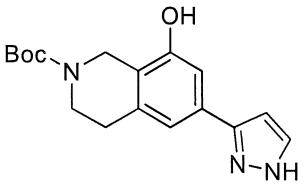
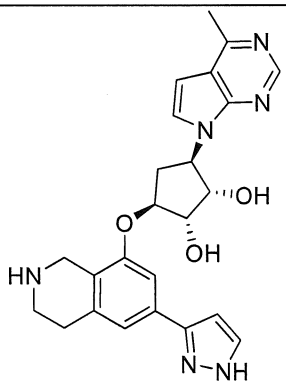
Ví dụ 163 **TP-21**  **Bước khử bảo vệ cuối được bỏ qua**		411 LCMS [M+1]	6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,33 (t, J=6,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,3 Hz,

			1H), 6,98 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=2,0, 5,8 Hz, 2H), 5,35 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,31 - 5,23 (m, 1H), 5,08 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,71 (br d, J=6,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 4,11 (br d, J=4,8 Hz, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,72 (m, 1H)
Ví dụ 164 **TP-22** 		397 LCMS [M+1]	muối (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm = 9,12 - 8,97 (m, 1H), 8,15 - 7,95 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 1H), 6,75 (d, J=6,5 Hz, 1H), 5,46 - 5,33 (m, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 2H), 4,68 - 4,52 (m, 2H), 4,36 - 4,14 (m, 3H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 3,00 (br. s., 3H), 2,40 - 2,25 (m, 1H)
Ví dụ 165 **TP-23**		447 LCMS [M+1]	Muối (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-

			yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,85 - 8,80 (m, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,81 (br dd, J=1,4, 3,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,05 (br d, J=3,3 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 2H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,30 (br s, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,20 (br s, 1H)
Ví dụ 166 **TP-24** 		465 LCMS [M+1]	muối (1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,22 -5,13 (m, J=8,9, 8,9, 8,9 Hz, 2H), 4,89 - 4,84 (m, 1H), 4,66 - 4,61 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 3H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, J=5,6, 5,6 Hz, 2H), 3,04 - 2,96

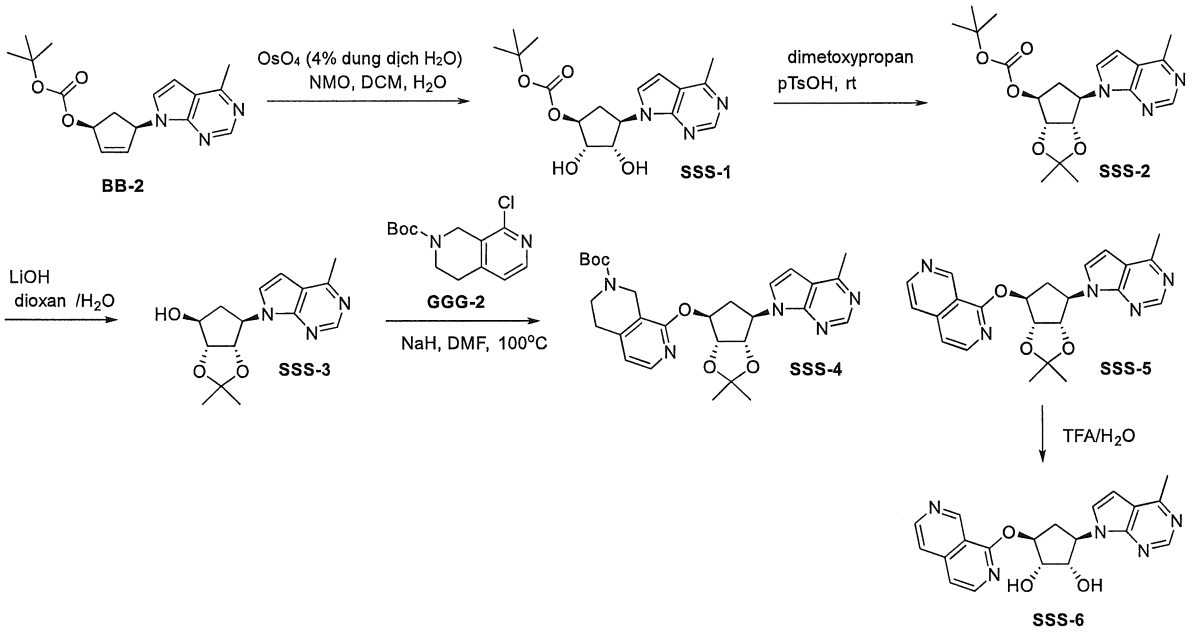
			(m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H)
Ví dụ 167 **TP-25** 		462 LCMS [M+1]	muối (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,93 - 8,91 (s, 1H), 7,93 - 7,90 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,19 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,11 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 1H)
Ví dụ 168 **TP-26** 		464 LCMS [M+1]	Muối (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(thiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 9,09 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,0 Hz,

			1H), 7,89 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,85 - 4,83 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 1H)
Ví dụ 169 **TP-27**  **Bước khử bảo vệ cuối được bỏ qua**		391 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((3-metylisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,30 (q, J=8,9 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,38 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,45 - 2,37 (m, 1H)
Ví dụ 170 **TP-29** 		448 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(oxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d,

			J=3,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (d, J=16,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,40 (q, J=9,3 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=5,0, 9,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,26 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,55 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,23 - 3,07 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,33 (ddd, J=4,1, 9,6, 13,9 Hz, 1H)
Ví dụ 171 **TP-30** 		447 LCMS [M+1]	muối (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm = 8,88 (s, 1H), 7,86 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,41(m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 3H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,31 (m, 1H)

Ví dụ 172 (Sơ đồ SSS) - Việc tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(isoquinolin-8-yloxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (SSS-6)

Sơ đồ SSS



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl) cacbonat (SSS-1)

Hợp chất **SSS-1** được điều chế từ **BB-2** trong phương pháp tương tự như bước **2** trên Sơ đồ **CC** để tạo ra 274 mg (hiệu suất 82%) ở dạng dầu không màu.

LCMS [M+1] 350,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 2,18 (ddd, J=14,21, 9,14, 5,26 Hz, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 3,02 (dt, J=14,18, 8,07 Hz, 1 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 4,30 (dd, J=5,38, 2,08 Hz, 1 H) 4,51 (dd, J=7,82, 5,50 Hz, 1 H) 4,96 - 5,08 (m, 2 H) 6,61 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H)

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl) cacbonat (SSS-2)

Hợp chất **SSS-2** được điều chế từ **SSS-1** trong phương pháp tương tự như bước **3** trên Sơ đồ **P** để tạo ra 181 mg (hiệu suất 59%) ở dạng dầu không màu.

LCMS [M+1] 390,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,50 (s, 9 H) 1,58 (s, 3 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,73 (s, 3 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 4,82 (d, J=6,11

Hz, 1 H) 4,99 (dd, J=6,54, 3,12 Hz, 1 H) 5,06 - 5,13 (m, 1 H) 5,21 - 5,29 (m, 1 H) 6,57 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H)

Bước 3: Tổng hợp (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (SSS-3)

Hợp chất **SSS-3** được điều chế từ **SSS-2** trong phương pháp tương tự như bước **1** trên Sơ đồ **FFF** để tạo ra 127 mg (hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS [M+1] 290,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 2,20 (dd, J=15,65, 1,34 Hz, 1 H) 2,75 (s, 3 H) 2,95 - 3,08 (m, 1 H) 4,44 - 4,50 (m, 1 H) 4,80 (d, J=5,38 Hz, 1 H) 4,84 (dt, J=10,58, 2,48 Hz, 1 H) 4,98 (d, J=5,01 Hz, 1 H) 6,15 (d, J=9,41 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (SSS-4) và 1-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-2,7-naphtyridin (SSS-5)

Dung dịch chứa **SSS-3** (80,7 mg, 0,279mmol) trong DMF (5,58mL, c=0,05 M) được bổ sung NaH (16,7 mg, 0,419mmol, 60%). Sau khi khuấy trong 10 phút, **GGG-2** (75,0 mg, 0,279mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 100°C trong 1,5 h. Phản ứng được dừng lại bằng được pha loãng $NaHCO_3$, và sau đó được phân bố giữa etyl axetat (20mL) và nước (20mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 60% EtOAc/heptan để tạo ra **SSS-4** (15 mg, 10%)

LCMS [M+1] 522,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,34 (s, 3 H) 1,50 (s, 9 H) 1,60 (s, 3 H) 2,45 (d, J=14,18 Hz, 1 H) 2,72 (s, 3 H) 2,76 (t, J=5,38 Hz, 2 H) 3,05 (dt, J=14,61, 7,12 Hz, 1 H) 3,60 (br. s., 1 H) 3,65 (br. s., 1 H) 4,39 (br. s., 2 H) 4,94 (d, J=6,24 Hz, 1 H) 5,05 (dd, J=6,17, 1,90 Hz, 1 H) 5,34 (ddd, J=7,70, 4,95, 2,38 Hz, 1 H)

5,60 (br. s., 1 H) 6,61 (br. s., 1 H) 6,69 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 8,79 (m, 1 H)

và được rửa giải bằng 5% MeOH/EtOAc để tạo ra **SSS-5** (35 mg, 30%)

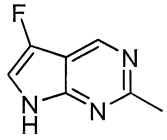
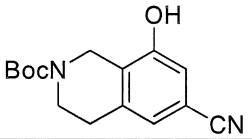
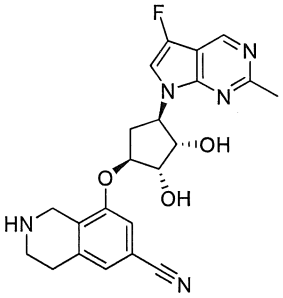
LCMS [M+1] 418,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,38 (s, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 2,56 (dt, J=14,98, 3,82 Hz, 1 H) 2,72 (s, 3 H) 3,04 - 3,19 (m, 1 H) 5,11 (d, J=6,11 Hz, 1 H) 5,21 (d, J=6,11 Hz, 1 H) 5,35 - 5,46 (m, 1 H) 5,83 (dt, J=3,97, 2,05 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 8,70 (br. s., 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,38 (br. s., 1 H)

Bước 5: Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-(isoquinolin-8-yloxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (SSS-6)

Hợp chất **SSS-6** được điều chế từ **SSS-5** trong phương pháp tương tự như bước **10** trên Sơ đồ **A** để tạo ra 11,6 mg (hiệu suất 36%) ở dạng chất rắn màu trắng.

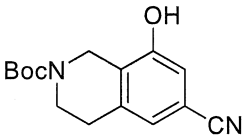
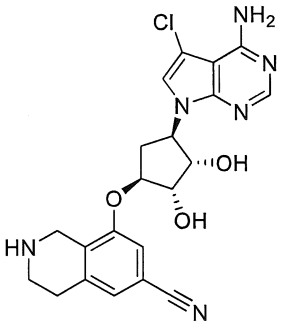
LCMS [M+1] 378,10. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 3 H) 2,98 (ddd, J=14,75, 9,24, 7,48 Hz, 1 H) 4,25 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 4,72 (dd, J=8,69, 4,73 Hz, 1 H) 5,21 (q, J=8,88 Hz, 1 H) 5,48 (dd, J=5,94, 3,30 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=5,94 Hz, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 2 H) 8,24 (d, J=5,72 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,80 (br. s., 1 H) 9,72 (br. s., 1 H)

Ví dụ 173 được tạo ra theo cách tương tự như CC-3 (Ví dụ 78) sử dụng pyrolopyrimidin thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ BB và tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N-Boc thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ CC.

Ví dụ 173 **HG-3**  **TP-18** 		424 LCMS [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril

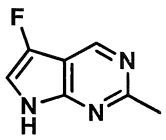
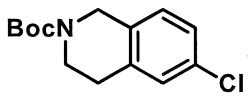
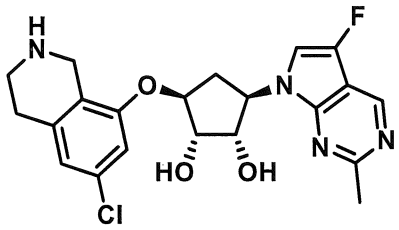
			^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 9,09 (br. s., 1H), 7,66 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,38 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,79 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=5,3, 9,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,19 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,02 (td, J=8,2, 14,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,79 (m, 3H), 2,19 (ddd, J=4,6, 9,6, 14,1 Hz, 1H)

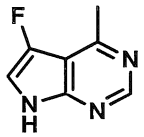
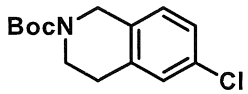
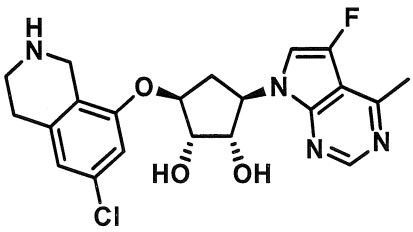
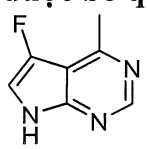
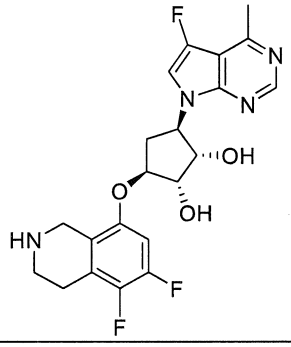
Hợp chất Ví dụ 174 được tạo ra theo cách tương tự như NN-5 (Ví dụ 99) sử dụng pyrolopyrimidin thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ BB và tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N-Boc thích hợp ở bước 1 của Sơ đồ NN.

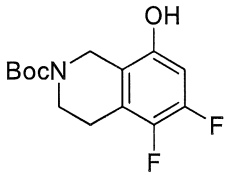
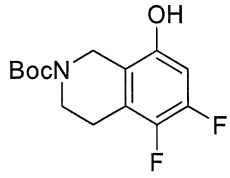
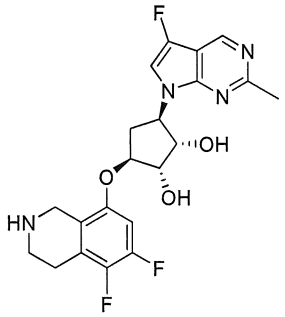
Ví dụ 174 **4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin** **TP-18** 		441 LCMS [M+1]	muối 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxyxyclopentyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril HCl ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H), 4,78 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,51

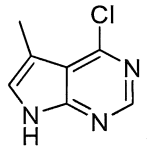
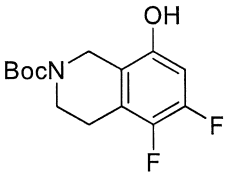
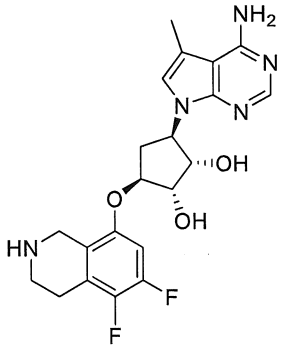
			(m, 2H), 3,18 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,20 (ddd, J=4,5, 9,7, 14,0 Hz, 1H)

Ví dụ 175 - 179 được tạo ra theo cách tương tự như SS-5 (Ví dụ 121) sử dụng tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N-Boc thích hợp ở bước 1 và pyrolopyrimidin thích hợp ở bước 2 của Sơ đồ SS. Bước 4 trên Sơ đồ SS không cần thiết đối với các ví dụ này.

Ví dụ 175: **HG-3 (bước 4 được bỏ qua)**  **TP-3** 		433 LCMS [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, ĐƠTERI OXIT) δ ppm 9,13 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J=4,0 Hz, 2H), 5,40 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,72 (br d, J=2,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=4,8, 9,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 3H), 3,46 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 3,01 (s,

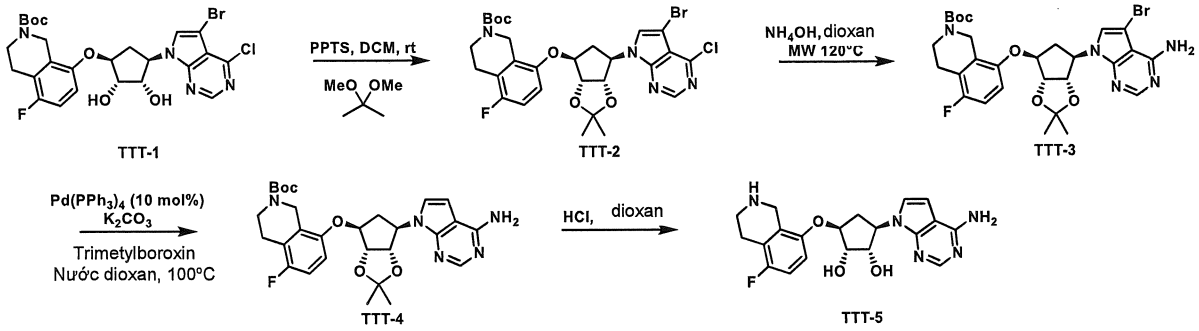
			1H), 2,83 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H).
Ví dụ 176: **HG-4 (bước 4 được bỏ qua)**  **TP-3** 		433 LCMS [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(5-flo-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, ĐƠTERI OXIT) δ ppm 8,88 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J=4,0 Hz, 2H), 5,43 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,66 (dd, J=4,8, 8,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 3H), 3,52 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,26 - 2,07 (m, 1H).
Ví dụ 177 **HG-4 (bước 4 được bỏ qua)** 		435 LCMS [M+1]	Muối (1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(5-flo-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-

TP-6  			yl)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm = 8,77 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 5,32 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 4,78 - 4,77 (m, 1H, trong D_2O), 4,61 - 4,47 (m, 1H), 4,26 (br s, 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,04 (br s, 2H), 2,98 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,09 (br s, 1H)
Ví dụ 178 **HG-4 (bước 4 được bỏ qua)** **TP-6**  	 	435 LCMS [M+1]	Muối (1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(5-flo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm = 9,09 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,87 (br dd, J=6,5, 12,3 Hz, 1H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 4,58 - 4,57 (m,

			1H), 4,24 (br s, 2H), 3,63 (br d, J=5,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,45 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 3,03 (br s, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,08 (br d, J=10,5 Hz, 1H)
Ví dụ 179 **HG-6**  **TP-6** 		432 LCMS [M+1]	Muối (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5,6-diflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol HCl ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm = 8,27 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 1H), 5,29 - 5,11 (m, 1H), 4,73 - 4,57 (m, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,17 (br d, J=3,5 Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,13 (br s, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 1H)

Ví dụ 180 (Sơ đồ TTT) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (TTT-5)

Sơ đồ TTT



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TTT-2)

Sản phẩm trung gian **TTT-1** được điều chế theo các phương pháp chung đối với bước 1-3 trên Sơ đồ **SS** dùng **TP-2** và 5-bromo-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa sản phẩm trung gian **TTT-2** (281 mg, 0,470mmol), được bổ sung DCM (5,0mL), 2,2-dimetoxypropan (0,58mL, 4,70mmol), và PPTS (11,8 mg, 0,047mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được rửa bằng 2 phần nước muối bán bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không để thu được hợp chất đề mục **TTT-2** (266 mg, 89%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 637 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,68 (s, 1H), 7,49 (br. s., 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,84 - 6,71 (m, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 4,95 (dd, J=2,1, 6,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,48 (br. s., 2H), 3,65 (br. s., 2H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 2,80 (br. s., 2H), 2,50 (d, J=15,3 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,47 (br. s., 9H), 1,34 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-amino-5-bromo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TTT-3)

Lọ vi sóng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **TTT-2** (152 mg, 0,238mmol) ở dạng dung dịch trong dioxan (0,60mL). Dung dịch này được bổ sung amoni hydroxit (0,6mL, 5,00mmol) và lọ này được bịt kín bằng nắp teflon. Lọ này được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng và được gia nhiệt đến 120°C trong 6 giờ, sau đó để nguội tới nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **TTT-3** (81 mg, 55%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 618 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 1H), 5,61 (br. s., 2H), 5,36 - 5,18 (m, 1H), 4,94 (dd, J=2,5, 6,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 3,90 - 3,42 (m, 2H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,80 (t, J=4,9 Hz, 2H), 2,46 (td, J=4,4, 14,8 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 9H), 1,33 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TTT-4)

Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **TTT-3** (81,0 mg, 0,131mmol), kali cacbonat (54,3 mg, 0,393mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (15,1 mg, 0,013mmol). Lọ này được bịt kín bằng nắp teflon và được sục khí agon trong điều kiện chân không động học. Lọ này được bổ sung dioxan (0,58mL) và nước (0,07mL). Lọ này được chuyển vào khối gia nhiệt và được gia nhiệt ở 100°C trong 3,5 ngày. Lọ này được lấy ra khỏi khối gia nhiệt và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được pha loãng bằng nước và được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Cột Lux 5u Cenlulose-2 30x250mm, 33% MeOH w/ 0,05% DEA trong CO_2, 100 bar, 80mL/phút) để thu được hợp chất đề mục **TTT-4** (17,1 mg, 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 540 quan sát được. [α]D22 = +2,2° (C=0,1, MeOH). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,19 (d, J=3,7 Hz, 1H),

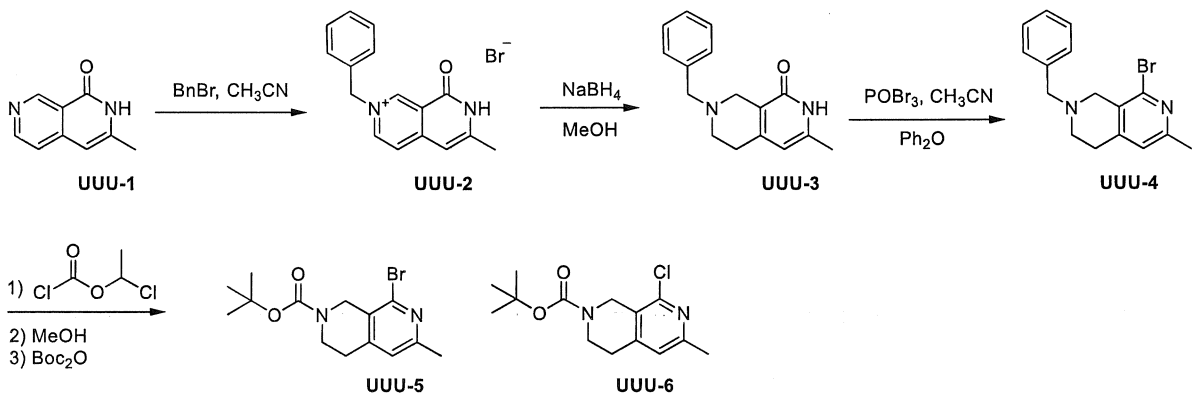
6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 5,19 (br. s., 2H), 5,01 (dd, J=2,6, 6,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,75 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,44 (br. s., 2H), 3,65 (br. s., 2H), 3,07 - 2,86 (m, 1H), 2,78 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,59 - 2,42 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (br. s., 9H), 1,33 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol (TTT-5)

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **TTT-4** (17,1 mg, 0,032mmol), được bổ sung nước (0,08mL). Dung dịch được bổ sung axit clohydric (0,4mL, 4,0 M trong dioxan, 2mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng DCM, được pha loãng bằng nước, và được trung hòa bằng dung dịch bão hòa NaHCO3. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 chứa DCM:IPA. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (MgSO4), được lọc, và được cô trong chân không. Nguyên liệu thu được như vậy được làm đông khô để thu được hợp chất đề mục **TTT-5** (12,5 mg, >95%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 400 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,22 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,79 (m, 2H), 6,63 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,12 (q, J=8,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,57 (dd, J=4,8, 8,4 Hz, 1H), 4,16 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,96 (br. s., 2H), 3,08 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,97 (ddd, J=7,3, 9,3, 14,6 Hz, 1H), 2,76 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,04 (ddd, J=3,9, 8,4, 14,1 Hz, 1H).

Ví dụ 181 - (1S,2S,3S,5R)-3-((3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol

Sơ đồ UUU



Bước 1 – Tổng hợp 2-benzyl-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydro-2,7-naphtyridin-2-ium bromua (UUU-2)

Hỗn hợp chứa 3-metyl-2,7-naphtyridin-1(2H)-on **UUU-1** (được điều chế trong phương pháp tương tự trong đơn sáng chế WO2002068393) (3,9 g, 21,85mmol) trong CH_3CN (50mL) được bổ sung BnBr (6,25 g, 36,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở được hồi lưu (85°C) trong 16 giờ. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc , được rửa bằng etanol (30mL) và được làm khô trong chân không để thu được **UUU-2** (4,8 g, 60%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M-Br] 251; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 12,57 (br s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,88 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,55 (br d, J=6,8 Hz, 2H), 7,44 (br d, J=7,3 Hz, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp 7-benzyl-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1(2H)-on (UUU-3)

Dung dịch chứa hợp chất **UUU-2** (4,8 g, 14,49mmol) trong MeOH (50mL) được bổ sung $NaBH_4$ (7,68 g, 203mmol) từng phần trong 10 phút ở 0°C, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25°C) trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ dung môi. DCM (40mL) được bổ sung và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM=0~10%) để thu được **UUU-3** (2,65 g,72%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 255; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11,33 (br s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,59 (br d, J=4,5 Hz, 2H), 2,56 (br d, J=3,5 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H)

Bước 3 – 2-benzyl-8-bromo-6-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphtyridin (UUU-4)

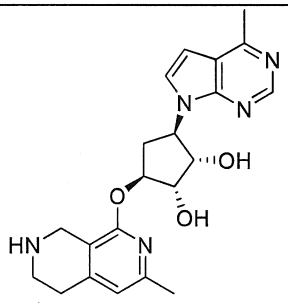
Dung dịch chứa **UUU-3** (2,15 g, 8,45mmol) trong CH_3CN (20mL) và Ph_2O (40mL) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Sau đó, $POBr_3$ (12,1 g, 42,3mmol) được bổ sung từng phần và được gia nhiệt ở được hồi lưu (85°C) trong điều kiện N_2 trong 4 giờ trong đó chất rắn màu da cam bắt đầu tạo ra sau 20 phút. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được hoà tan trong nước (20mL), và được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ đến độ pH = 8. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng TBME (50mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (25mLx2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không

đến sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký (silicagel EtOAc/Ete dầu mỏ=0~40%) để thu được **UUU-4** (1,55 g, 58%) ở dạng chất rắn màu da cam. LCMS [M+1] 317; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,47 (s, 3H)

Bước 4 – Tổng hợp tert-butyl 8-bromo-6-metyl-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (UUU-5) và tert-butyl 8-clo-6-metyl-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (UUU-6)

Dung dịch chứa hợp chất **UUU-4** (1,30 g, 4,1mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung từng giọt 1-cloetyl cloformat (0,62mL, 5,74mmol) ở nhiệt độ trong phòng (0°C) trong 1 phút. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến rt (20 °C) được khuấy trong 10 phút và được gia nhiệt ở được hồi lưu (40°C) trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ dung môi. Sau đó, chất rắn được hoà tan trong MeOH (15mL) và được gia nhiệt ở được hồi lưu (63°C) trong 1,5 giờ. Sau đó, $(Boc)_2O$ (1,07 g 4,92mmol) và Et_3N (1,71mL,12,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở (63 °C) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không đến sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký (silicagel MeOH/DCM=0~10%) đến sản phẩm. Hỗn hợp chứa hợp chất **UUU-5** và **UUU-6** theo tỷ lệ ~1:1 (872 mg) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 327 và 283.

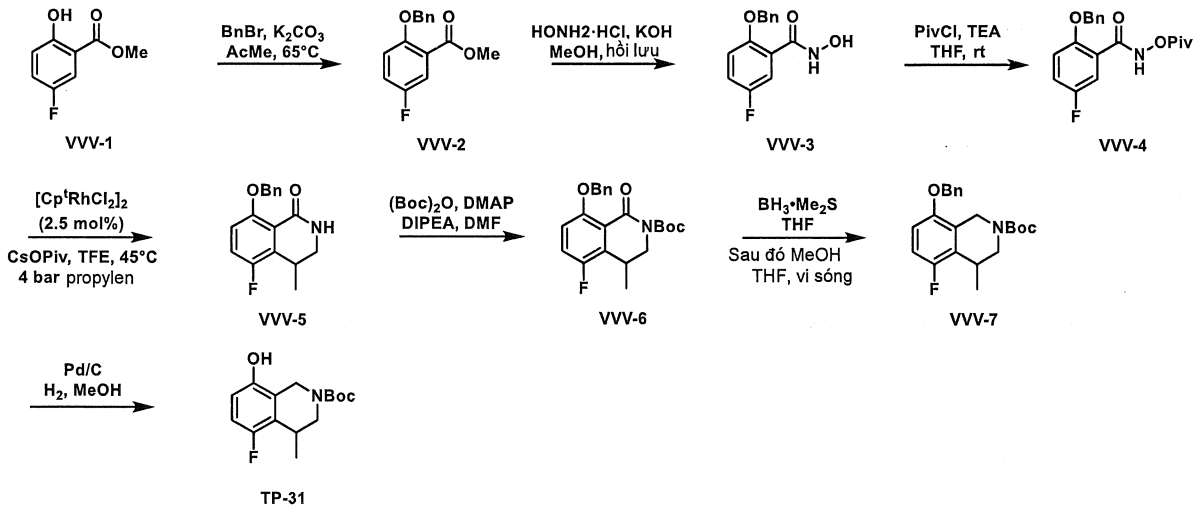
Bước 5-7 được tiến hành theo cách tương tự như bước 2-4 trên Sơ đồ GGG sử dụng FFF-1.

Ví dụ 181		396 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,61 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,26 -

			5,21 (m, 1H), 5,12 (q, J=8,7 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=4,9, 8,4 Hz, 1H), 4,05 (br d, J=2,3 Hz, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,05 (br t, J=5,9 Hz, 2H), 2,86 (ddd, J=7,4, 9,6, 14,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 1H)

Tổng hợp *tert*-butyl-5-flo-8-hydroxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-31)

Sơ đồ VVV



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(benzyloxy)-5-flobenzoat (VVV-2)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung metyl 5-flo-2-hydroxybenzoat **VVV-1** (3,68 g, 21,6mmol), kali cacbonat (10,5 g, 75,7mmol), và axeton (108mL). Dung dịch này được bổ sung benzyl bromua (2,70mL, 22,7mmol) và bình cầu được gắn với Findenser™. Bình cầu được đặt trong lớp gia nhiệt và được gia nhiệt ở 65°C trong 13 giờ. Bình cầu được lấy ra khỏi khối gia nhiệt và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc qua đệm xelit và được rửa bằng một vài phần axeton. Phần lọc được cô trong chân không và được chuyển vào phễu chiết bằng

EtOAc (~100mL). Dung dịch được rửa bằng 2 phần dung dịch bán bão hòa nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không để thu được hợp chất đề mục **VVV-2** (5,64 g, hiệu suất >95%) ở dạng tinh thể rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,54 (dd, J=3,3, 8,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,14 (ddd, J=3,2, 7,5, 9,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=4,3, 9,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ ppm -122,59 (s, 1F).

Bước 2: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-5-flo-*N*-hydroxybenzamit (VVV-3)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **VVV-2** (5,64 g, 21,7mmol), được bổ sung hydroxyl amin hydroclorua (4,52 g, 65,0mmol), kali hydroxit (7,29 g, 130mmol), và metanol (108mL). Bình cầu được gắn với Findenser™ và được đặt trong lớp gia nhiệt. Phản ứng được gia nhiệt ở 75°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi lớp gia nhiệt và được để lạnh từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được trung hòa bằng axit axetic và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 100mL phần EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không để thu được hợp chất đề mục **VVV-3** (5,62 g, hiệu suất >95%) ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS [M+H] = 262 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,25 (dd, J=3,2, 8,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 5,20 (s, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d6) δ ppm -123,18 (s, 1F).

Bước 3: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-5-flo-*N*-(pivaloyloxy)benzamit (VVV-4)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **VVV-3** (3,0 g, 11,5mmol), được bổ sung THF (35mL) và trietyl amin (1,60mL, 11,5mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt pivaloyl clorua (1,55mL, 12,6mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc. Dung dịch được rửa bằng 2 phần nước HCl 1M, 1 phần dung dịch bán bão hòa NaHCO3, và 2 phần

nước muối. Sau đó, dung dịch hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40 g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được hợp chất đề mục (3,83 g, >95%) ở dạng dầu không màu được solvat hóa bằng EtOAc. Dầu được hấp thụ trong DCM và được pha loãng bằng Heptan tiếp đó là nồng độ trong chân không. Nguyên liệu thu được được làm khô tiếp trong môi trường có mức độ chân không cao qua đêm để thu được hợp chất đề mục **VVV-4** (3,59 g, 90%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 346 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 10,95 (s, 1H), 7,89 (dd, J=3,2, 9,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 5H), 7,16 (ddd, J=3,3, 7,2, 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=4,1, 9,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

Bước 4: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (VVV-5)

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **VVV-4** (500 mg, 1,45mmol), xesi pivalat (678 mg, 2,90mmol), và $[Cp^tRhCl_2]_2$ (25,4 mg, 0,036mmol). Các thành phần trong lọ này được chuyển vào thiết bị phản ứng cao áp và TFE (7,0mL) được bổ sung. Thiết bị phản ứng được sục bằng nitơ 3 lần tiếp đó là 3 chu kỳ sục khí propylen. Phản ứng được gia nhiệt tới 45°C dưới áp suất 4 bar chứa khí propylen trong 20 giờ. Dung dịch được chuyển vào bình đáy tròn và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (24 g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **VVV-5** (270 mg, 65%, 93:7 r.r.) ở dạng chất rắn màu hồng sáng. Phân tích HSCQC và HOESY là tương hợp với chất đồng phân vị trí nhất định. LCMS [M+H] = 286 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=4,3, 9,0 Hz, 1H), 5,98 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 3,70 (ddd, J=0,7, 4,0, 12,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 3,23 (ddd, J=1,5, 6,0, 12,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ ppm -129,24 (s, 1F).

Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(benzyloxy)-5-flo-4-metyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (VVV-6)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **VVV-5** (100 mg, 0,350mmol) là dung dịch trong DMF (4,0mL). Dung dịch được làm lạnh đến 10°C, sau đó bổ sung $(Boc)_2O$ (84,1 mg, 0,386mmol), DIPEA (92 µL, 0,526mmol) và DMAP (2,1 mg, 0,017mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ rt trong 16 giờ để chuyển hoá chậm thành sản phẩm mong muốn. Sau đó, phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 24 giờ và sau đó được tăng lên 75°C trong 24 giờ nữa để tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chuyển vào phễu chiết bằng EtOAc. Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng 1 phần nước muối, được làm khô (Ns_2SO_4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (SiO_2, 1% EtOAc/Pet. Ete to 40% EtOAc/Pet. Ete) để thu được hợp chất đề mục **VVV-6** (100 mg, 74%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+H-Boc] = 286 quan sát được.

Bước 6: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(benzyloxy)-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (VVV-7)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **VVV-6** (100 mg, 0,259mmol) là dung dịch trong THF. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C, tiếp đó là bổ sung từng giọt $BH_3 \cdot THF$. Khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bể đá và được gia nhiệt đến 60°C trong điều kiện nitơ trong 6 giờ. Ở giai đoạn này, phản ứng được làm lạnh đến -10°C và được làm nguội bằng cách bổ sung cẩn thận từng giọt MeOH. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (SiO_2, 20% EtOAc/Pet. Ete) để thu được hợp chất đề mục **VVV-7** (35,0 mg, 36%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+H-Isobutylen] = 316 quan sát được.

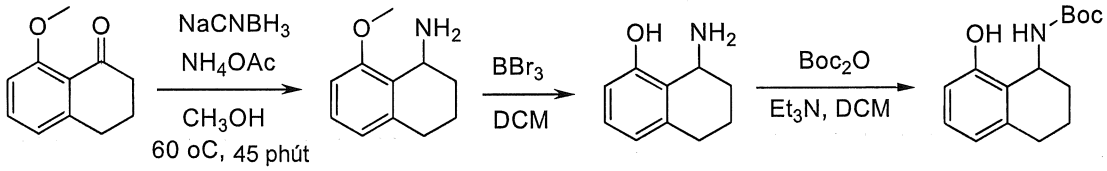
Bước 7: Tổng hợp *tert*-butyl-5-flo-8-hydroxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-31)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **VVV-7** (70 mg, 0,190mmol) là dung dịch trong MeOH (4,5mL). Dung dịch này được bổ sung Pd/C (10,0 mg, 0,094mmol) và khoảng trống trong bình cầu được sục 5 lần bằng hydro. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ rt ở 1 at (100 kPa) khí hydro trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng DCM. Phần lọc được cô trong chân không và phần

cặn thô được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng điều chế (SiO_2, 20% EtOAc/Pet. Ete) để thu được hợp chất đề mục **TP-31** (45 mg, 85%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+H-Isobutylen] = 226 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 6,76 (br t, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J*=4,4, 8,7 Hz, 1H), 5,14 - 4,78 (m, 2H), 4,22 - 3,95 (m, 2H), 3,23 - 2,94 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (s, 9H), 1,23 (d, *J*=7,3 Hz, 3H).

Tổng hợp tert-butyl (8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamat (TP-32)

Sơ đồ WWW



Bước 1 – Tổng hợp 8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-amin (WWW-2)

Huyền phù màu vàng đã được khuấy chứa 8-metoxy-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on **WWW-1** (600 mg, 3,4mmol) trong MeOH (30mL) được bổ sung CH_3COONH_4 (5,25 g, 68mmol) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 15 phút và sau đó, $NaBH_3CN$ (1,5 g, 24mmol) được bổ sung ở 15°C. Hỗn hợp này được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 60°C trong 45 phút. Hỗn hợp này được làm nguội bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (15mL) và H_2O (15mL) và được khuấy ở 15°C trong 5 phút. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ MeOH. Phần lắng cặn được chiết bằng DCM (20mL X 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra **WWW-2** thô (580 mg, 96%) ở dạng gôm màu hồng nhạt và được sử dụng nguyên ở bước tiếp theo.

Bước 2 – Tổng hợp 8-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-ol (WWW-3)

Hợp chất **WWW-2** (550 mg, 3,10mmol) được hoà tan trong HCl/dioxan (5,00mL), dung dịch được khuấy ở 15°C trong 10 phút. Sau đó, dung dịch được làm bay hơi để tạo ra phần cặn. Phần cặn này được hoà tan trong DCM và được làm nguội đến 0°C trong bể đá. Sau đó BBr_3 (7,77 mg, 31,0mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 5 h. Dung dịch phản ứng được làm

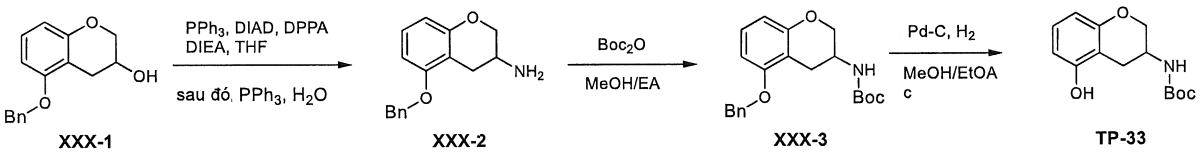
nguội bằng MeOH (8,00mL), sau đó độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH=7 bằng cách bổ sung bão hoà aq $NaHCO_3$. Dung dịch cuối of **WWW-3** được sử dụng cho bước tiếp theo trực tiếp (100mL).

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl (8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamat (TP-32)

Dung dịch chứa $(Boc)_2O$ (730 mg, 3,34mmol) trong dioxan (5,00mL) được bổ sung một phần dung dịch chứa hợp chất **WWW-3** (dung dịch trong dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$, 15mL ~3,3mmol) ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 20°C trong 50 giờ. Phản ứng được chiết bằng DCM (2x) và các chất hữu cơ gom lại và được rửa bằng axit xitric bão hòa (2 x 15mL), dung dịch nước bão hòa Na_2CO_3 (2 x 15mL), và nước muối (2 x 15mL). Các chất hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu mỏ/EtOAc=4/1) để tạo ra **TP-32** (410 mg, 50%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-tBu+1] 207; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 6,96 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,78 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,67 - 1,46 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl (5-hydroxychroman-3-yl)carbamat (TP-33)

Sơ đồ XXX



XXX-1 XXX-2 XXX-3 TP-33

Bước 1 – Tổng hợp 5-(benzyloxy)chroman-3-amin (XXX-2)

Hợp chất **XXX-1** (700 mg, 2,73mmol, được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp chiết trong tài liệu *J. Org. Chem,* **2013**, *78*, 7859-7884) được đưa vào phương pháp tương tự Mitsunobu và Staudinger trong cùng tài liệu viện dẫn để tạo ra sản phẩm **XXX-2** (520 mg, 75%) ở dạng gôm không màu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 266; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,07 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J=2,5, 8,3 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,18 - 4,07

(m, 1H), 3,80 (ddd, J=1,0, 7,3, 10,5 Hz, 1H), 3,43 - 3,29 (m, 1H), 3,07 (dd, J=5,0, 16,6 Hz, 1H), 2,50 (dd, J=7,3, 16,8 Hz, 1H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl (5-(benzyloxy)chroman-3-yl)carbamat (XXX-3)

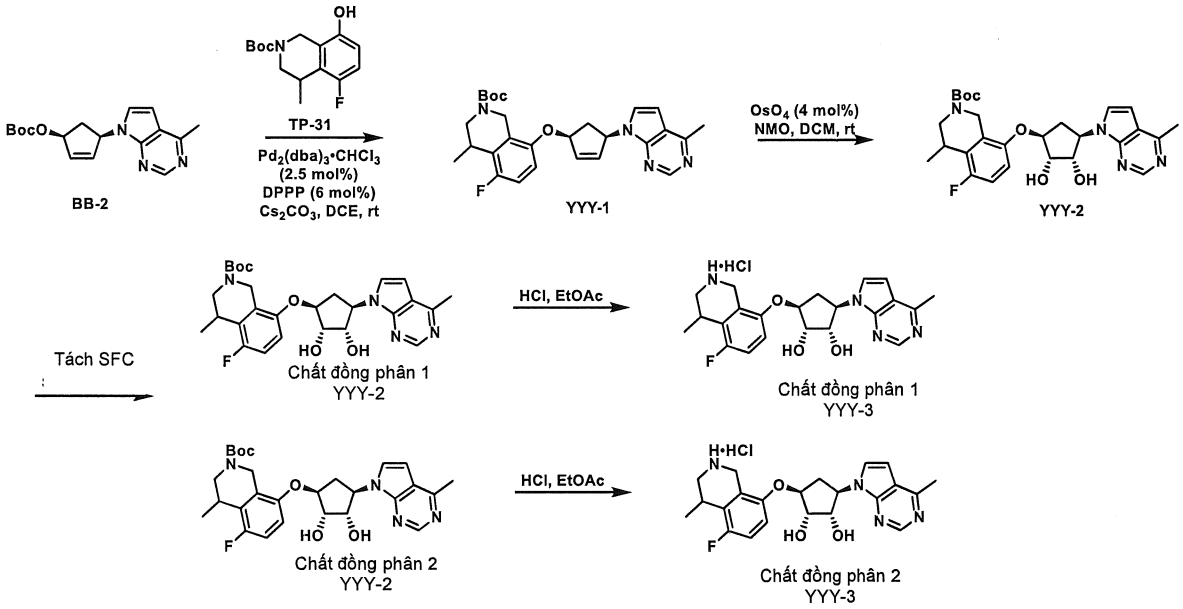
Dung dịch chứa **XXX-2** (520 mg, 2,04mmol) trong MeOH khô (20mL) được bổ sung Boc_2O (889 mg, 4,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút (20mL of EtOAc được bổ sung để hòa tan). Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ từ 0 đến 50% Sau đó EtOAc trong DCM từ 0 đến 50% để thu được **XXX-3** (620 mg, 76%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-tBu+1] 300; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 - 7,36 (m, 4H), 7,34 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,53 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,91 - 4,79 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl (5-hydroxychroman-3-yl)carbamat (TP-33)

Hỗn hợp chứa **XXX-3** (620 mg, 2,43mmol) và Pd/C (300 mg) trong MeOH/EtOAc (10mL/10mL) được loại khí bằng H_2 bốn lần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu H_2 trong 16 h. Hỗn hợp này được lọc và được cô. (Boc_2O dư từ bước trước đó cũng là phenol được bảo vệ Boc, do đó MeOH (20mL) và K_2CO_3 (2 g) được bổ sung vào và được khuấy trong 2 h, sau đó được lọc). Hỗn hợp này được lọc và được cô. Nguyên liệu thô được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối (15mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không, sau đó đông khô nhanh để thu được **TP-33** (420 mg, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-tBu+1] 210; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,99 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 2,91 (dd, J=5,5, 16,8 Hz, 1H), 2,71 (br d, J=17,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H)

Ví dụ 182 và Ví dụ 183 (Sơ đồ YYY) - (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-flo-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol hydroclorua (Chất đồng phân 1 YYY-3 và Chất đồng phân 2 YYY-3)

Sơ đồ YYY



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl-5-flo-4-metyl-8-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (YYY-1)

Lọ vi sóng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **TP-31** (45 mg, 0,160mmol), **BB-2** (50,4 mg, 0,160mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4,14 mg, 0,004mmol), DPPP (3,96 mg, 0,010mmol), và xesi cacbonat (57,3 mg, 0,176mmol). Lọ này được sục bằng nitơ trong điều kiện chân không động học và DCE mới được loại khí (1,0mL) được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ trong 1 giờ. Dung dịch được cô trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng điều chế (SiO_2, 33% EtOAc/Pet. Ete) để thu được hợp chất đề mục **YYY-1** (60 mg, 86%) ở dạng gôm. LCMS [M+H] = 579 quan sát được. 1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,76 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,84 (br t, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,51 (m, 2H), 6,37 (br s, 1H), 6,19 - 5,99 (m, 2H), 5,28 (br s, 1H), 4,24 - 3,95 (m, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,73 (d, *J*=2,5 Hz, 3H), 1,96 (br d, *J*=14,6 Hz, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (t, *J*=7,0 Hz, 3H)

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (YYY-2)

Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **YYY-1** (60,0 mg, 0,130mmol) dưới dạng dung dịch trong DCM (6,0mL). Dung dịch được bổ sung nước (0,2mL), NMO (44,1 mg, 0,376mmol) và OsO_4 (112 mg, 0,0176mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ rt trong 5 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch bão hòa Na_2SO_3 (5mL) và được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 1 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng điều chế để thu được hợp chất đề mục **YYY-2** (35 mg, 54%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+H] = 513 quan sát được.

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (Chất đồng phân 1 YYY-2 & Chất đồng phân 2 YYY-2)

YYY-2 (30 mg, 0,058mmol) được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký lỏng siêu đến hạn điều chế (OD 250mmx30mmx5µm, 0,1% NH_4OH/IPA đến 30% NH_4OH/IPA, 60mL/phút) để thu được các chất đồng phân không đối quang được tách **Chất đồng phân 1 YYY-2** (15 mg, 50%) và **Chất đồng phân 2 YYY-2** (15 mg, 50%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 513 quan sát được.

Bước 4 dùng chất đồng phân 1 YYY-2: Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-flo-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol hydroclorua (Chất đồng phân 1 YYY-3)

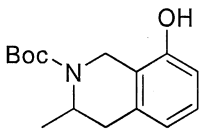
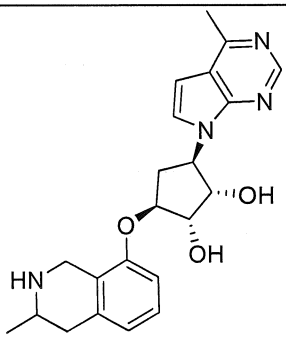
Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **Chất đồng phân 1 YYY-2** (15 mg, 0,029mmol) là dung dịch trong EtOAc (1,0mL). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C, sau đó bổ sung HCl (4M EtOAc, 59 µL). Phản ứng được lấy ra khỏi bể đá và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được cô trong chân không tiếp đó là được làm đông khô để thu được hợp chất đề mục **Chất đồng phân 1 YYY-3** (8,26 mg, 63%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 413 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,05 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 5,41 (q, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,76 (br d, *J*=4,8 Hz,

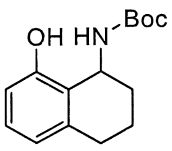
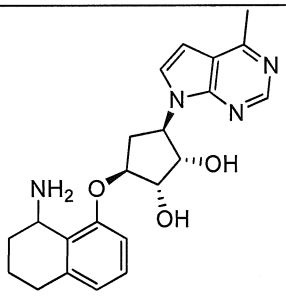
2H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,23 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 4H), 2,27 (dt, *J*=5,1, 9,5 Hz, 1H), 1,47 (d, *J*=6,7 Hz, 3H).

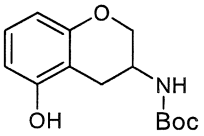
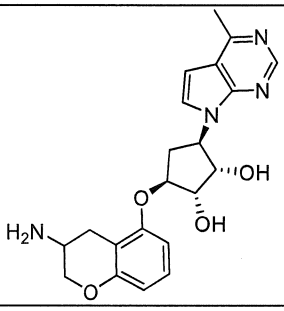
Bước 4 dùng chất đồng phân 2 YYY-2: Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-flo-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol hydroclorua (Chất đồng phân 2 YYY-3))

Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **Chất đồng phân 2 YYY-2** (15 mg, 0,029mmol) là dung dịch trong EtOAc (1,0mL). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C, sau đó bổ sung HCl (4M EtOAc, 59 µL). Phản ứng được lấy ra khỏi bể đá và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được cô trong chân không tiếp đó là được làm đông khô để thu được hợp chất đề mục **Chất đồng phân 2 YYY-2** (8,48 mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H] = 413 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,04 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 5,42 (q, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,21 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 3,17 - 2,96 (m, 4H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 1,46 (d, *J*=6,7 Hz, 3H).

Hợp chất Ví dụ 184 -189 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất Ví dụ 182 & 183 (Sơ đồ YYY) bắt đầu bằng tetrahydroisoquinolin raxemic thích hợp ở bước 1 và tách các chất đồng phân không đối quang trước khi khử bảo vệ cuối cùng.

Ví dụ 184 & 185 **TP-28** 		395 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol **Ví dụ 184 (Chất đồng phân 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,08 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,3

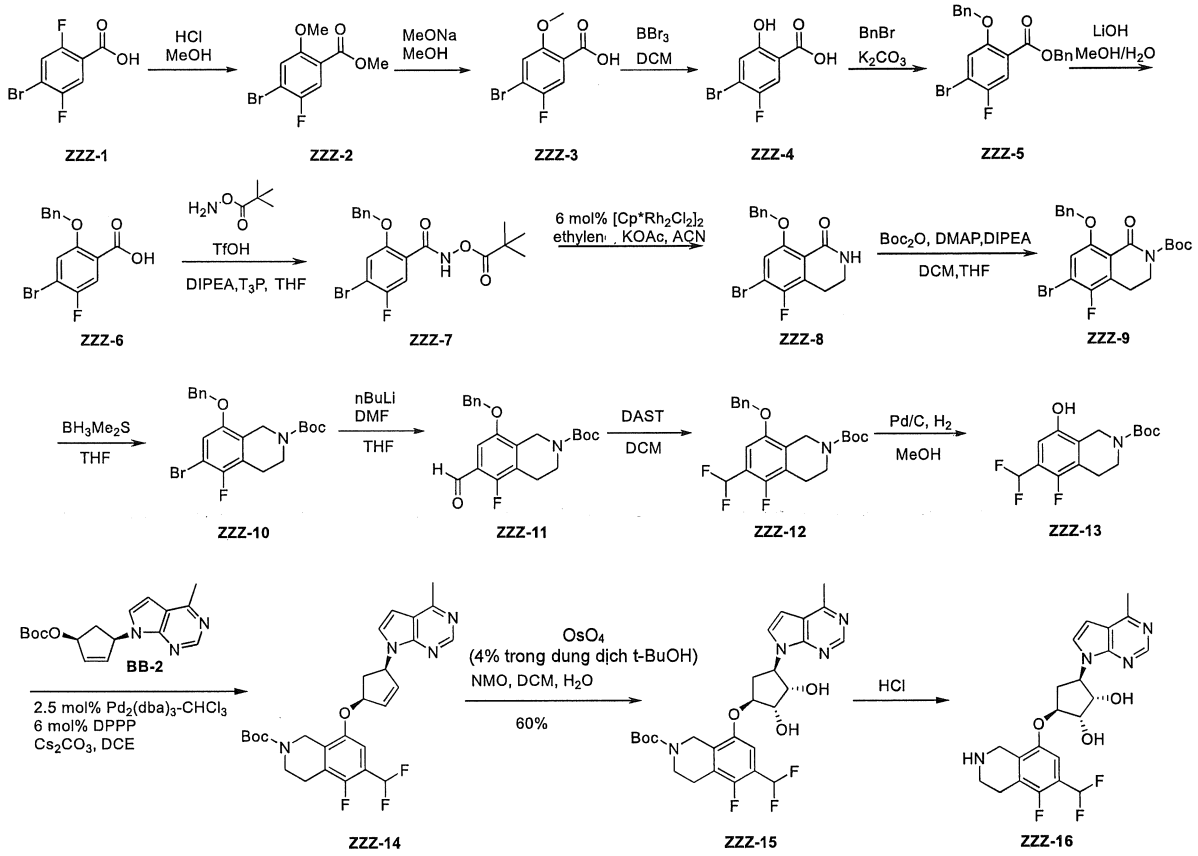
			Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,42 (q, J=9,2 Hz, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,54 (d, J=16,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J=16,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,23 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,5 Hz, 3H). **Ví dụ 185 (Chất đồng phân 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) 9,08 (s, 1H), 8,06 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,41 (q, J=9,2 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,34 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 4H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,3 Hz, 3H)
Ví dụ 186 & 187 **TP-32** 		378 LCMS [M-16+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol **Ví dụ 186 (Chất đồng phân 1)** - ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-

			d_4) δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,74 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,18 (q, J=9,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 3H), 4,22 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,06 (td, J=8,4, 14,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,50 (ddd, J=4,3, 10,0, 14,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H) **Ví dụ 187 (Chất đồng phân 2)** - ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,53 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 2H), 5,18 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,82 (dd, J=5,0, 8,5 Hz, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 3H), 1,80 (d, J=4,5 Hz, 1H)
Ví dụ 188 & 189 **TP-33** 		397 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-aminochroman-5-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-

			d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol **Ví dụ 188 (Chất đồng phân 1)** - ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,82 (s, 1H), 7,81 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,33 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,77 - 4,73 (m, 1H), 4,62 (dd, J=5,1, 8,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 4,14 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,97 (br d, J=1,8 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=6,3, 18,1 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J=7,0, 9,8, 15,1 Hz, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,21 - 2,12 (m, 1H) **Ví dụ 189 (Chất đồng phân 2)** - ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,80 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 4,77 (br s, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,17 (br d, J=12,0 Hz, 1H), 4,01 (br d, J=1,5 Hz, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 1H)

Ví dụ 190 (Sơ đồ ZZZ) - (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(diflometyl)-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (ZZZ-16)

Sơ đồ ZZZ



Bước 1 – Tổng hợp metyl 4-bromo-5-flo-2-metoxybenzoat (ZZZ-2)

Dung dịch chứa axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic **ZZZ-1** (95 g, 400,85mmol) trong 4M HCl/MeOH (1500mL) được gia nhiệt ở 65°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được **ZZZ-2** (100 g, >99%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,93 (dd, J=5,5, 9,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=6,0, 8,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp axit 4-bromo-5-flo-2-metoxybenzoic (ZZZ-3)

Dung dịch chứa **ZZZ-2** (80 g, 7,97mmol) trong DMF khô (1200mL) được bổ sung dung dịch MeONa (~17,2 g, 319mmol, 8 g Na được hòa tan trong 80mL MeOH thu được) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ

trong phòng (25°C) và được khuấy trong 1h. Hỗn hợp này được bổ sung TBME (1 L), sau đó, được rót vào nước đá (800mL). Hỗn hợp này được chiết bằng TBME (500mL x 4). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300mL x 2) được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được sản phẩm metyl ete, metyl este (12,1 g) ở dạng gôm màu vàng sáng. Lớp nước chứa axit carboxylic và được trung hòa bằng HCl (1M) đến độ pH=5, sau đó, được chiết bằng EtOAc (800mL x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (400mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được **ZZZ-3** (100g, >99% thô) ở dạng dầu màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. NMR chứa DMF. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J=5,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H)

Bước 3 – Tổng hợp axit 4-bromo-5-flo-2-hydroxybenzoic (ZZZ-4)

Dung dịch chứa **ZZZ-3** (~60g thô, 240,93mmol) trong DCM khô (600mL) được bổ sung BBr_3 (68,3mL được hòa tan trong DCM 600mL, 723mmol) ở nhiệt độ trong phòng (20°C). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20 °C) trong 2 h. Hỗn hợp này được đổ nước (500mL) và được chiết bằng DCM (800mL x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300mL x 2) được làm khô trên Na_2SO_4 được lọc và được cô để thu được **ZZZ-4** (35 g, 62%) ở dạng gôm màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=5,8 Hz, 1H)

Bước 4 – Tổng hợp benzyl 2-(benzyloxy)-4-bromo-5-flobenzoat (ZZZ-5)

Dung dịch chứa **ZZZ-4** (35 g, 148,93mmol) trong DMF khô (300mL) được bổ sung K_2CO_3 (41,2 g, 298mmol) và BnBr (38,2 g, 223mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (200mL) và được chiết bằng EtOAc (300mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô và được cô để tạo ra dầu thô màu vàng sáng mà được tinh chế bằng sắc ký tích hợp nhanh (silicagel EtOAc/Ete dầu mỏ = 0-8%) để thu được **ZZZ-5** (22 g, 36%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 10H), 7,25 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,14 (s, 2H)

Bước 5 – Tổng hợp 2-(benzyloxy)-4-bromo-5-floaxit benzoic (ZZZ-6)

Dung dịch chứa **ZZZ-5** (22 g, 52,98mmol) trong MeOH (200mL) được bổ sung dung dịch chứa $LiOH.H_2O$ (6,67 g, 159mmol) trong H_2O (200mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (150mL x 2). Lớp nước được trung hòa bằng 1 M nước HCl ở 0°C đến độ pH = 4-5, sau đó được chiết

bằng EtOAc (200mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50mL x 2) được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được **ZZZ-6** (12,5 g, 73%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 324,96; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,16 (br s, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 5,22 (s, 2H)

Bước 6 – Tổng hợp 2-(benzyloxy)-4-bromo-5-flo-N-(pivaloyloxy)benzamit (ZZZ-7)

Dung dịch chứa **ZZZ-6** (23 g, 70,74mmol) trong THF (300mL) được bổ sung *O*-pivaloylhydroxylamin (35,4 g, 141mmol), DIPEA (54,9 g, 424mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Sau đó T3P (113 g, 177mmol) được bổ sung ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy 0°C trong 10 phút, sau đó được làm ấm đến rt (20°C) và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi. Hỗn hợp còn lại được pha loãng bằng EtOAc (80mL), được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (50mL) và được chiết bằng EtOAc (100mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50mL x 2) được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô (42 g) ở dạng gôm màu vàng mà được tinh chế bằng cách sắc ký (silicagel, EtOAc/Ete dầu mỏ = 0-25%) để thu được **ZZZ-7** (26 g, 87%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS [M+1] 424; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,80 (br s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 5H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,33 (s, 9H)

Bước 7 – Tổng hợp 8-(benzyloxy)-6-bromo-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (ZZZ-8)

Huyền phù chứa **ZZZ-7** (26g, 64mmol) trong MeCN (600mL) được bổ sung KOAc (6,91g, 70,4mmol) và $[Cp^*Rh_2Cl_2]_2$ (2,37 g, 3,84mmol) trong bình được làm lạnh đến 0°C trong đó etylen được sục vào bình trong 30 phút và được đậy kín. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm thô (26 g) ở dạng chất rắn màu vàng mà được tinh chế bằng sắc ký (silicagel ete dầu mỏ:EtOAc = 0-100%) để thu được **ZZZ-8** (12 g, 59%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] 351; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92 (br s, 1H), 7,56 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,30 (dt, J=3,6, 6,2 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,1 Hz, 2H)

Bước 8 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-bromo-5-flo-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-9)

Dung dịch chứa **ZZZ-8** (11 g, 33,113mmol) trong THF (40mL) và DCM (120mL) được bổ sung Boc_2O (11,6 g, 53mmol), DIPEA (15 g, 116mmol) và DMAP (607 mg, 4,97mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (22°C) trong 16 giờ. Phản ứng được cô để thu được nguyên liệu thô (17,2 g,) ở dạng gôm màu vàng mà sau đó được tinh chế bằng sắc ký tích hợp nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 0-20%) để thu được **ZZZ-9** (14,52 g, 97%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS [M+23] 472; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 - 7,22 (m, 6H), 5,32 - 5,14 (m, 2H), 3,86 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,97 (t, J=5,9 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H)

Bước 9 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-bromo-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-10)

Dung dịch chứa **ZZZ-9** (14,81 g, 32,9mmol) trong THF (150mL) được bổ sung BH_3Me_2S (19,7mL, 197mmol) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại từ từ bằng MeOH (40mL). Hỗn hợp này được hồi lưu (65°C) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm thô (26 g) ở dạng gôm màu vàng trong đó nước (60mL) được bổ sung sản phẩm được chiết bằng EtOAc (100mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50mL x 2) được làm khô trên Na_2SO_4 được lọc và được cô để thu được nguyên liệu thô (17 g) mà được tinh chế bằng sắc ký (silicagel, EtOAc/ ete dầu mỏ = 0-25%) để thu được **ZZZ-10** (13,2 g) ở dạng gôm màu vàng sáng mà được đông khô nhanh để thu được **ZZZ-10** (13,06 g, 91%) thu được ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 337; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 - 7,31 (m, 5H), 6,92 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,63 (br t, J=5,8 Hz, 2H), 2,88 - 2,72(m, 2H), 1,50 (s, 9H)

Bước 10 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-5-flo-6-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-11)

Trong lò được làm khô bình đáy tròn được bổ sung **ZZZ-10** (285 mg, 0,653mmol) và THF khô (4,35mL, 0,15 M). Dung dịch chứa DMF (0,98mL, 0,98mmol, 1M trong THF) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C bằng nước đá/axeton khô. nBuLi (0,92mL, 1,47mmol, 1,6M trong hexan) được bổ sung từng giọt và được khuấy ở -78°C trong 30 phút trong đó phản ứng chuyển từ trong suốt sang màu vàng. LCMS cũng chỉ ra rằng ~50% **ZZZ-10** và do đó 0,5 đương lượng nữa của DMF (0,49mL, 0,49mmol, 1M trong THF) và nBuLi (0,46mL, 0,735mmol, 1M trong hexan) được bổ sung vào và được khuấy trong 25 phút. Phản ứng được dừng lại bằng nước và

được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc 3x. Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được dầu thô màu vàng (404 mg) mà được tinh chế bằng ISCO 25g 0-20% EtOAc/Heptan để thu được **ZZZ-11** ở dạng dầu trong suốt (215 mg, 60%). LCMS [M+1] 286; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,35 (s, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 5H), 7,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,13 (br. s., 2H), 4,64 (s, 2H), 3,69 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,86 (t, J=5,1 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H)

Bước 11 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(diflometyl)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-12)

Dung dịch chứa **ZZZ-11** (418 mg, 1,08mmol) được bổ sung DCM (10,8mL, 0,1M). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C, sau đó DAST (0,36mL, 2,71mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng. LCMS chỉ ra ~25% sản phẩm. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và DAST được bổ sung lại từng giọt (0,36mL, 2,71mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng chưa xảy ra hoàn toàn và 2 đương lượng bổ sung được bổ sung và được khuấy trong 2h. Sau đó, phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM 2x, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô, sau đó được tinh chế bằng ISCO 12g 0-15% EtOAc/Heptan để thu được **ZZZ-12** ở dạng chất rắn màu trắng (322 mg, 73%). LCMS [M-Boc+1] 308; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 - 7,32 (m, 5H), 7,03 - 6,75 (m, 2H), 5,10 (br. s., 2H), 4,59 (br. s., 2H), 3,66 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 1,50 (s, 9H)

Bước 12 – Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometyl)-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-13)

Trong bình đáy tròn được bổ sung **ZZZ-12** (322 mg, 0,79mmol) và MeOH (15,8mL, 0,05 M). 10% Pd/C (30 mg) được bổ sung và bình cầu hydro được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được lọc bằng xi lanh và đầu lọc. Nguyên liệu thô màu trắng (252 mg) được hoà tan trong DCM:MeOH (~2:1) để hòa tan hoàn toàn, được bổ sung vào ISCO 12g và được tinh chế bằng 0-25% EtOAc/heptan để tạo ra **ZZZ-13** ở dạng chất rắn màu trắng (239 mg, 95%). LCMS [M-Boc+1] 218; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,99 - 6,62 (m, 2H), 4,55 (br. s., 2H), 3,66 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,79 (br. s., 2H), 1,52 (s, 9H)

Bước 13 – Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometyl)-5-flo-8-(((1S,4R)-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-2-en-1-yl)oxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-14)

Lọ vi sóng (mà được làm khô bằng súng sấy, sau đó được làm lạnh trong dòng N_2) được bổ sung hợp chất **BB-2** (238 mg, 0,753mmol), **ZZZ-13** (239 mg, 0,753mmol), Cs_2CO_3 (270 mg, 0,829mmol), DPPP (18,7 mg, 0,0452mmol) và $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (19,5 mg, 0,02mmol), lọ này được sục bằng N_2 trong năm lần và DCE (3mL, được phun vảy bằng N_2 trong 30 phút) được bổ sung. Lọ này được sục bằng N_2 ba lần nữa. Dung dịch được khuấy ở 18°C trong điều kiện N_2 trong 55 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc/ete dầu mỏ=1,5:1) để tạo ra sản phẩm **ZZZ-14** (330 mg, 85%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M+1] 515; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,29 (br d, J=3,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,72 (m, 2H), 6,59 (br d, J=3,0 Hz, 1H), 6,39 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 6,19 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 6,08 (br dd, J=2,2, 4,3 Hz, 1H), 5,40 - 5,32 (m, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,80 (br t, J=5,4 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,52 (s, 9H)

Bước 14 – Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometyl)-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (ZZZ-15)

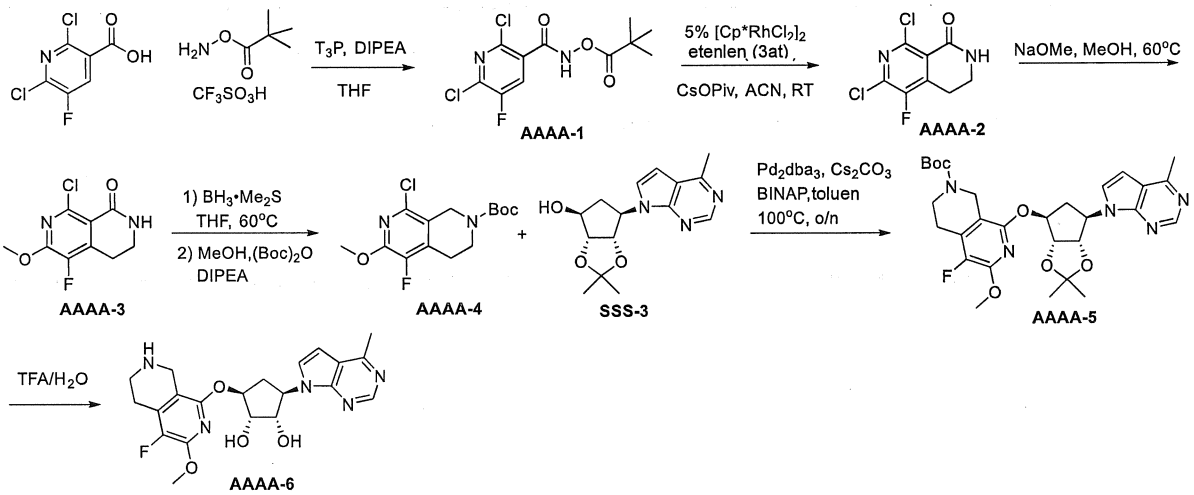
Hỗn hợp chứa **ZZZ-14** (330 mg, 0,641mmol) trong DCM (10mL)/H_2O (0,4mL) được bổ sung NMO (225 mg, 1,92mmol) và OsO_4 (4% trong t-BuOH, 285 mg, 0,045mmol) ở 15°C. Dung dịch màu đen được khuấy ở 18°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng dung dịch nước bão hòa Na_2SO_3 (5mL) và được pha loãng bằng DCM (10mL) và được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (5mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô (450 mg) ở dạng chất rắn màu nâu, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (Trước tiên, EtOAc/MeOH=20:1, lần thứ hai là EtOAc) để thu được **ZZZ-15** (210 mg, 60%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS [M+1] 549; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,69 (s, 1H), 7,22 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,10 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,73 (m, 1H), 6,61 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,03- 4,88 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,60 - 4,39 (m, 3H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 3,65 (br d, J=5,8 Hz, 2H), 3,46 - 3,29 (m, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 2,80 (br t, J=5,4 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 1,56 - 1,34 (m, 9H)

Bước 15 – Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(diflometyl)-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (ZZZ-16)

Dung dịch chứa **ZZZ-15** (210 mg, 0,383mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung HCl (g) /dioxan (4 N, 0,766mL, 3,06mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Chất rắn được kết tủa. Dung môi được lắng gạn và chất rắn được làm khô và đông khô nhanh đông khô nhanh để tạo ra **ZZZ-16** là muối 2HCl + 2 H_2O (165 mg, 83%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS [M+1] 449; ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,93 (s, 1H), 7,91 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,24 - 6,88 (m, 3H), 5,41 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,87 (br dd, J=2,4, 4,4 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (br d, J=5,0 Hz, 1H), 3,58 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H).

Ví dụ 191 (Sơ đồ AAAA) - Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-((4-flo-3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (AAAA-6)

Sơ đồ AAAA



Bước 1: Tổng hợp 2,6-diclo-5-flo-N-(pivaloyloxy)nicotinamit (AAAA-1)

Hợp chất **AAAA-1** được điều chế trong phương pháp tương tự như bước **4** trên Sơ đồ **FF** sử dụng axit 2,6-diclo-5-flonicotinic để tạo ra 5,85 g (hiệu suất 80%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 9,91 (br. s., 1 H) 8,02 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 1,37 (s, 9 H)

Bước 2: Tổng hợp 6,8-diclo-5-flo-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-1(2H)-on (AAAA-2)

Hợp chất **AAAA-2** được điều chế từ **AAAA-1** trong phương pháp tương tự như bước **4** trên Sơ đồ **GG** sử dụng xesi pivalat để tạo ra 1,47 g (hiệu suất 33%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1-2Cl] 167,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 6,13 (br. s., 1 H) 3,59 (td, J=6,45, 3,48 Hz, 2 H) 3,09 (t, J=6,42 Hz, 2 H)

Bước 3: Tổng hợp 8-clo-5-flo-6-metoxy-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-1(2H)-on (AAAA-3)

Dung dịch chứa **AAAA-2** (200 mg, 0,85mmol) trong 20mL MeOH được bổ sung natri metoxit (161 mg, 2,98mmol, 5,96mL, 0,5 M), dung dịch được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô, được hòa tan lại trong DCM, được rửa bằng H_2O hai lần, DCM được làm bay hơi, chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột với 100% EtOAc để tạo ra 100 mg **AAAA-3** (hiệu suất 51%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS [M+1] 231,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 5,96 (br. s., 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,52 (td, J=6,39, 3,48 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=6,24 Hz, 2 H)

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 8-clo-5-flo-6-metoxy-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (AAAA-4)

Hợp chất **AAAA-4** được điều chế từ **AAAA-3** trong phương pháp tương tự như bước **5** trên Sơ đồ **GG** để tạo ra 105 mg (hiệu suất 76%) ở dạng dầu không màu. LCMS [M+1-Boc] 217,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 4,48 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,63 (t, J=5,93 Hz, 2 H) 2,82 (t, J=5,69 Hz, 2 H) 1,50 (s, 9 H)

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)oxy)-5-flo-6-metoxy-3,4-dihydro-2,7-naphtyridin-2(1H)-carboxylat (AAAA-5)

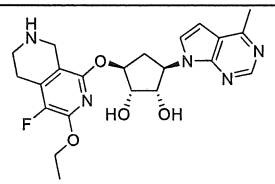
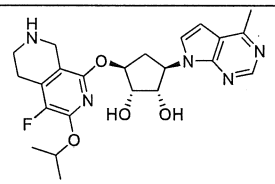
Hỗn hợp này chứa (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetyl-6-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**SSS-3**) (98,0 mg,

0,34mmol), **AAAA-4** (107 mg, 0,339mmol), xesi cacbonat (221 mg, 0,677mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladium (31,0 mg, 0,0339mmol) và BINAP (42,2 mg, 0,0677mmol) trong toluen (6,77mL, c=0,05 M) được loại khí và được sục khí N_2 ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C qua đêm, LCMS được chỉ ra rằng phản ứng xảy ra không hoàn toàn. Xesi cacbonat (221 mg, 0,677mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladium (31,0 mg, 0,0339mmol) và BINAP (42,2 mg, 0,0677mmol) được bổ sung vào, được loại khí và tiếp tục giữ nhiệt độ ở 100°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến rt, H_2O được bổ sung, được chiết bằng EtOAc, chất thô được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột với 85% EtOAc/heptan để tạo ra 60 mg (hiệu suất 31%) dầu màu vàng. LCMS [M+1] 570,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 8,79 (s, 1 H) 7,37 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 6,61 (br. s., 1 H) 5,47 (br. s., 1 H) 5,35 (ddd, J=7,95, 5,26, 2,69 Hz, 1 H) 4,98 - 5,05 (m, 1 H) 4,89 (d, J=6,24 Hz, 1 H) 4,36 (br. s., 2 H) 3,99 (s, 3 H) 3,56 - 3,64 (m, 2 H) 3,01 (dt, J=14,55, 7,27 Hz, 1 H) 2,78 (t, J=5,26 Hz, 2 H) 2,73 (s, 3 H) 2,41 - 2,52 (m, 1 H) 1,60 (s, 3 H) 1,50 (s, 9 H) 1,33 (s, 3 H)

Bước 6: Tổng hợp (1S,2S,3S,5R)-3-((4-flo-3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol (AAAA-6)

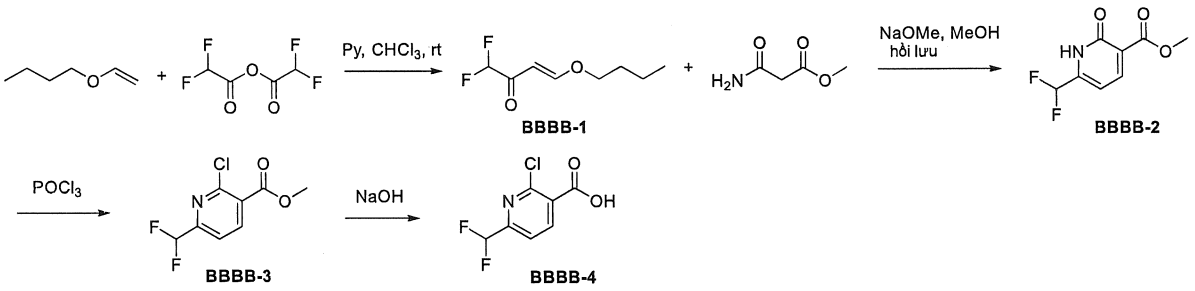
Hợp chất **AAAA-6** được điều chế từ **AAAA-5** trong phương pháp tương tự như bước **10** trên Sơ đồ **A** để tạo ra 19,7 mg (hiệu suất 33%). LCMS [M+1] 430,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 9,68 (br. s., 1 H) 9,56 (br. s., 1 H) 9,07 (s, 1 H) 7,99 (br. s., 1 H) 7,10 (br. s., 1 H) 5,11 - 5,26 (m, 2 H) 4,64 (dd, J=9,05, 4,65 Hz, 1 H) 4,15 (br. s., 2 H) 4,10 (d, J=4,03 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,38 (br. s., 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H)

Hợp chất Ví dụ 192 & 193 được điều chế theo cách tương tự như **hợp chất Ví dụ 191** ngoại trừ rằng natri etoxit trong etanol được sử dụng ở bước **3** của Sơ đồ **AAAA** của ví dụ **192** và natri isopropoxit trong isopropanol được sử dụng ở bước **3** của Sơ đồ **AAAA** ví dụ **193**.

Ví dụ 192		444,05 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-etoxy-4-flo-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 9,50 (br. s., 1 H) 9,40 (br. s., 1 H) 8,99 (br. s., 1 H) 7,93 (br. s., 1 H) 7,04 (br. s., 1 H) 5,19 (q, J=9,17 Hz, 1 H) 5,07 - 5,13 (m, 1 H) 4,63 (dd, J=9,05, 4,52 Hz, 1 H) 4,34 - 4,51 (m, 2 H) 4,15 (br. s., 2 H) 4,09 (d, J=4,16 Hz, 1 H) 3,39 (br. s., 2 H) 2,88 - 3,03 (m, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 1,33 (t, J=6,97 Hz, 3 H)
Ví dụ 193		458,00 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((4-flo-3-isopropoxy-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 9,98 (br. s., 1 H) 9,82 (br. s., 1 H) 9,21 (s, 1 H) 8,10 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 5,18 - 5,30 (m, 2 H) 5,10 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 4,67 (dd, J=9,11, 4,46 Hz, 1 H) 4,13 (d, J=4,52 Hz, 2 H) 4,09 (d, J=4,03 Hz, 1 H) 3,36 (br. s., 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 2,94 (m, 4 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 3 H) 1,29 (d, J = 6,1 Hz, 3 H)

Sơ đồ BBBB - Tổng hợp axit 2-clo-6-(diflometyl)nicotinic (BBBB-4)

Sơ đồ BBBB



Bước 1: Tổng hợp (E)-4-butoxy-1,1-diflobut-3-en-2-on (BBBB-1)

Hợp chất **BBBB-1** được điều chế theo WO20080269059. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 7,86 (d, J=12,47 Hz, 1 H) 5,90 (d, 1 H) 5,77 (t, J = 56 Hz, 1 H) 4,01 (t, J=6,48 Hz, 2 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,41 - 1,48 (m, 2 H) 0,97 (t, J=7,40 Hz, 3 H)

Bước 2: Tổng hợp metyl 6-(diflometyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylat (BBBB-2)

Hợp chất **BBBB-2** được điều chế theo WO20080269059. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 12,18 (br. s., 1 H) 8,20 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 7,05 (br. s., 1 H) 6,86 (t, J = 52 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H)

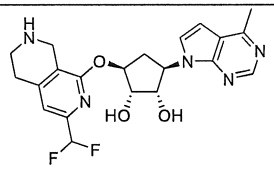
Bước 3: Tổng hợp metyl 2-clo-6-(diflometyl)nicotinat (BBBB-3)

Hỗn hợp chứa **BBBB-2** (3340 mg, 16,44mmol) và phospho oxyclorua (10mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 24 giờ, được làm nguội đến rt, nước đá được bổ sung, được trung hoà bằng KOH rắn. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc ba lần, các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột với 18% EtOAc/heptan để tạo ra 3,27 g (hiệu suất 90%) **BBBB-3** ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) ä ppm 8,31 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,61 (t, J = 56 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H); 19F NMR (376 MHz, CLOFORM-d) ä ppm -116,82 (s, 1 F)

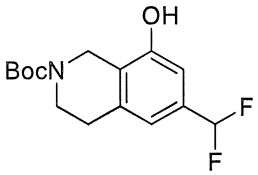
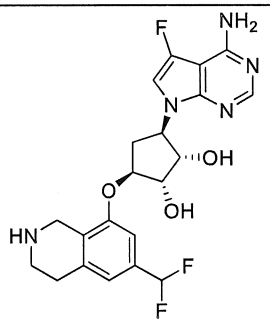
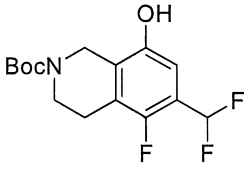
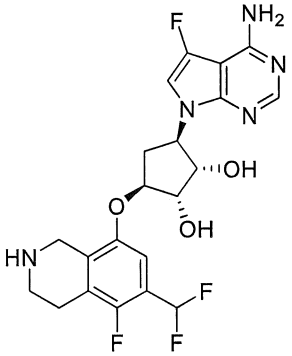
Bước 4: Tổng hợp axit 2-clo-6-(diflometyl)nicotinic (BBBB-4)

Dung dịch chứa **BBBB-3** (1160 mg, 5,235mmol) trong 20mL MeOH được bổ sung natri hydroxit (1050 mg, 26,2mmol , 5,23mL, 5 M), được gia nhiệt ở 65°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách HCl 1N đến độ pH = 4, dung môi được loại bỏ, chất rắn được làm khô trong chân không và được sử dụng cho bước tiếp theo.

Hợp chất Ví dụ 194 được tạo ra theo cách tương tự như **hợp chất Ví dụ 191 (Sơ đồ AAAA)** ngoại trừ rằng **bước 3** được bỏ qua

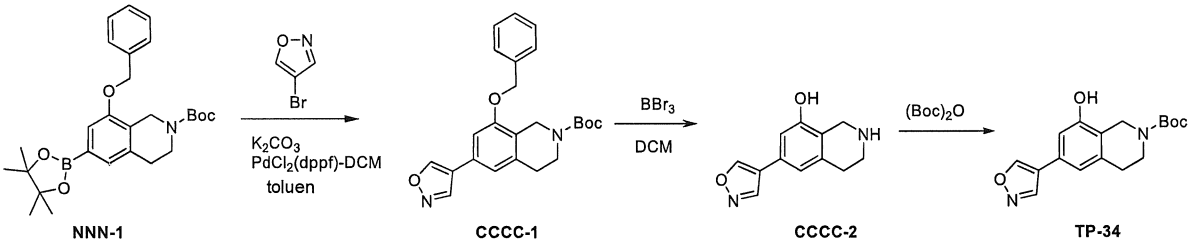
Ví dụ 194		432,05 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-(diflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphtyridin-1-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 10,27 (br. s., 1 H) 10,13 (br. s., 1 H) 9,22 (s, 1 H) 8,12 (d, J=3,67 Hz, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H) 6,84 (t, J = 56 Hz, 1 H) 5,12 - 5,30 (m, 2 H) 4,69 (dd, J=8,93, 4,65 Hz, 1 H) 4,08 - 4,27 (m, 3 H) 3,38 (d, J=9,66 Hz, 2 H) 3,10 (br. s., 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 4 H) 1,92 - 2,10 (m, 1 H)

Hợp chất Ví dụ 195 & 196 được tạo ra theo cách tương tự như **hợp chất Ví dụ 99** trên Sơ đồ **NN** sử dụng tetrahydroisoquinolin thích hợp được bảo vệ NBoc ở bước **2.**

Ví dụ 195 **TP-14** 		450,2 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(diflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (t, J=56,0 Hz, 1H), 5,29 - 5,17 (m, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,56 (dd, J=5,0, 8,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,50 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,13 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,03 (ddd, J=7,2, 9,3, 14,9 Hz, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H)
Ví dụ 196 **ZZZ-13** 		468,1 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(diflometyl)-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, Muối HCl) δ ppm 9,84 (br s, 2H), 8,76 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,02 (m, 2H), 5,07 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 4,47 (dd, J=4,9, 9,4 Hz, 1H), 4,23 (br s, 2H), 3,99 (br d, J=5,0 Hz, 1H), 3,37 (br s, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 1H)

Sơ đồ CCCC - Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(isoxazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-34)

Sơ đồ CCCC



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(isoxazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (CCCC-1)

Dung dịch chứa **NNN-1** (600 mg, 1,29mmol), 4-bromisoxazol (286 mg, 1,93mmol), K_2CO_3 (535 mg, 3,87mmol) và $PdCI_2$(dppf)-DCM (94 mg, 0,129mmol) trong toluen (2,5mL) và nước (1,5mL) được khuấy trong điều kiện khí N_2 ở 75°C trong 16 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến r.t. Nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột với EtOAc/ete dầu mỏ từ 15-85% để tạo ra dầu **CCCC-1** không màu (160 mg, 31%). LCMS [M-tBu+1] 350,9

Bước 2 – Tổng hợp 6-(isoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (CCCC-2)

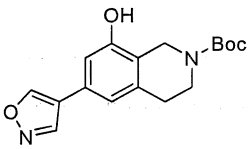
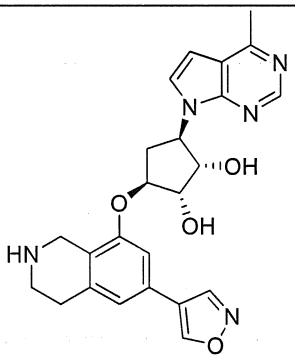
Hợp chất **CCCC-1** (140 mg, 0,344mmol) được hoà tan trong DCM (10mL). Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C trong bể đá. BBr_3 (518 mg, 2,07 mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng chuyển từ huyền phù sang dung dịch màu vàng trong suốt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến 0°C và MeOH (2mL) được bổ sung từng giọt vào phản ứng, tiếp đó là nước (20mL). Dung dịch phản ứng được rửa bằng DCM (10mL x 2). Lớp nước được tách ra và độ pH mà được điều chỉnh đến pH 9, sử dụng $NaHCO_3$ rắn. Dung dịch cuối chứa **CCCC-2** được sử dụng cho bước tiếp theo trực tiếp mà không cần tinh chế thêm (23mL, dung dịch nước thô, >99%).

Tổng hợp tert-butyl 8-hydroxy-6-(isoxazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-34)

MeOH (5mL) và dioxan (5mL) được bổ sung vào dung dịch **CCCC-2** (23mL dung dịch nước), sau đó Boc_2O (83 mg, 0,38mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, dung

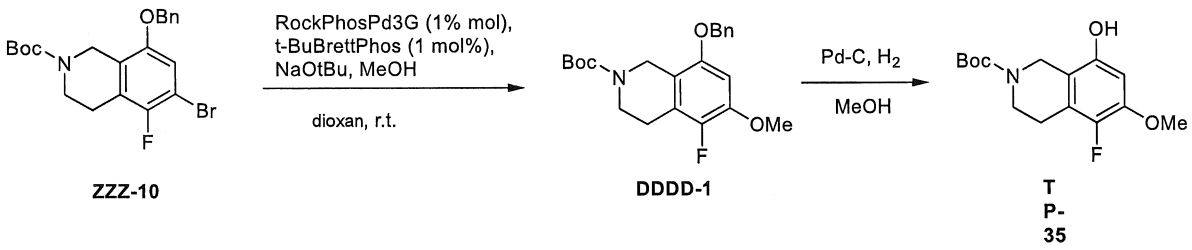
dịch được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH~3 bằng cách bổ sung nước HCl 1N. Dung dịch được tách ra, sau đó lớp nước được chiết bằng DCM (10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch bão hoà NaCl (20,0mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-50%, để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng **TP-34** (84 mg, hiệu suất 77% qua 2 bước). MS [M-Boc+1] 217,1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,83 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

Hợp chất Ví dụ 197 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học được mô tả trên Sơ đồ **CC** và dùng hợp chất **TP-34.**

Ví dụ 197 **TP-34** 		448,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(isoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,80 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 5,35 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,69 - 4,65 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 3H), 3,50 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H)

Sơ đồ DDDD - Tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-6-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-35)

Sơ đồ DDDD



ZZZ-10 DDDD-1 TP-35

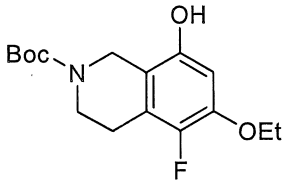
Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-5-flo-6-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (DDDD-1)

Lọ A được nạp t-BuBrettPhos (49 mg, 0,10mmol), NaOtBu (67,8 mg, 0,706mmol) và **ZZZ-10** (220 mg, 0,504mmol) trong dioxan (3mL). Lọ này được khử khí N_2 ba lần. Sau đó, MeOH (81 mg, 2,52mmol) được bổ sung vào lọ A này. Lọ B được nạp RockPhosPd3G (85 mg, 0,10mmol) và được khử khí N_2 ba lần, tiếp đó là bổ sung dioxan (2mL) và được khuấy trong 1 phút. Chất tiền xúc tác từ Lọ B được chuyển vào Lọ A và dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. EtOAc (10mL) được bổ sung vào dung dịch loãng và được rửa bằng nước (5mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng EtOAc/ete dầu mỏ nằm trong khoảng từ 0-15% để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu **DDDD-1** (110 mg, 56%). LCMS [M-Boc+1] 287,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 - 7,27 (m, 5H), 6,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

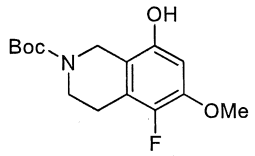
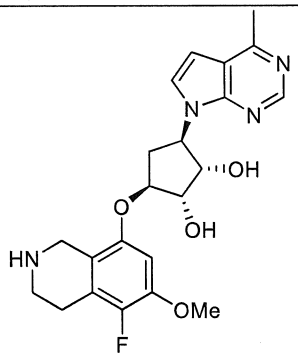
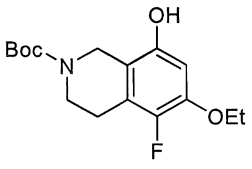
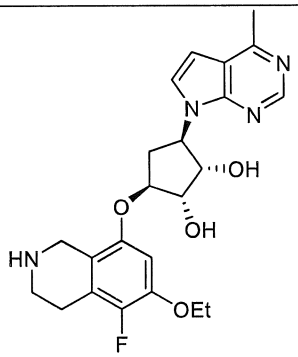
Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-6-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-35)

Hợp chất **DDDD-1** (110 mg, 0,28mmol) được hoà tan trong MeOH (3mL) và EtOAc (1mL) tiếp đó là bổ sung Pd/C (15 mg, 0,142mmol). Dung dịch được khử khí H_2 bốn lần và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong bình cầu H_2. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (5mL), được lọc, và được cô để tạo ra **TP-35** ở dạng chất rắn màu trắng (70 mg, 83%). LCMS [M-tBu+1] 242,1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,58 (s, 1H), 6,46 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

Hợp chất TP-36 được điều chế bằng sử dụng quy trình hóa học tương tự như **Sơ đồ DDDD** sử dụng EtOH ở bước **1**

TP-36 	256 [M-tBu+1]	tert-butyl 6-etoxy-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,52 (s, 1H), 6,44 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,99 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 2,64 (br t, J=6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (t, J=6,9 Hz, 3H)

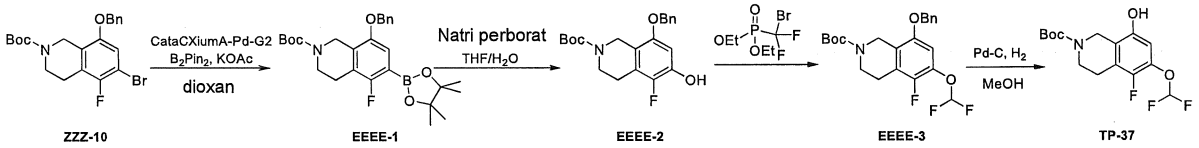
Hợp chất Ví dụ 198 & 199 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và lần lượt dùng các hợp chất **TP-35 & TP-36.**

Ví dụ 198 **TP-35** 		428,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, Muối HCl) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,09 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 5,40 (q, J=9,3 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,81 -4,66 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 1H)
Ví dụ 199 **TP-36** 		443,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-etoxy-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,82 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,08 (d, J=3,8 Hz, 1H),

			6,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 3H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,45 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,0 Hz, 3H)

Sơ đồ EEEE - Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometoxy)-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-37)

Sơ đồ EEEE



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-5-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (EEEE-1)

Dung dịch chứa **ZZZ-10** (500 mg, 1,15mmol) trong dioxan (29mL) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,46 g, 5,73mmol). Dung dịch được loại khí bằng N_2 trong 10 phút và cataCXium® A-Pd-G2 (76,6 mg, 0,12mmol) và KOAc (337 mg, 1,79mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong điều kiện khí N_2. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và phản ứng được chiết bằng EtOAc (10mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 0-20% để tạo ra **EEEE-1** (78%, 443 mg) ở dạng chất rắn màu xám. LCMS [M-Boc+1] 384,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,52 - 7,32 (m, 5H), 7,05 (d, J=4,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,47 (br s, 2H), 3,57 (br t, J=5,8 Hz, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30 (s, 12H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-5-flo-6-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (EEEE-2)

Dung dịch chứa **EEEE-1** (430 mg, 0,89mmol) trong THF (4mL) và nước (4mL) được bổ sung một phần natri perborat (306 mg, 3,74mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong điều

kiện N_2. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và nước (5mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 0-20% để tạo ra **EEEE-2** (150 mg, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+Na] 396.

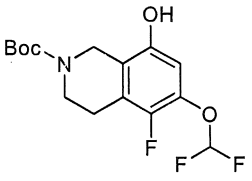
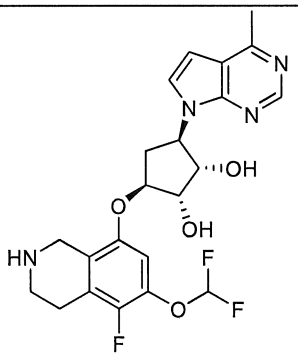
Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-6-(diflometoxy)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (EEEE-3)

KOH (165 mg, 2,95 mol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp chứa axetonitril (1mL) và nước (1mL) và được làm nguội đến -20°C. Hợp chất **EEEE-2** (110 mg, 0,295mmol) được bổ sung từng phần, tiếp đó là dietyl (brom-diflometyl)phosphonat (157 mg, 0,59mmol) trong 15 phút. Hỗn hợp này được làm ấm đến 25°C trong 2 ngày. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được chiết bằng EtOAc (10mL x 3). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 0-10%, để tạo ra **EEEE-3** (100 mg, 80%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 324.

Bước 4 - Tổng hợp tert-butyl 6-(diflometoxy)-5-flo-8-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-37)

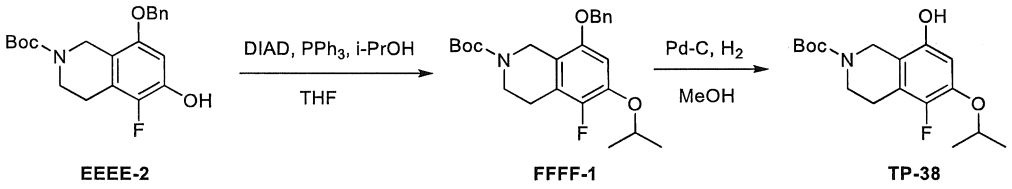
Dung dịch chứa **EEEE-3** (100 mg, 0,23mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung Pd/C (25 mg, 0,024mmol). Hỗn hợp này được loại khí và được sục khí H_2 ba lần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (28°C) trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (20mL) và được lọc và được cô để tạo ra **TP-37** ở dạng chất rắn màu trắng (75 mg, 95%). LCMS [M-tBu+1] 278,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,99 (bs, 1H), 7,31 (t, J=74 Hz, 1H), 6,62 (d, J=8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,55 (t, J=8 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)

Hợp chất Ví dụ 200 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và dùng hợp chất **TP-37.**

Ví dụ 200 **TP-37** 		465,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(diflometoxy)-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,82 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,58 (m, 2H), 5,32 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 3H), 3,49 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,96 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 1H)

Sơ đồ FFFF - Tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-6-isopropoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-38)

Sơ đồ FFFF



Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 8-(benzyloxy)-5-flo-6-isopropoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (FFFF-1)

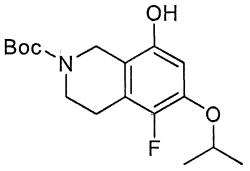
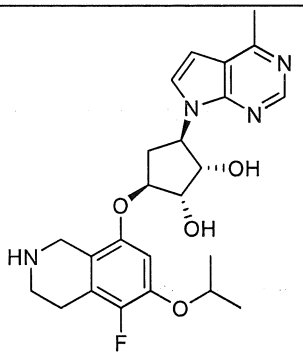
Dung dịch chứa **EEEE-2** (170 mg, 0,455mmol) trong THF (3mL) được làm lạnh bằng bể đá và PPh_3 (478 mg, 1,82mmol) được bổ sung trong điều kiện N_2. DIAD (368 mg, 1,82mmol) được bổ sung từng giọt và phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút trong đó hỗn hợp này chuyển thành huyền phù màu trắng. Sau đó, iPrOH (82,1 mg, 1,37mmol) được bổ sung một phần vào dung dịch phản ứng và được khuấy ở 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và H_2O (100mL). Hỗn hợp này được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng

nước muối (50mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 0-20% để tạo ra **FFFF-1** (160 mg, 85%) ở dạng dầu không màu. LCMS [M-tBu+1] 270,1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 - 7,29 (m, 5H), 6,78 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,65 - 4,53 (m, 1H), 4,38 (br d, J=2,8 Hz, 2H), 3,54 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (d, J=6,0 Hz, 6H)

Bước 2 - Tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-6-isopropoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-38)

Dung dịch chứa **FFFF-1** (160 mg, 0,385mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung Pd/C (41 mg, 0,039mmol). Hỗn hợp này được loại khí và được sục khí H_2 ba lần bằng cách sử dụng bình cầu H_2, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng (28°C) trong 16 giờ trong bình cầu H_2. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (20,0mL) được lọc và được cô để tạo ra **TP-38** ở dạng chất rắn màu vàng (118 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,50 (br d, J=2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,41 (td, J=6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,52 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,64 (br t, J=5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (d, J=6,0 Hz, 6H)

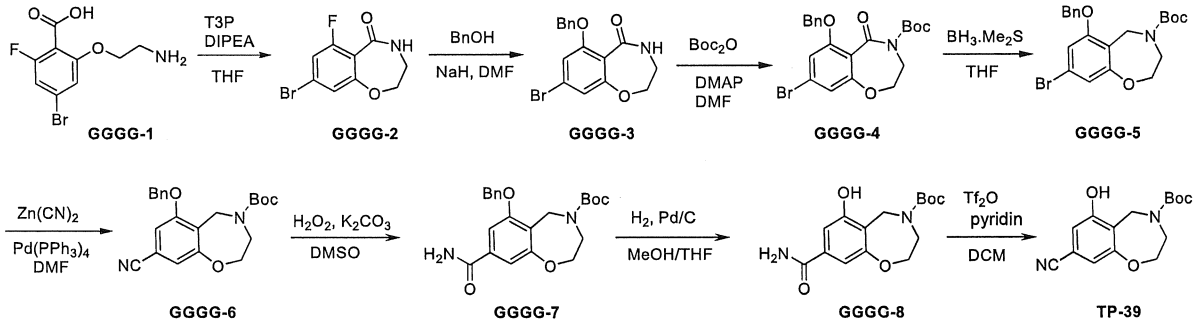
Hợp chất Ví dụ 201 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và dùng hợp chất **TP-38.**

Ví dụ 201 **TP-38** 		456,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-6-isopropoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,88 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,37 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 3H), 3,52 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,14 -

			3,01 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,25 (ddd, J=4,0, 9,4, 13,9 Hz, 1H), 1,37-1,30 (m, 6H)

Sơ đồ GGGG - Tổng hợp tert-butyl 8-xyano-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-39)

Sơ đồ GGGG



Bước 1 – Tổng hợp 8-bromo-6-flo-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (GGGG-2)

Huyền phù chứa **GGGG-1** (13,8 g, 43,87mmol, được điều chế bằng cách sử dụng patent viện dẫn US2015/64196) trong THF khô (400mL) được bổ sung DIPEA (28,3 g, 219mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 41,9 g, 65,8mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 h, sau đó ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong 6 h. Hỗn hợp này được rót vào nước (400mL) và được chiết bằng EtOAc (400mL x 2). Phần chiết được rửa bằng nước muối (300mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để tạo ra **GGGG-2** (9500 mg, 83%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS [M+1] 261,6; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (br s, 1H), 7,44 (dd, J=1,8, 9,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,22 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,27 (q, J=5,6 Hz, 2H)

Bước 2 – Tổng hợp 6-(benzyloxy)-8-bromo-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (GGGG-3)

Huyền phù chứa 60% NaH (6 g, 150mmol) trong DMF khô (140mL) được bổ sung dung dịch chứa **GGGG-2** (6,5 g, 25mmol) và BnOH (5,41 g, 50mmol) trong DMF khô (70mL) ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong điều kiện N_2, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong điều kiện N_2 trong 16 h. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (400mL) trong đó chất rắn được tạo ra. Hỗn hợp này được lọc. Chất rắn được rửa bằng

nước và được làm khô trong chân không để thu được **GGGG-3** (9500 mg, >99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 347,7; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (br t, J=5,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,93 (d, J=1,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,12 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,18 (q, J=5,6 Hz, 2H).

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-bromo-5-oxo-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (GGGG-4)

Dung dịch chứa **GGGG-3** (7,3 g, 21mmol) trong DMF (150mL) được bổ sung Boc_2O (6,86 g, 31,43mmol), DIPEA (8,13 g, 62,9mmol) và DMAP (256 mg, 2,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong 2h. Hỗn hợp này được rót vào nước. Phần rắn được thu lại bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn được hoà tan trong EtOAc/THF (50mL/ 50mL) và được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được dạng thô **GGGG-4** (10 g, >99%) ở dạng gôm màu vàng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-bromo-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (GGGG-5)

Dung dịch chứa **GGGG-4** (10 g, 21mmol) trong THF (150mL) được bổ sung $BH_3.Me_2S$ (8,39mL, 83,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong điều kiện N_2 trong 16 h, sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phản ứng được dừng lại từ từ bằng MeOH (70mL). Sau đó, hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 h và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (cột silic oxit 120 g, EtOAc trong ete dầu mỏ nằm trong khoảng từ 0% đến 50%) để thu được **GGGG-5** (3130 mg, 34%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+23] 456; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52 - 7,31 (m, 5H), 6,84 (bs, 1H), 6,82 (bs, 1H), 5,06 (br s, 2H), 4,64 (br s, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 1,29 (br s, 9H)

Bước 5 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-xyano-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (GGGG-6)

Hợp chất **GGGG-5** (680 mg, 1,57mmol), $Zn(CN)_2$ (368 mg, 3,13mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (181 mg, 0,157mmol) trong DMF (10mL) được phun vảy bằng N_2 trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 3 h. Hỗn hợp này được làm lạnh, được lọc, và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng EtOAc trong

ete dầu mỏ từ 0 đến 50% để thu được **GGGG-6** (520 mg, 87%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 280,9.

Bước 6 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-carbamoyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (GGGG-7)

Dung dịch chứa **GGGG-6** (520 mg, 1,37mmol) và K_2CO_3 (189 mg, 1,37mmol) trong DMSO (5mL) được bổ sung từ từ 30% H_2O_2 (465 mg, 4,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng 25°C. Lưu ý: khí xuất hiện và tỏa nhiệt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10mL) và được lọc. Chất rắn được rửa bằng nước. Chất rắn được tạo huyền phù trong MeOH (30mL) và được cô trong chân không để thu được **GGGG-7** (520 mg, 96%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+Na] 421.

Bước 7 - Tổng hợp tert-butyl 8-carbamoyl-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (GGGG-8)

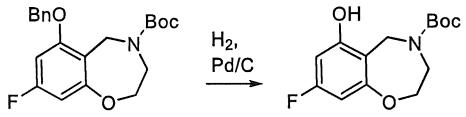
Hỗn hợp chứa **GGGG-7** (520 mg, 1,31mmol) và Pd/C (125 mg) trong MeOH/THF (15mL/15mL) được loại khí bằng H_2 bốn lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong bình cầu H_2 trong 16 h. Hỗn hợp này được lọc và được cô trong chân không để thu được **GGGG-8** (400 mg, 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 9,85 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (br s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,68 (br s, 2H), 1,42 - 1,13 (m, 9H)

Bước 8 – Tổng hợp tert-butyl 8-xyano-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-39)

Huyền phù chứa **GGGG-8** (100 mg, 0,324 mol) và pyridin (128 mg, 1,62 mol) trong DCM khan (2mL) được bổ sung Tf_2O (275 mg, 0,973 mol) ở 0°C và được khuấy trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 16 h. Hỗn hợp này được cô trong chân không đến khô. Phần lắng cặn được hoà tan trong MeOH (3mL), tiếp đó là K_2CO_3 (300 mg). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong 16 h. Phản ứng được lọc và được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/EtOAc 1:1) để thu được **TP-39** (55 mg, 58%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 190,8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 10,47 (br s, 1H), 6,83 (br s, 2H), 4,70 - 4,51 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,69 (br s, 2H), 1,46 - 1,21 (m, 9H)

Sơ đồ HHHH - Tổng hợp tert-butyl 8-flo-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP -40)

Sơ đồ HHHH

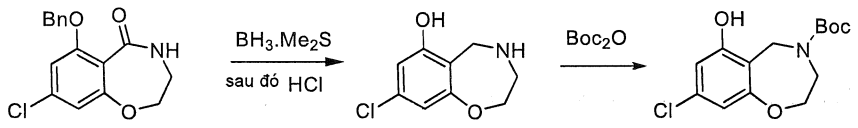


HHHH-1 TP-40

Dung dịch chứa **HHHH-1** (được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như **bước 1-4** trên Sơ đồ **GGGG** sử dụng 2-(2-aminoetoxy)-4,6-difloaxit benzoic, 1980 mg, 5,302mmol) trong MeOH (74mL) được bổ sung 10% wet Pd/C (590 mg) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong bình cầu H_2 trong 1,2 giờ. Phản ứng được lọc và được cô để tạo ra **TP-40** (1420 mg, 95%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 184,8 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,rotame) δ ppm 10,60 - 9,69 (bs, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 6,26 - 6,12 (m, 1H), 4,63 - 4,39 (m, 2H), 4,23 - 4,01 (m, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 1,46 - 1,20 (m, 9H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, Variable temp 80 °C) δ ppm 6,33 (br d, J=10,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,3, 10,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,69 (br t, J=4,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H)

Sơ đồ IIII - Tổng hợp tert-butyl 8-clo-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-41)

Sơ đồ IIII



IIII-1 IIII-2 TP-41

Bước 1 – Tổng hợp 8-clo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-ol (IIII-2)

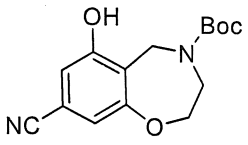
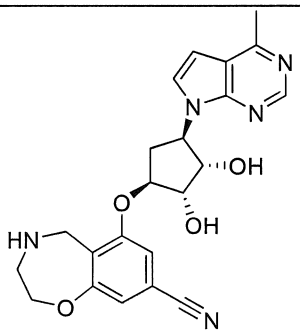
Dung dịch chứa **IIII-1** (được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như **bước 1-3** trên Sơ đồ **GGGG** sử dụng axit 2-(2-aminoetoxy)-4-clo-6-flobenzoic, 1000 mg, 3,292mmol) trong THF khô (11mL) được bổ sung $BH_3.Me_2S$ (2,63mL, 26,3mmol) ở nhiệt độ trong phòng 25°C trong điều kiện N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến rt (25°C) và được làm nguội bằng MeOH (3mL).Hỗn hợp này được cô ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô

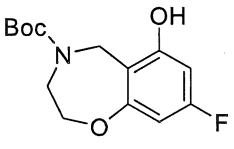
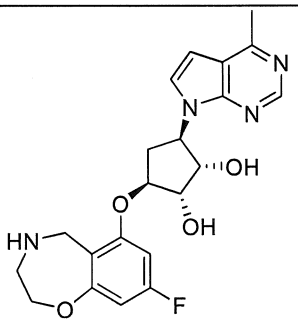
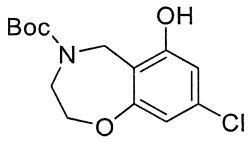
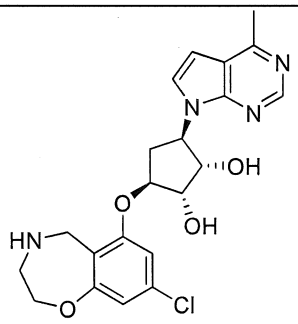
được hoà tan trong HCl đậm đặc (13,7mL) và được gia nhiệt ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được **IIII-2** (860 mg, >99%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M+1] 199,7

Bước 2 - Tổng hợp tert-butyl 8-clo-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-41)

Dung dịch chứa **IIII-2** (1171 mg, 3,3mmol) trong MeOH (21mL) được bổ sung TEA (3,58mL, 25,6mmol) và Boc_2O (1,32 g, 6,02mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không đến sản phẩm thô (1032 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký tích hợp nhanh (EtOAc/ Ete dầu mỏ=0~50%) để thu được **TP-41** (520 mg, 30%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-tBu+1] 243,6; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 10,13 (s, 1H), 6,61 - 6,57 (m, 1H), 6,45 (bs, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 2H), 4,25 - 4,05 (m, 2H), 3,66 (br s, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 9H)

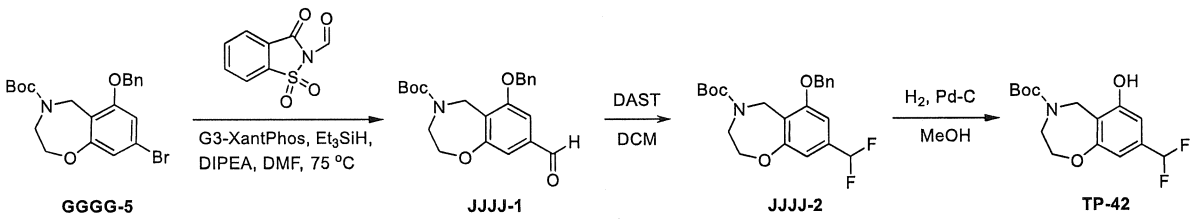
Hợp chất Ví dụ 202-204 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và lần lượt dùng các hợp chất **TP-39, TP-40 & TP-41**

Ví dụ 202 **TP-39** 		422,2 [M+1]	6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentyl)oxy)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-8-carbonitril ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,86 (s, 1H), 7,85 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,35 (q, J=9,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,80 (m, 2H), 4,60 (q, J=14,8 Hz, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 3H), 3,66 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H)

Ví dụ 203 **TP-40** 		414,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-flo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, Muối HCl) δ ppm = 9,07 (s, 1H), 8,12 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=2,5, 10,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=2,4, 9,4 Hz, 1H), 5,40 (q, J=9,3 Hz, 1H), 4,77 (dd, J=5,0, 9,3 Hz, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,34 (tdt, J=4,5, 9,3, 13,6 Hz, 2H), 4,25 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,65 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,36 (ddd, J=4,4, 9,7, 14,3 Hz, 1H)
Ví dụ 204 **TP-41** 		431,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-clo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,59 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,24 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 2H), 4,21 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 4H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,00 (ddd, J=7,5, 9,2, 14,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,29 - 2,15 (m, 1H)

Sơ đồ JJJJ - Tổng hợp tert-butyl 8-(diflometyl)-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-42)

Sơ đồ JJJJ



GGGG-5 JJJJ-1 JJJJ-2 TP-42

Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-formyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (JJJJ-1)

Tài liệu viện dẫn Manabe, K. et al. *Org. Lett.*, **2013**, 5370-5373. Lọ phản ứng được bổ sung dung dịch chứa **GGGG-5** (1,64 g, 3,62mmol) trong DMF khan (18mL) và N-formylsacarin (1200 mg, 5,66mmol), G3 Xantphos (107 mg, 0,113mmol) và DIPEA (634 mg, 4,91mmol). Hỗn hợp này được phun vảy bằng N_2 trong 4 phút. Dung dịch nêu trên được bổ sung Et_3SiH (571 mg, 4,91mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được phun vảy bằng N_2 trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt ở 75°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (30mL x 3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế qua cột nhanh (20 g, gel, EtOAc: ete dầu mỏ 1%-14%) để thu được **JJJJ-1** (730 mg, 53%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotame) δ ppm 9,87 (br s, 1H), 7,59 - 7,30 (m, 5H), 7,21 (bs, 1H), 7,14 (bs, 1H), 5,16 (br s, 2H), 4,75 (br s, 2H), 4,24 - 4,17, (m, 2H), 3,85 (br s, 2H), 1,54 - 1,13 (m, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-(diflometyl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (JJJJ-2)

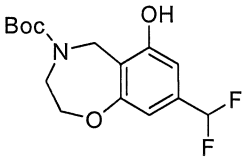
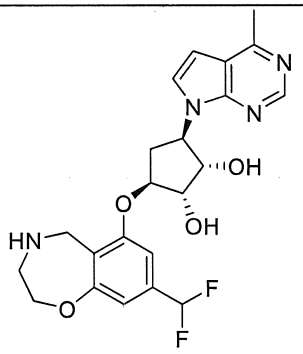
Dung dịch chứa **JJJJ-1** (930 mg, 2,43mmol) trong DCM khan (49mL) được bổ sung DAST (3,91 g, 24,3mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (32 °C) và được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng trong DCM (50mL) và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ và được khuấy cho đến khi CO_2 ngừng bay hơi. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối,

được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế qua cột nhanh (EtOAc: ete dầu mỏ 1%-15%) để thu được **JJJJ-2** (530 mg, 54%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotame) δ ppm 7,58 - 7,29 (m, 5H), 6,82 (bs, 1H), 6,79 (bs, 1H), 6,54 (t, J = 54 Hz, 1H), 5,12 (br s, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,83 (br s, 2H), 1,54 - 1,13 (m, 9H)

Bước 3 – Tổng hợp tert-butyl 8-(diflometyl)-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-42)

Dung dịch chứa **JJJJ-2** (530 mg, 1,31mmol) trong MeOH (13mL) được bổ sung Pd/C (139 mg, 0,0163mmol). Hỗn hợp này được loại khí và được sục khí H_2 ba lần, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (35°C) trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit và được cô. Phần lắng cặn được đông khô nhanh để loại bỏ dung môi dư để tạo ra **TP-42** (360 mg, 87%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-tBu+1] 259,7; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 10,21 - 9,89 (m, 1H), 7,02 - 6,47 (m, 3H), 4,65 - 4,49 (m, 2H), 4,22 - 4,04 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 1,46 - 1,11 (m, 9H)

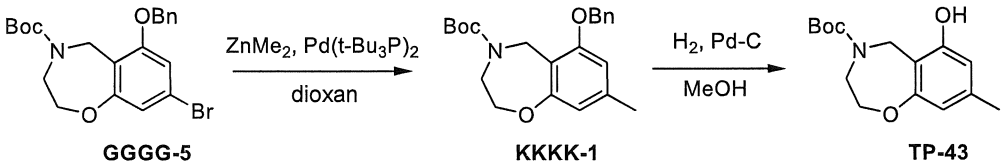
Hợp chất Ví dụ 205 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và dùng hợp chất **TP-42.**

Ví dụ 205 **TP-42** 		447,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-(diflometyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,89 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (t, J=55,8 Hz, 1H), 5,37 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 1H), 4,60 (dd, J=13,4, 30,7 Hz, 2H), 4,45 - 4,24 (m, 3H), 3,67 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m,

			1H), 2,90 (s, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 1H)

Sơ đồ KKKK - Tổng hợp tert-butyl 6-hydroxy-8-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-43)

Sơ đồ KKKK



GGGG-5 KKKK-1 TP-43

Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (KKKK-1)

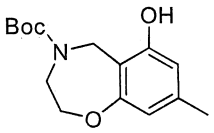
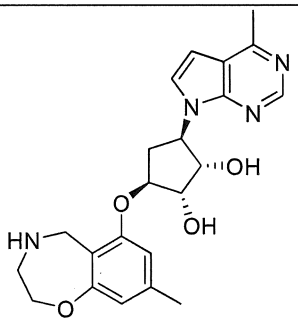
Dung dịch chứa **GGGG-5** (200 mg, 0,46mmol) trong dioxan (9,21mL) được loại khí bằng N_2 trong 5 phút. Sau đó, bis(tri-tert-butylphosphin)Pd(0) (23,5 mg, 0,05mmol) và $(Me)_2Zn$ (0,921mL, 0,92mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào EtOAc và 1N HCl (20mL:20mL). Hỗn hợp này được tách ra và lớp nước được rửa bằng EtOAc (20mL x 2). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-25%, để thu được **KKKK-1** (160 mg, 94%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+Na] 392,1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 7,57 - 7,30 (m, 5H), 6,62 (bs, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,09 (bs, 2H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,68 (br s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,42 - 1,15 (m, 9H)

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl 6-hydroxy-8-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-43)

Hợp chất **KKKK-1** (160 mg, 0,433mmol) được hoà tan trong MeOH (8,00mL). Sau đó Pd/C được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó được loại khí bằng H_2 bốn lần và được khuấy ở 30°C trong điều kiện H_2 (bình cầu) trong 16 giờ. DCM (20mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng loãng, sau đó được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-25%, để tạo ra **TP-43** (100 mg, 83%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 179,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 9,41 (s, 1H), 6,37-

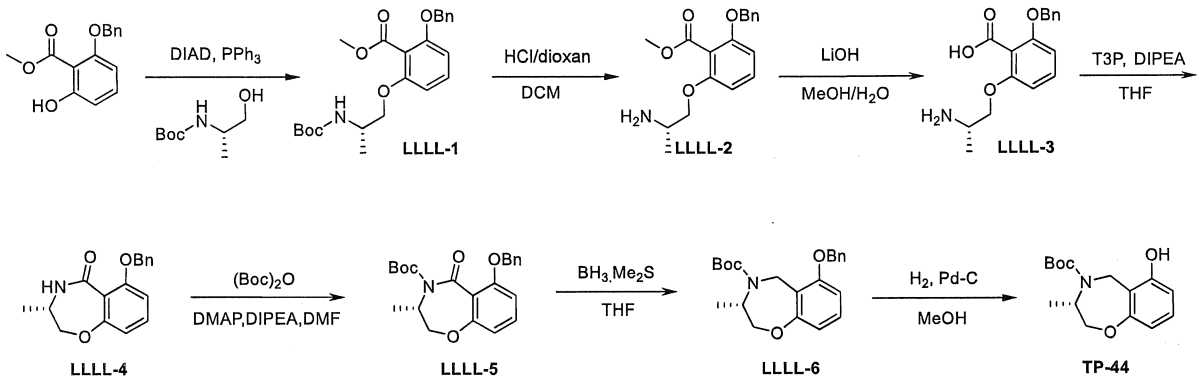
6,35 (m, 1H), 6,22-6,20 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 2H), 4,13 - 3,95 (m, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,41 - 1,27 (m, 9H)

Hợp chất Ví dụ 206 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và dùng hợp chất **TP-43**

Ví dụ 206 **TP-43** 		411,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,89 (s, 1H), 7,87 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,38 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 2H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 4,40 - 4,22 (m, 3H), 3,63 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,09 (ddd, J=7,3, 9,3, 14,7 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H)

Sơ đồ LLLL - Tổng hợp tert-butyl (S)-6-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-44)

Sơ đồ LLLL



Bước 1 – Tổng hợp metyl (S)-2-(benzyloxy)-6-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propoxy)benzoat (LLLL-1)

Dung dịch chứa metyl 2-(benzyloxy)-6-hydroxybenzoat (2,80 mg, 10,8mmol) trong THF (40,0mL) được bổ sung vào PPh_3 (7,11 g, 27,1mmol) trong bể đá trong điều kiện N_2. DIAD (5,48 g, 27,1mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp nêu trên, sau đó khuấy ở 25°C trong 40 phút. Sau đó, tert-butyl (S)-(1-hydroxypropan-2-yl)carbamat (5,70 g, 32,5mmol) trong THF khô (20,0mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 28°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và H_2O (100mL). Hỗn hợp này được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng ISCO (120 g silicagel, ete dầu mỏ:EtOAc=4:1) để tạo ra **LLLL-1** (3,50 g, 78%) ở dạng gôm không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 5H), 1,43 - 1,34 (m, 9H), 1,08 (d, J=6,5 Hz, 3H)

Bước 2 – Tổng hợp metyl (S)-2-(2-aminopropoxy)-6-(benzyloxy)benzoat (LLLL-2)

Dung dịch chứa **LLLL-1** (4,30 g, 10,3mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung HCl(g)/dioxan (~4N, 20mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra **LLLL-2** ở dạng muối HCl (4,00 g, >99%) ở dạng chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3 – Tổng hợp axit (S)-2-(2-aminopropoxy)-6-(benzyloxy)benzoic (LLLL-3)

Huyền phù chứa **LLLL-2** (4,0 g, 3,17mmol) trong MeOH (60mL) và nước (12mL) được bổ sung $LiOH.H_2O$ (3,46 g, 82,4mmol) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy 75°C trong 15 giờ. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến độ pH~3 bằng dung dịch 1N. Dung dịch được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô **LLLL-3** (3,10 g, >99%) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng cho bước tiếp theo trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 – Tổng hợp (S)-6-(benzyloxy)-3-metyl-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (LLLL-4)

Huyền phù chứa **LLLL-3** (4,00 g, 5,77mmol) trong THF khô (60mL) được bổ sung DIPEA (3,73 g, 28,9mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 7,35 g, 11,5mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Phản ứng không xảy ra hoàn toàn và DIPEA (3,73 g, 28,9mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 7,35 g, 11,5mmol) được bổ sung và

được khuấy trong 16 giờ nữa. EtOAc (40,0mL) được bổ sung vào dung dịch loãng. Dung dịch được rửa bằng HCl 1N (30mL), dung dịch nước bão hoà $NaHCO_3$ (30mL) và nước muối (30mL). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc nằm trong khoảng từ 0-50% để tạo ra sản phẩm mong muốn **LLLL-4** (900 mg, 55%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1] 283,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,09 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 4H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,68 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (dd, J=4,3, 10,3 Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,5 Hz, 3H)

Bước 5 – Tổng hợp tert-butyl (S)-6-(benzyloxy)-3-metyl-5-oxo-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (LLLL-5)

Dung dịch chứa **LLLL-4** (900 mg, 3,18mmol) trong DMF (20,0mL) được bổ sung vào DIPEA (1,23 g, 9,53mmol) và DMAP (38,8 mg, 0,318mmol) ở 25°C. Boc_2O (1,04 mg, 4,76mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước đá (20mL) và được chiết bằng EtOAc (20mL X 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL X 5), được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc, được cô trong chân không để thu được dạng thô mà được tinh chế bằng ISCO (4 g silicagel, EtOAc:ete dầu mỏ=18%-20%) để tạo ra **LLLL-5** (720 mg, 59%) ở dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS [M-Boc+1] 238,9

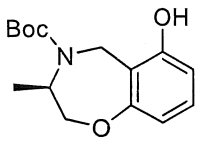
Bước 6 - Tổng hợp tert-butyl (S)-6-(benzyloxy)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (LLLL-6)

Dung dịch chứa **LLLL-5** (720 mg, 1,88mmol) trong THF (20mL) được bổ sung $BH_3.Me_2S$ (10 M, 0,751mL, 7,51mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 74°C trong điều kiện N_2 trong 2 giờ. Phản ứng được dừng lại từ từ bằng MeOH (5mL) và được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký tích hợp nhanh (cột silic oxit 40g, EtOAc trong ete dầu mỏ từ 9-10% để thu được **LLLL-6** (530 mg, 76,4%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M-Boc+1] 270,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 7,54 - 7,32 (m, 5H), 7,06 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J=0,8, 8,3 Hz, 1H), 5,35 - 4,97 (m, 3H), 4,54 - 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,02 (m, 3H), 1,39-1,22 (m, 9H), 1,06 (m, 3H)

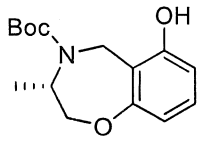
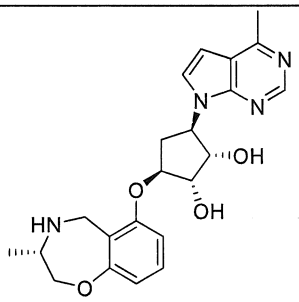
Bước 7 - Tổng hợp tert-butyl (S)-6-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-44)

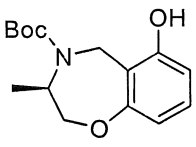
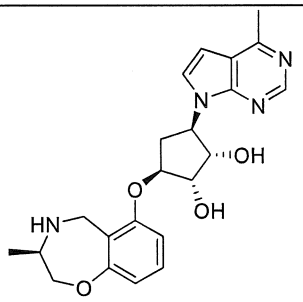
Dung dịch chứa **LLLL-6** (530 mg, 1,43mmol) trong MeOH (10,0mL) được bổ sung 10% Pd/C ẩm (100 mg). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 30°C trong bình cầu H_2 trong 16 h. Sau đó hỗn hợp này được lọc qua xelit, được rửa bằng MeOH, và được cô để tạo ra **TP-44** (360 mg, 90%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotame) δ ppm 9,61 - 9,49 (m, 1H), 6,87 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, J=1,0, 8,0 Hz, 1H), 5,23 - 4,94 (m, 1H), 4,54 - 4,28 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 1,39-1,25 (m, 9H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3H)

Hợp chất **TP-45** được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như **Sơ đồ LLLL** bằng cách sử dụng tert-butyl (R)-(1-hydroxypropan-2-yl)carbamat ở bước 1

TP-45 	179,9 [M-Boc+1]	tert-butyl (R)-6-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotame) δ ppm 8,15 - 7,57 (m, 1H), 6,81 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 6,43 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 6,39 - 6,20 (m, 1H), 4,96 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,31 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,87 (br dd, J=3,8, 12,5 Hz, 1H), 1,53 - 1,35 (m, 9H), 1,32 (br d, J=6,8 Hz, 3H)

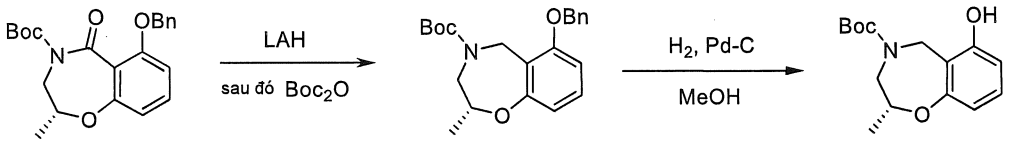
Hợp chất Ví dụ 207 & 208 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và lần lượt dùng các hợp chất **TP-44 & TP-45**

Ví dụ 207 **TP-44** 		410,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-3-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,67 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,83 - 6,69 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,32 (d, J=4,0 Hz, 1H), 5,19 -

			5,07 (m, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,35 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=2,4, 11,8 Hz, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,59 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,15 (br d, J=6,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,5 Hz, 3H)
Ví dụ 208 **TP-45** 		411,2 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-3-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,81 (s, 1H), 7,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,31 (q, J=8,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 3H), 4,42 (dd, J=2,5, 13,3 Hz, 1H), 4,34 (dd, J=1,4, 4,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J=14,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,72 (m, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Hz, 3H)

Sơ đồ MMMM - Tổng hợp tert-butyl (R)-6-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-46)

Sơ đồ MMMM



MMMM-1 MMMM-2 TP-46

Bước 1 – Tổng hợp tert-butyl (R)-6-(benzyloxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (MMMM-1)

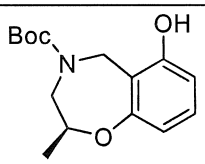
Hợp chất **MMMM-1** (được điều chế trong phương pháp tương tự như bước 1-5 trên Sơ đồ **LLLL** sử dụng tert-butyl (R)-(2-hydroxypropyl)carbamat), 500 mg, (1,5mmol) trong THF khô (10,0mL) được bổ sung LAH (233 mg, 6,14mmol) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 75°C trong 2 h. Phản ứng được làm lạnh đến r.t., trong đó nước (2,0mL) được bổ sung vào phản ứng, tiếp đó là Boc_2O (670 mg, 3,07mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 h ở nhiệt độ trong phòng, sau đó nước được bổ sung và phản ứng được chiết bằng EtOAc (10mL x3), được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng ISCO (20 g, silicagel, EtOAc/ete dầu mỏ=15%) để tạo ra **MMMM-2** (520 mg, 92%) ở dạng gôm không màu. LCMS [M-Boc+1] 269,9

Bước 2 – Tổng hợp tert-butyl (R)-6-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat (TP-46)

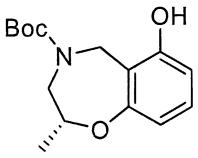
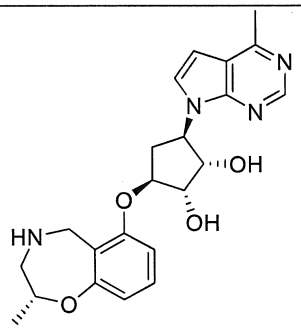
Hợp chất **MMMM-2** (520 mg, 1,3mmol) được hòa tan trong MeOH (10mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, 0,940mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong điều kiện H_2 trong 2 h. Sau đó hỗn hợp này được lọc qua xelit, được rửa bằng MeOH, và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng ISCO (20 g, silicagel, EtOAc/ete dầu mỏ=25%) để thu được **TP-46** (234 mg, 67%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-Boc+1] 179,7; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,06 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,67 - 6,55 (m, 1H), 4,64 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,90 (br d, J=14,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,29 (dd, J=8,9, 14,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,5 Hz, 3H)

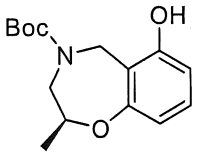
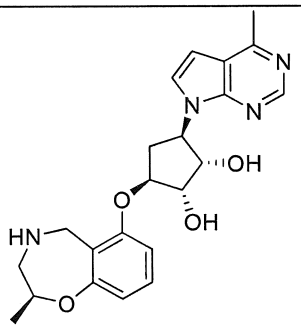
Hợp chất **TP-47** được điều chế trong phương pháp tương tự như **Sơ đồ MMMM** sử dụng tert-butyl (S)-(2-hydroxypropyl)carbamat

TP-47	179,8 [M-Boc+1]	tert-butyl (S)-6-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxylat

		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,05 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 4,63 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,89 (br d, J=14,6 Hz, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,29 (dd, J=8,8, 14,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,5 Hz, 3H)

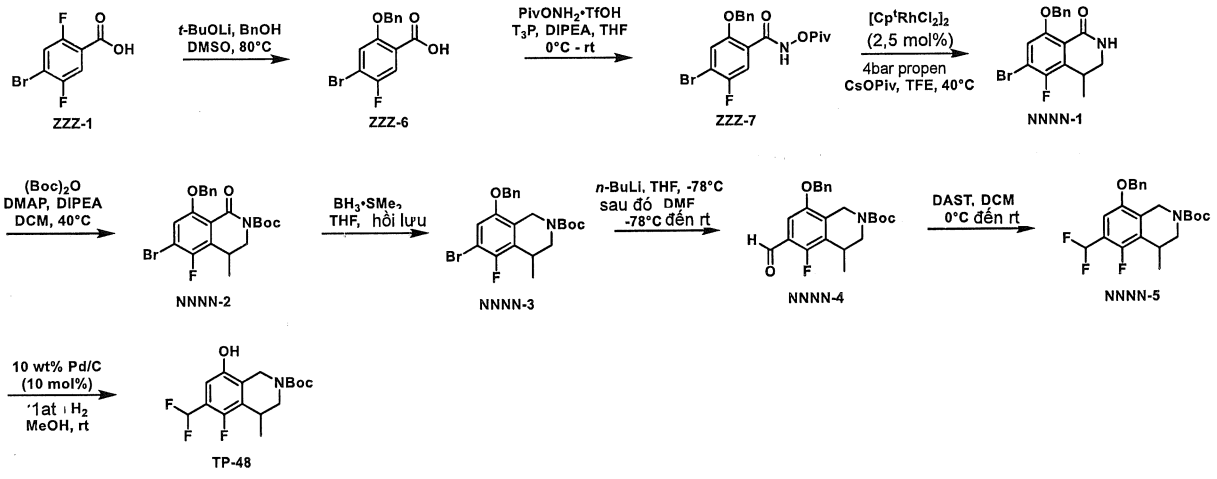
Hợp chất Ví dụ 209 & 210 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hóa học tương tự được mô tả trên Sơ đồ **CC** và lần lượt dùng các hợp chất **TP-46 & TP-47.**

Ví dụ 209 **TP-46** 		411,2 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, Muối HCl) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,77 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,28 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 3H), 4,32 (dd, J=1,6, 4,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,56 (br d, J=12,5 Hz, 1H), 3,34 (dd, J=10,5, 13,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,5 Hz, 3H)

Ví dụ 210 **TP-47** 		410,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, Muối HCl) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,09 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=3,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,42 (q, J=9,2 Hz, 1H), 4,81-4,72 (m, 3H), 4,33 (d, J=16 Hz, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,33 (ddd, J=4,4, 9,8, 14,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J=6,5 Hz, 3H)

Sơ đồ NNNN - Tổng hợp *tert*-butyl-6-(diflometyl)-5-flo-8-hydroxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-48)

Sơ đồ NNNN



Bước 1: Tổng hợp axit 2-(benzyloxy)-4-bromo-5-flobenzoic (ZZZ-6)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung lithi *tert*-butoxit (3,81 g, 47,6mmol) và DMSO (119mL, 0,2M). Bình cầu được gắn máy phân tán và rượu benzylic (4,95mL, 47,6mmol) được bổ sung. Bình cầu được đặt trong lớp gia nhiệt và được gia nhiệt đến 80°C trong 5 phút. Bình cầu được loại bỏ và **ZZZ-1** (5,64 g, 23,8mmol) được bổ sung. Bình cầu được đưa vào lớp gia nhiệt và được gia nhiệt ở 80°C trong 17 giờ. Phản ứng được lấy ra khỏi lớp gia nhiệt và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được rót vào 1,2 L of nước và được axit hóa bằng 48mL dung dịch nước HCl 1M để thu được chất kết tủa màu nâu rám. Các chất rắn được lọc và được rửa bằng nước. Các chất rắn được thu gom và được làm khô trong tủ sấy chân không trong 3,5 giờ ở 80°C để thu được hợp chất đề mục **ZZZ-6** (7,21 g, 93%) ở dạng chất rắn màu nâu rám sáng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,10 (br. s., 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,1 Hz, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).

Bước 2: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-4-bromo-5-flo-*N*-(pivaloyloxy)benzamit (ZZZ-7)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **ZZZ-6** (5,73 g, 17,6mmol) và THF (176mL, 0,1M). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và T3P (24,7 g, 38,8mmol) được bổ sung là dung dịch 50% khối lượng trong EtOAc. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở 25°C. Dung dịch nêu trên được bổ sung DIPEA (18,4mL, 106mmol) tiếp đó là **FF-3** (5,18 g, 19,4mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước, được pha loãng bằng EtOAc, và được chuyển vào phễu chiết. Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng 1 phần axit xitric 10%, 1 phần bão hòa $NaHCO_3$, và 1 phần nước muối. Sau đó, các phần chiết hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **ZZZ-7** (6,24 g, 83%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 10,79 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 5H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

Bước 3: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-6-bromo-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (NNNN-1)

Thiết bị phản ứng bằng thép dung tích 80mL được bổ sung **ZZZ-7** (4,00 g, 9,43mmol), Xesi pivalat (4,41 g, 18,9mmol), $[Cp^tRhCl_2]_2$ (166 mg, 0,236mmol) và trifloetanol (47mL, 0,2M). Thiết bị phản ứng được sục bằng nitơ 3 lần, tiếp đó là 3 chu kỳ sục khí propylen. Phản ứng được gia nhiệt tới 40°C trong 4 bar khí propylen trong 3 ngày. Dung dịch được làm nguội bằng nước $NaHCO_3$ và được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 2 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 10% MeOH/EtOAc, 25mL phân đoạn) để thu được hợp chất đề mục **NNNN-1** (2,27 g, 66%, 9:1 r.r.) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS [M+H] = 364 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,92 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,19 (m, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 3,69 (dd, J=4,0, 12,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 3,23 (ddd, J=1,3, 6,0, 12,6 Hz, 1H), 1,36 (d, J=7,1 Hz, 3H).

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(benzyloxy)-6-bromo-5-flo-4-metyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (NNNN-2)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **NNNN-1** (1,20 g, 3,29mmol) được bổ sung DCM (11,0mL, 0,3M), DIPEA (0,86mL, 4,94mmol), $(Boc)_2O$ (1,08 g, 4,94mmol), và DMAP (60,4 mg, 0,494mmol). Bình cầu được gắn với Findenser và được đặt trong khối gia nhiệt. Phản ứng được gia nhiệt ở 40°C trong 16 giờ. Bình cầu được lấy ra khỏi khối gia nhiệt và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng lại bằng nước và được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 2 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40g SiO_2, Isco, 100% Hept đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **NNNN-2** (1,41 g, 92%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS [M+H-Boc] = 364 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 4,21 (dd, J=2,2, 13,2 Hz, 1H), 3,61 (dd, J=3,2, 13,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,33 (d, J=7,1 Hz, 3H).

Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(benzyloxy)-6-bromo-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (NNNN-3)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **NNNN-2** (1,41 g, 3,04mmol), được bổ sung THF (15mL, 0,2M) và phức chất boran dimetylsulfua (1,44mL, 15,2mmol). Bình cầu được gắn với thiết bị Findenser và được chuyển vào khối gia nhiệt. Phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 30 phút. Bình cầu được lấy ra khỏi khối gia nhiệt và để nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung từng giọt metanol cho đến khi khí bay ra hoàn toàn, tiếp đó là pha loãng bằng heptan. Dung dịch được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40g SiO_2, Isco, 100% Hept đến 10% EtOAc/Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **NNNN-3** (1,13 g, 82%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS [M+H-Boc] = 350 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,47 - 7,30 (m, 5H), 6,93 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,18 - 4,79 (m, 3H), 4,26 - 3,96 (m, 2H), 3,28 - 2,95 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,25 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Bước 6: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(benzyloxy)-5-flo-6-formyl-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (NNNN-4)

Lưu ý: nBuLi được chuẩn độ, THF được làm khô qua sàng phân tử 4A được hoạt hóa, và kim tiêm của xi lanh được làm khô trong lò @ 85C trong chân không trước khi sử dụng.

Bình đáy tròn chứa **NNNN-3** (1,00 g, 2,22mmol) được làm khô trong môi trường có độ chân không cao qua đêm, được trang bị thanh khuấy từ, và được sục khí agon trong điều kiện chân không động học. Bình cầu được bổ sung THF (11,0mL, 0,2M) và dung dịch được làm lạnh đến -78°C bằng bể AcMe/băng khô. Dung dịch nguội được bổ sung *n*-butyl lithi (1,7mL, 2,30mmol) từng giọt để thực hiện quá trình trao đổi kim loại-halogen. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong môi trường khí agon trong 30 phút.

Lưu ý: Phản ứng chuyển sang màu cam sáng khi bổ sung từng giọt nBuLi.

Dung dịch được bổ sung DMF (0,26mL, 3,4mmol) từng giọt ở -78°C. Ở giai đoạn này, bể đá được lấy ra và phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng.

Lưu ý: Phản ứng chuyển sang màu vàng nhạt khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.

Phản ứng được làm nguội trở lại bằng cách bổ sung dung dịch phản ứng vào dung dịch nước NH4Cl bão hòa (10mL). Pha nước được chiết bằng 4 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn

thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (24 g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được hợp chất đề mục **NNNN-4** (885 mg, >95%) dưới dạng chất rắn dạng sáp màu trắng. LCMS [M+H-Boc] = 300 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 10,34 (s, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 5H), 7,21 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,29 - 4,87 (m, 3H), 4,32 - 4,03 (m, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 3,00 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Bước 7: Tổng hợp *tert*-butyl-8-(benzyloxy)-6-(diflometyl)-5-flo-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (NNNN-5)

Lọ nhấp nháy, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **NNNN-4** (1,77 g, 4,43mmol), được sục bằng agon trong điều kiện chân không động học. Lọ này được nạp DCM (44mL, 0,1M) và dung dịch được làm lạnh đến 0°C tiếp đó là e bổ sung từng giọt DAST (1,46mL, 11,1mmol). Bể đá được lấy ra và dung dịch được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy trong môi trường khí agon trong 24 giờ. Trong quá trình phản ứng, 2 phần DAST bổ sung (1,46mL, 11,1mmol) lần lượt được bổ sung vào ở 12 và 17 giờ để tiến hành chuyển hoá (7,5 đương lượng DAST toàn phần). Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước bão hòa NaHCO3. **Thận trọng**: khí CO_2 bay hơi nhanh khi dừng phản ứng. Các thành phần của lọ này được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (40g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được hợp chất đề mục **NNNN-5** (1,59 g, 85%) ở dạng gôm màu vàng nhạt. LCMS [M+H-Boc] = 322 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,49 - 7,29 (m, 5H), 6,95 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J=55,1 Hz, 1H), 5,22 - 4,90 (m, 3H), 4,27 - 4,02 (m, 2H), 3,28 - 2,96 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (d, J=7,0 Hz, 3H).

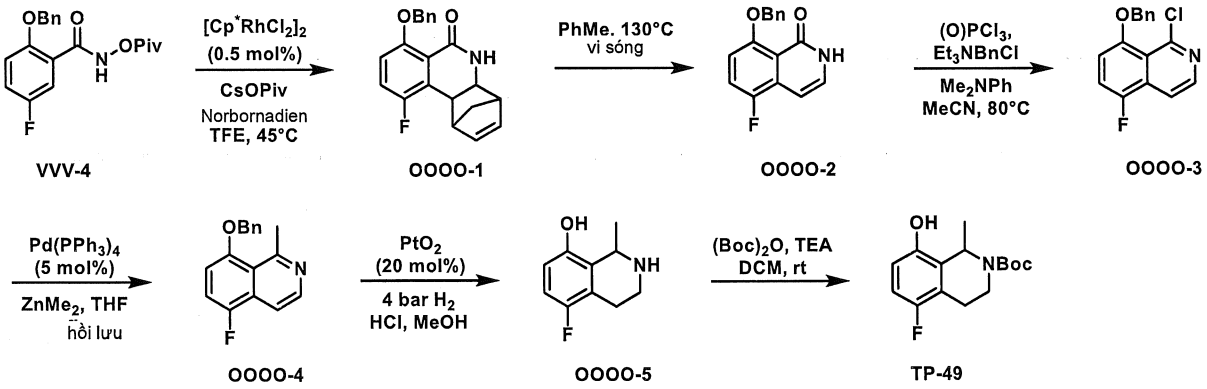
Bước 8: Tổng hợp *tert*-butyl-6-(diflometyl)-5-flo-8-hydroxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (TP-48)

Bình đáy tròn dung tích 500mL, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **NNNN-5** (1,65 g, 3,91mmol), được bổ sung metanol (78mL, 0,05M). Dung dịch được bổ sung Pd/C 10% khối lượng (417 mg, 0,391mmol) và dung dịch được sục bằng khí hydro trong điều kiện chân không động học. Phản ứng được khuấy mạnh trong 1 at (100 kPa) hydro trong 1,5 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, các chất rắn được rửa bằng DCM, và phần lọc

được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (24g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 20mL) để thu được hợp chất đề mục **TP-48** (1,15 g, 88%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS [M+H-Boc] = 232 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,00 - 6,65 (m, 2H), 5,22 - 4,79 (m, 1H), 4,29 - 3,94 (m, 2H), 3,28 - 2,95 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 9H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Sơ đồ OOOO - Tổng hợp *tert*-butyl-5-flo-8-hydroxy-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (TP-49)

Sơ đồ OOOO



Bước 1: Tổng hợp 7-(benzyloxy)-10-flo-1,4a,5,10b-tetrahydro-1,4-metanophenanthridin-6(4*H*)-on (OOOO-1)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **VVV-4** (2,29 g, 6,63mmol), xesi pivalat (3,10 g, 13,3mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (20,5 mg, 0,0332mmol), và trifloetanol (33mL, 0,2M). Bình cầu được đậy nắp bằng màng cao su và norbornadien (0,74mL, 7,29mmol) được bổ sung. Bình cầu được đặt trong lớp gia nhiệt và phản ứng được gia nhiệt tới 45°C trong 40 phút. Bình cầu này được lấy ra khỏi khối gia nhiệt và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được pha loãng bằng nước tiếp đó là DCM và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 1 phần nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được làm khô tiếp trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất đề mục **OOOO-1** ở dạng chất rắn màu da cam mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS [M+H] = 336 quan sát được.

Bước 2: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-5-floisoquinolin-1(2*H*)-on (OOOO-2)

Lọ vi sóng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung **OOOO-1** (~6,63mmol) là dung dịch trong toluen (15mL, 0,44M). Lọ này được bịt kín bằng nắp teflon và được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng. Phản ứng được gia nhiệt đến 130°C trong 1 giờ. Dung dịch được chuyển vào bình đáy tròn với DCM và được cô trong chân không. Phần cặn thô được làm khô tiếp trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất đề mục **OOOO-2** (1,79 g, >95%) ở dạng chất rắn màu nâu mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS [M+H] = 270 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,07 (br. s., 1H), 7,62 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,46 (t, J=9,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,00 (dd, J=4,2, 9,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).

Bước 3: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-1-clo-5-floisoquinolin (OOOO-3)

Lọ phản ứng, được trang bị thanh khuấy từ, được bổ sung benzyltrietylamoni clorua (846 mg, 3,71mmol) và **OOOO-2** (500 mg, 1,86mmol) là dung dịch trong axetonitril (19mL, 0,1M). Lọ này được bịt kín bằng nắp teflon và dimetylanilin (0,35mL, 2,79mmol) được bổ sung tiếp bằng cách bổ sung từng giọt phospho oxyclorua (1,04mL, 11,1mmol). Lọ này được đặt trong khối gia nhiệt và được gia nhiệt ở 80°C trong 10 phút. Dung dịch được cô và phần cặn thô được chuyển vào phễu chiết bằng DCM và được pha loãng bằng nước. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 2 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (24g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **OOOO-3** (465 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt. LCMS [M+H] = 288 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,32 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,48 - 7,28 (m, 4H), 6,97 (dd, J=4,3, 8,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Bước 4: Tổng hợp 8-(benzyloxy)-5-flo-1-metylisoquinolin (OOOO-4)

Lọ phản ứng được làm khô trong lò, được trang bị thanh khuấy từ và được làm lạnh trong dòng khí agon, được bổ sung **OOOO-3** (422 mg, 1,47mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (84,7 mg, 0,0733mmol). Lọ này được đậy nắp bằng màng cao su và được sục khí agon trong điều kiện chân không động học. Lọ này được bổ sung THF (7,33mL, 0,2M), tiếp đó là

bổ sung từng giọt dimetyl kẽm (2,20mL, 4,40mmol). Lọ này được bịt kín bằng nắp teflon và được đặt trong khối gia nhiệt. Phản ứng được hồi lưu ở 75°C trong 1 giờ. Lọ này được lấy ra khỏi khối gia nhiệt và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm nguội cẩn thận bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước NH4Cl bão hòa Dung dịch được chuyển vào phễu chiết bằng DCM. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3 phần DCM. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng 1 phần nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 100% EtOAc, các phần 9mL) để thu được (356 mg) chất rắn màu da cam nhạt. Nguyên liệu đã tách riêng được dùng tiếp bằng cách sắc ký cột nhanh (12g SiO_2, Isco, 100% Hept. đến 10% MeOH/EtOAc, các phần 9mL) để thu được hợp chất đề mục **OOOO-4** (310 mg, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn đã tách riêng được sử dụng ở bước tiếp theo có độ tinh khiết ~80% trên cơ sở phân tích ^{1}H NMR. LCMS [M+H] = 268 quan sát được. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) d = 8,43 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,1 Hz, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,22 (t, J=8,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=4,3, 8,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp 5-flo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (OOOO-5)

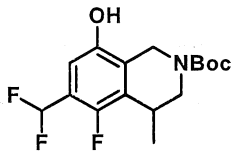
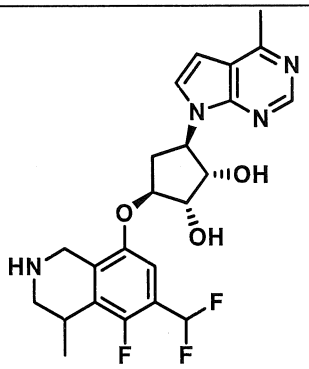
Thiết bị phản ứng bằng thép được bổ sung **OOOO-4** (250 mg, 0,935mmol), PtO_2 (42,5 mg, 0,187mmol), etanol (15mL) và axit axetic (0,5mL). Dung dịch được hydro hóa trong 45 psi khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung dịch được lọc qua xelit và các chất rắn được rửa bằng etanol. Phần lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này **OOOO-5** (178 mg, >95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,71 - 6,65 (m, 1H), 4,69 (q, J=6,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,06 - 2,84 (m, 2H), 1,62 (d, J=6,8 Hz, 3H)

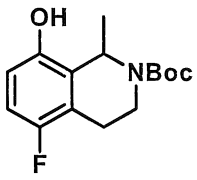
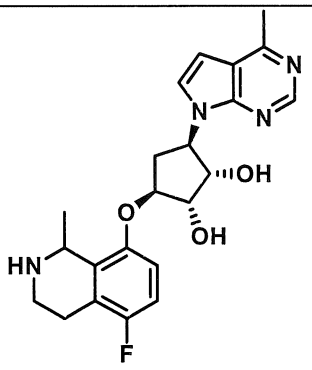
Bước 6: Tổng hợp tert-butyl 5-flo-8-hydroxy-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (TP-49)

Bình đáy tròn, được trang bị thanh khuấy từ và chứa **OOOO-5** (130 mg, 0,717mmol), được bổ sung metanol (10mL, 0,07M), $(Boc)_2O$ (157 mg, 0,717mmol), và trimetylamin

(145 mg, 1,43mmol). Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2,5 giờ. Dung dịch được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (20g SiO_2, Isco, 25% EtOAc/pet ete) để thu được hợp chất đề mục **TP-49** (158 mg, 78%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 6,81 - 6,69 (m, 1H), 6,55 (dd, *J*=4,4, 8,7 Hz, 1H), 5,54 - 5,20 (m, 1H), 4,32 - 4,03 (m, 1H), 3,36-3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,66 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Hợp chất Ví dụ 211 - 214 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất Ví dụ 182 & 183 (Sơ đồ YYY) bắt đầu bằng tetrahydroisoquinolin raxemic thích hợp ở bước 1 và tách các chất đồng phân không đối quang trước khi khử bảo vệ cuối cùng.

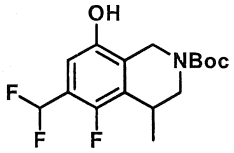
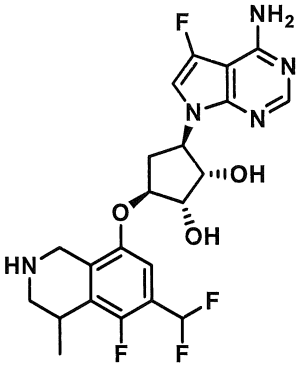
Ví dụ 211 & 212: TP-48 		463 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(diflometyl)-5-flo-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol **Ví dụ 211 (Chất đồng phân 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, ĐƠTERI OXIT) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,14 - 6,80 (m, 3H), 5,32 (q, J=9,0 Hz, 1H), 4,78 (br s, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 3H), 3,10 - 2,98 (m, 1H),

			2,89 (s, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,8 Hz, 3H). **Ví dụ 212 (Chất đồng phân 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, ĐƠTERI OXIT) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,80 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,14 - 6,77 (m, 3H), 5,32 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,80 - 4,78 (m, 1H), 4,64 (br dd, J=5,0, 8,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,51 - 3,30 (m, 3H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,8 Hz, 3H).
Ví dụ 213 & 214: **TP-49**  	 	413 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-flo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol

			Ví dụ 213 (Chất đồng phân 1) - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,03 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 2H), 5,39 (q, J=9,1 Hz, 1H), 4,79 (br dd, J=4,9, 9,3 Hz, 3H), 4,27 (br d, J=4,2 Hz, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 2H), 3,19 - 2,95 (m, 6H), 2,29 (br t, J=10,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J=6,5 Hz, 3H). **Ví dụ 214 (Chất đồng phân 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) ?= 9,03 (s, 1H), 8,08 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 5,37 (q, J=9,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 3H), 4,22 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,20 - 2,99 (m, 6H), 2,38 (ddd,

			J=3,9, 9,7, 13,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J=6,6 Hz, 3H)

Hợp chất Ví dụ 215 & 216 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất Ví dụ 182 & 183 (Sơ đồ YYY) bắt đầu bằng tetrahydroisoquinolin raxemic thích hợp ở bước 1, tiến hành thuỷ phân amin theo cách tương tự như bước 4 (Sơ đồ NN), và tách các chất đồng phân không đối quang trước khi khử bảo vệ cuối cùng.

Ví dụ 215 & 216: TP-48 		482 quan sát được [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-((6-(diflometyl)-5-flo-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)xyclopentan-1,2-diol **Ví dụ 215 (Chất đồng phân 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, ĐƠTERI CXIT) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 - 6,88 (m, 2H), 5,36 - 5,21 (m, 1H), 4,87 (br d, J=1,8 Hz, 1H), 4,57 (br dd, J=5,1, 8,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,14 - 2,99 (m,

			1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,5 Hz, 3H). **Ví dụ 216 (Chất đồng phân 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, ĐƠTERI OXIT) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,28 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,21 - 6,85 (m, 2H), 5,30 - 5,16 (m, 1H), 4,86 (br d, J=1,5 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=5,0, 9,0 Hz, 1H), 4,46 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 2H), 3,61 - 3,41 (m, 3H), 3,02 (ddd, J=7,5, 9,2, 14,9 Hz, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 3H).

Ví dụ sinh học

Các phương pháp thử nghiệm hóa sinh

Các hợp chất được hòa tan trong DMSO và được pha loãng theo dãy, sử dụng mức pha loãng 3 lần, vào 100% DMSO ở nồng độ lớn hơn 50 lần so với nồng độ thử nghiệm mong muốn. Sau khi pha loãng, 1 ul được bổ sung vào đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ rộng. Protein phức chất PRMT5/MEP50 được kết hợp với H4(1-21) peptit (SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV) trong chất đệm thử nghiệm PRMT5 (50 mM Tris độ pH = 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 1 mM TCEP) và 44 ul được bổ

sung vào đĩa vi chuẩn độ chứa hợp chất. S-Adenosyl-L-methionin (SAM) được điều chế bằng cách kết hợp SAM được đánh dấu ^{3}H với SAM không được đánh dấu trong chất đệm thử nghiệm PRMT5 sao cho nồng độ SAM cuối là 10 uM và hoạt tính đặc hiệu là 0,2 uCi/ul. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 ul dung dịch dự trữ SAM vào đĩa vi chuẩn độ. Các điều kiện phản ứng cuối là10 nM phức chất PRMT5/MEP50, 200 nM peptit và 1 uM SAM. Sau khi ủ 25 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 100 uL TCA 20%. Sản phẩm 3H-peptit được bắt giữ bằng cách sử dụng đĩa lọc 96 lỗ (MSIPN4B, Millipore) và rửa 5 lần bằng chất đệm PBS. Dịch lỏng nhấp nháy (100 ul) được bổ sung vào đĩa lọc khô và được đếm trong máy đếm dịch lỏng nhấp nháy. Giá trị IC50 được xác định bằng cách tích hợp dữ liệu vào đẳng thức đáp ứng liều 4 thông số tiêu chuẩn bằng cách sử dụng phần mềm độc quyền Pfizer.
Các kết quả về thử nghiệm sinh học của Ví dụ được tóm tắt trong bảng 1, được biểu thị bằng giá trị IC50 tính theo μM.

Bảng 1

Khả năng ức chế enzym PRMT5

Ví dụ	PRMT5 IC50 (uM)	Ví dụ	PRMT5 IC50 (uM)	Ví dụ	PRMT5 IC50 (uM)	Ví dụ	PRMT5 IC50 (uM)
1	0,510	56	0,002	111	0,028	166	0,003
2	8,382	57	0,048	112	0,004	167	
3	0,032	58	0,289	113	0,001	168	
4	0,681	59	5,743	114	0,004	169	0,037
5	0,025	60	>200	115	0,147	170	0,001
6	0,423	61	2,124	116	0,257	171	0,014
7	0,120	62	0,025	117	0,005	172	1,285
8	3,389	63	1,057	118	0,002	173	0,003
9	0,060	64	>200	119	0,001	174	
10	0,941	65	>200	120	0,001	175	0,005
11	0,020	66	0,004	121	0,001	176	0,002

12	0,478	67	>200	122	0,003	177	0,004
13	0,016	68	>200	123	0,002	178	0,002
14	0,719	69	>200	124	0,002	179	0,001
15	>200	70	13,56	125	0,001	180	0,003
16	>200	71	0,069	126	0,001	181	0,001
17	2,767	72	0,022	127	0,009	182	0,002
18	3,701	73	6,885	128	0,001	183	0,001
19	0,064	74	63,29	129	0,001	184	0,001
20	17,09	75	37,85	130	0,001	185	0,006
21	0,217	76	143,59	131	0,001	186	0,012
22	0,003	77	0,065	132	0,002	187	0,971
23	0,572	78	0,001	133	0,001	188	0,004
24	0,071	79	0,083	134	0,001	189	0,604
25	0,056	80	0,130	135	10,22	190	0,001
26	0,704	81	1,666	136	11,11	191	0,001
27	0,449	82	0,991	137	0,123	192	0,055
28	5,769	83	0,020	138	0,002	193	0,180
29	>200	84	0,002	139	0,001	194	0,001
30	>200	85	0,002	140	0,017	195	0,001
31	0,466	86	0,004	141	3,931	196	0,001
32	15,69	87	0,002	142	0,011	197	0,001
33	3,580	88	0,001	143	0,006	198	0,001
34	59,47	89	0,001	144	0,077	199	0,091
35	0,150	90	0,002	145	0,011	200	0,001
36	2,697	91	0,001	146	0,027	201	0,310
37	0,266	92	0,001	147	0,024	202	0,001
38	15,71	93	0,001	148	0,002	203	0,001
39	0,114	94	0,001	149	0,069	204	0,002

40	2,045	95	0,006	150	0,071	205	0,001
41	0,046	96	0,019	151	0,078	206	0,002
42	1,387	97	0,065	152	0,008	207	0,024
43	0,879	98	0,011	153	0,005	208	0,008
44	16,97	99	0,002	154	0,001	209	0,005
45		100	0,001	155	0,002	210	0,001
46	0,297	101	0,001	156	0,107	211	0,001
47	29,47	102	0,001	157	0,004	212	0,001
48	0,005	103	0,001	158	>200	213	0,001
49	0,105	104	0,001	159	0,005	214	0,008
50	18,89	105	0,001	160	0,009	215	0,001
51	0,676	106	0,002	161	0,201	216	0,001
52	0,906	107	0,001	162	0,042		
53	0,006	108	0,001	163	>200		
54	0,126	109	0,001	164	0,004		
55	0,002	110	0,008	165	0,002		

Thử nghiệm quá trình tăng sinh A549

Các tế bào ung thư tuyến phổi A549 (Trung tâm nuôi cấy Hoa Kỳ - American Type Culture Collection) được duy trì trong môi trường phát triển DMEM (Life Technologies) có bổ sung 10% thể tích/thể tích huyết thanh bào thai bò được bất hoạt bằng nhiệt (Sigma) và được nuôi cấy ở 37°C, 5% CO_2. Các tế bào A549 phát triển theo hàm số mũ được đặt trong đĩa xử lý chứa môi trường mô màu đen có 96 lỗ (Corning) với mật độ 2500 tế bào/ml trong thể tích 100 µl môi trường nuôi cấy và để bám dính qua đêm qua đêm ở 37°C, 5% CO_2. Vào ngày sau đó, các đĩa hợp chất được điều chế bằng cách tạo ra chín điểm pha loãng gấp 3,3 trong DMSO với nồng độ đỉnh là 10 mM. Các hợp chất được pha loãng tiếp trong môi trường nuôi cấy và 11 µl được bổ sung vào các tế bào này (nồng độ đỉnh thử nghiệp cuối là 10 µM và DMSO là 0,2%). Các tế bào này được ủ bằng hợp chất ở 37°C, 5%CO_2 trong 7 ngày với việc thay môi trường và

hợp chất vào ngày 4. Khả năng sống của tế bào được thử nghiệm vào ngày 7 bằng cách bổ sung 100 µl chất phản ứng Cell Titer Glo (Promega) vào đĩa để đo lượng ATP có mặt trong các tế bào này. Khả năng phát quang được đọc bằng cách sử dụng máy đọc Envision 2104 Multilabel (Perkin Elmer). Nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) được xác định bằng cách sử dụng mô hình tích hợp 4 thông số được chuẩn hóa theo chất đối chứng DMSO trong quá trình đáp ứng liều.

Các kết quả của thử nghiệm quá trình tăng sinh A549 của các ví dụ được tóm tắt trong bảng 2, biểu thị bởi giá trị IC50 tính theo µM.

Bảng 2

IC50 của quá trình tăng sinh tế bào A549

Ví dụ	Tế bào A549 IC50 (uM)	Ví dụ	Tế bào A549 IC50 (uM)	Ví dụ	Tế bào A549 IC50 (uM)	Ví dụ	Tế bào A549 IC50 (uM)
3	1,098	100	0,185	138	1,477	195	0,022
5	0,932	101	0,112	139	0,637	196	0,003
11	1,394	102	0,192	140	2,380	197	3,461
13	0,971	103	0,201	143	1,402	198	3,822
19	1,072	104	0,460	146	7,069	200	0,140
22	0,135	105	0,383	148	4,883	202	1,765
25	1,673	106	3,847	154	0,002	203	0,677
48	0,192	107	0,991	159	5,199	204	0,720
53	0,227	108	0,163	160	0,405	205	0,248
55	3,168	109	0,067	164	3,859	206	6,548
56	0,378	114	3,940	165	0,766	207	1,479
66	6,813	117	7,141	166	0,039	210	1,546
77	1,123	118	4,840	169	0,743	211	0,014
78	1,615	119	0,556	173	3,572	212	0,002
84	0,500	120	0,442	175	3,229	213	1,198

85	0,920	121	0,938	176	1,563	214	1,081
86	1,840	122	4,478	177	2,374	215	0,001
87	0,296	123	0,452	178	4,057	216	0,006
88	0,545	124	3,828	180	0,159		
89	0,195	125	0,637	181	1,140		
90	0,948	126	0,498	182	2,180		
91	0,119	128	0,597	183	0,136		
92	0,312	129	1,045	184	1,398		
93	0,140	130	0,983	186	9,533		
94	0,115	131	0,482	188	6,473		
95	8,130	132	2,751	190	0,007		
98	1,494	133	0,443	191	7,017		
99	0,728	134	0,640	194	0,111		

Sinh học phân tử

Gen mã hóa khung đọc mở (ORF) PRMT5 có chiều dài đầy đủ được ngưng tụ trực tiếp ở Ala2 thành trình tự MDYKDDDDKGRAT mã hóa dấu Flag (SEQ ID: 1) và MEP50 có chiều dài đầy đủ không được đánh dấu (SEQ ID: 2) được mã hóa tối ưu để biểu hiện ở động vật có vú và được tổng hợp bởi GenScript, Piscataway, NJ. Các gen đã được tổng hợp được tách dòng thành vectơ biểu hiện tế bào pFASTBac Dual (Life Technologies) bằng cách sử dụng phương pháp tách dòng trên cơ sở enzym giới hạn tiêu chuẩn. Trong cấu trúc cuối, PRMT5 ORF được kiểm soát bởi chất trợ xúc tác polyhedrin (polH) đồng thời MEP50 ORF được kiểm soát bởi chất trợ xúc tác p10. Ngoài ra, MEP50 (SEQ ID: 2) được tách dòng phụ thành vectơ pFASTBac1 bằng cách sử dụng các phương pháp tách dòng trên cơ sở enzym giới hạn tiêu chuẩn.

Biểu hiện protein

Virut được tạo ra bằng cách sử dụng tiêu chuẩn trình tự tạo gen virut Bac-to-Bac (Life Technologies) và được khuếch đại thành hai trình tự gốc truyền nồng độ cao (P2). Sự biểu hiện protein được thực hiện trong các tế bào Sf21 phát triển theo hàm số mũ đã

nhiễm ở mật độ $2x10^6$ với dung dịch gốc virut P2 ở MOI=1 của virut cấu trúc kép PRMT5-Mep50 và virut cấu trúc Mep50 theo tỷ lệ 1:1. Quy trình đồng biểu hiện được sử dụng để bổ sung Mep50 bổ sung đối với sự tạo ra đime khác loại FlagPRMT5-Mep50. Các tế bào này được nuôi cấy ở 72h sau khi nhiễm khuẩn bằng cách ly tâm và các viên tròn đông lạnh được bảo quản ở -80°C.

Tinh chế protein

Phức chất FlagPRMT5-Mep50 được tinh chế từ dịch phân giải tế bào bằng cách sử dụng sắc ký ái lực Flag. Tế bào được phân giải trong 50mM Tris 7,5, 200mM NaCl, 10% glyxerol, 0,25mM TCEP có bổ sung cốc-tai chất ức chế proteaza không chứa EDTA (Roche). 1,5mL dung dịch đệm rửa giải được bổ sung/1 g viên tròn đông lạnh. Dịch phân giải được làm sạch thu được bằng cách ly tâm dịch phân giải tế bào ở 10.000 g trong 1 giờ ở 4°C. 5mL M2 Agaoza kháng FLAG (Sigma) trong 3h để phân lập được bổ sung vào dịch phân giải được làm sạch để phân lập FlagPRMT5-Mep50. Sau khi gắn kết mẻ trong 3h ở 4°C, nhựa Flag gắn kết với FlagPRMT5-Mep50 được rửa bằng 20 thể tích cột (CV) chứa 50mM Tris 7,5, 200mM NaCl, 10% glyxerol, 0,25mM TCEP, tiếp đó là rửa giải phức chất FlagPRMT5-Mep50 bằng cách sử dụng 3 CV chứa 50mM Tris 7,5, 200mM NaCl, 10% glyxerol, 0,25mM TCEP có bổ sung 200 ug/ml Peptit FLAG (DYKDDDDK). FlagPRMT5-Mep50 được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng cột S300 26/600 (GE Healthcare) được trang bị sẵn 2 CV chứa 25mM Tris pH7,5, 150mM NaCl, 5% glyxerol, 0,5mM chất đệm TCEP. Các phân đoạn Pic chứa phức chất FlagPRMT5-Mep50 được cô đến 1,6 mg/ml, được làm đông lạnh nhanh theo phân đoạn nhỏ bằng cách sử dụng nitơ lỏng và được bảo quản ở -80°C.

Trình tự

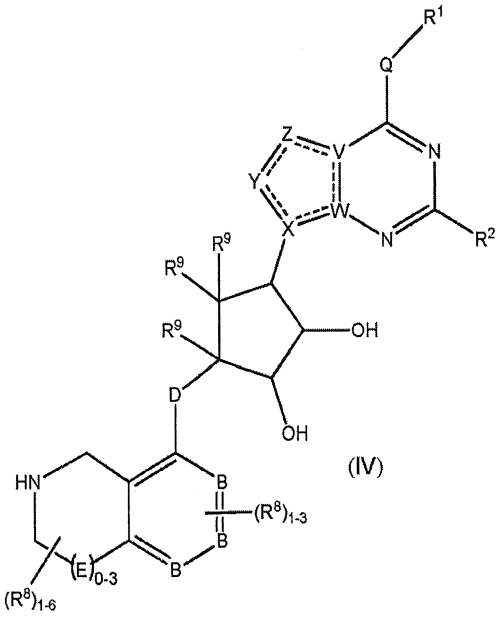
SEQ ID: 1

MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGF
DFLCMPVFHP
RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPDSKVEKIRRN
SEAAML
QELNFGAYLGLPAFLLPLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHHSSMFWMRVPLVAP
EDLRDDII
ENAPTTHTEEYSGEEKTWMWWHNFRTLCDYSKRIAVALEIGADLPSNHVIDR
WLGEPIKA

AILPTSIFLTNKKGFPVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITGTNHHSEKEFCSYLQY
LEYLS
QNRPPPNAYELFAKGYEDYLQSPLQPLMDNLESQTYEVFEKDPIKYSQYQQAI
YKCLLDR
VPEEEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVNASLRAAKQADRRIKLYAVEKNPNAVV
TLENWQFEE
WGSQVTVVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECLDGAQHFLKDD
GVSIPGEY
TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPYVVRLHNFHQLSAPQPCFTFS
HPNRDP
MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAGYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPI
LFPIKQ
PITVREGQTICVRFWRCSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*
SEQ ID: 2
MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEAARYRSDGALLLGASSLSGR
CWAGSLWL
FKDPCAAPNEGFCSAGVQTEAGVADLTWVGERGILVASDSGAVELWELDEN
ETLIVSKFC
KYEHDDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICIKVWDLAQQVVLSSYRAHAAQVTC
VAASPHKD
SVFLSCSEDNRILLWDTRCPKPASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVFVFGDE
NGTVSLV
DTKSTSCVLSSAVHSQCVTGLVFSPHSVPFLASLSEDCSLAVLDSSLSELFRSQ
AHRDFV
RDATWSPLNHSLLTTVGWDHQVVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (IV):



(IV)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4 và $N(R^4)_2$;

R^2 là hydro, halogen, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy hoặc $N(R^5)_2$, trong đó mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_8)alkyl, hoặc hai R^5 cùng nhau tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

mỗi R^3 độc lập là hydro, hydroxy hoặc NH_2; hoặc khi D là $C(R^3)_2$, R^3 được chọn bổ sung từ flo;

mỗi R^9 độc lập là hydro hoặc flo;

D là $C(R^3)_2$, O, hoặc $S(O)_{1-2}$;

B là N hoặc C;

E là NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O hoặc $-S(O)_2$;

mỗi R^8 là không có mặt hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)haloalkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halogen và $CON(R^4)^2$, trong đó hai R^8 tùy ý cùng nhau tạo thành nhân spiro-xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, nhân ngưng tụ xycloalkyl, hoặc cầu alkylen, và trong đó hai R^8 tùy ý cùng nhau tạo thành cacbonyl;

mỗi R^4 độc lập là A-R^{14}, trong đó A là không có mặt, (C_1-C_3)alkyl, -C(O)- hoặc $-SO_2-$, và R^{14} là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, hoặc hai R^4 cùng nhau tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Q là không có mặt hoặc là gốc hóa trị hai được chọn từ O, S, NH và (C_1-C_8)alkylen;

V là N hoặc C, trong đó nếu V tạo thành liên kết đôi V là cacbon;

W là N hoặc C, trong đó nếu W tạo thành liên kết đôi W là cacbon;

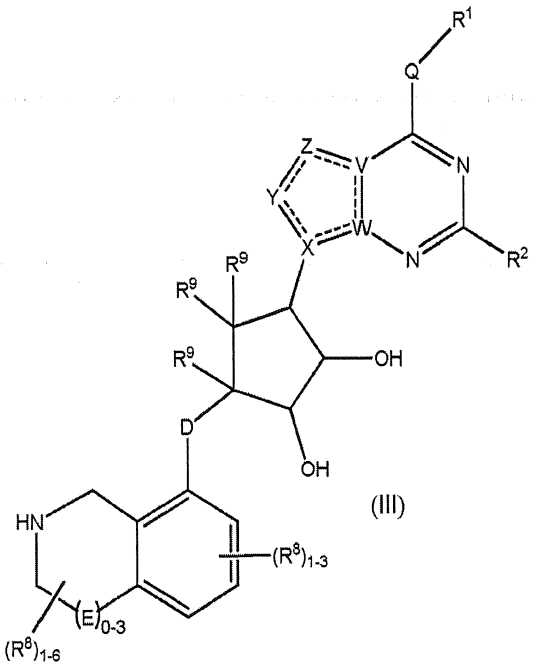
X là N hoặc C, trong đó nếu X tạo thành liên kết đôi X là cacbon;

Y là CR^{10}, N, NR^{10}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, halogen, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{11})_2$ nếu Y là CR^{10}, trong đó Y tạo thành liên kết đôi với nguyên tử nhân liền kề khi Y là CR^{10} hoặc N, và trong đó mỗi R^{11} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc có 5 đến 12 cạnh heteroaryl hoặc hai R^{11} cùng nhau tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc Y là $C(R^{10})_2$ và hai R^{10} và cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành cacbonyl hoặc thiocacbonyl;

Z là CR^{12}, N, NR^{12}, O hoặc S, trong đó mỗi R^{12} độc lập được chọn từ hydro, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, flo, clo, brom, SH, S-(C_1-C_8)alkyl và $N(R^{13})_2$, trong đó Z tạo thành liên kết đôi với nguyên tử nhân liền kề nếu nó là CR^{12} hoặc N, trong đó mỗi R^{13} độc lập là hydro, (C_1-C_8)alkyl, (C_5-C_{12})aryl hoặc có 5 đến 12 cạnh heteroaryl, hoặc hai R^{13} cùng nhau tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và trong đó Z không phải là NR^{12} nếu X là N, V là C, W là C và Y là CR^{10}, hoặc Z là $C(R^{12})_2$ và hai R^{12} và cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành cacbonyl hoặc thiocacbonyl; và

mỗi ----- là một liên kết tùy ý, trong đó không nhiều hơn hai ----- không liền kề có thể có mặt.

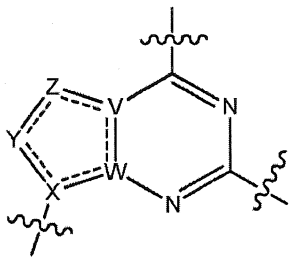
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (III):



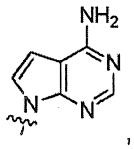
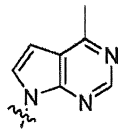
(III)

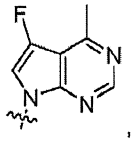
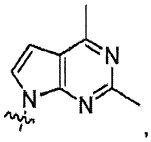
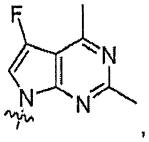
hoặc muối dược dụng của nó.

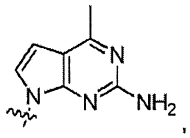
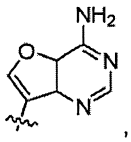
3. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó:

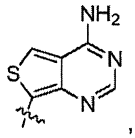
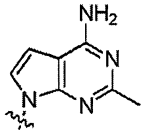
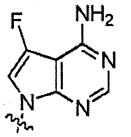


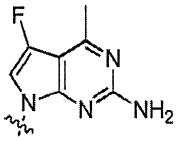
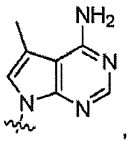
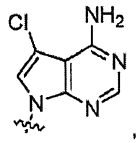
được chọn từ:

 , 

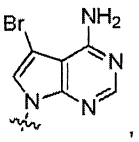
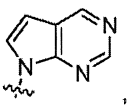
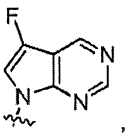
 ,  , 

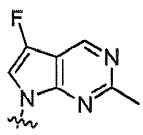
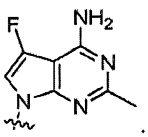
 , 

 ,  , 

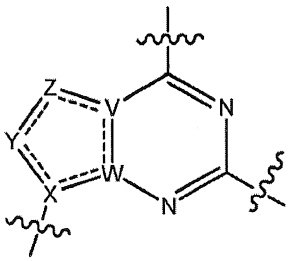
 ,  , 

,

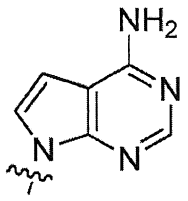
 ,  , 

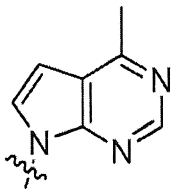
 , và 

4. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 3, trong đó:

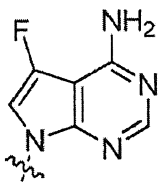


được chọn từ:

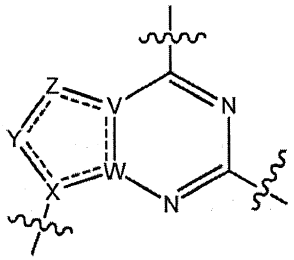




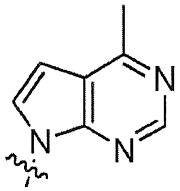
và



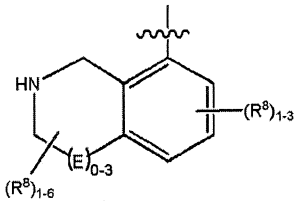
5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 4, trong đó:



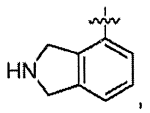
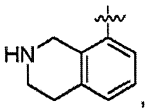
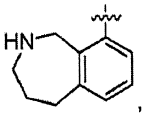
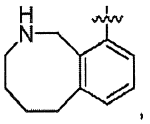
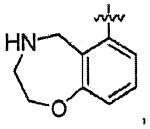
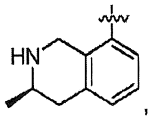
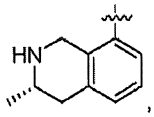
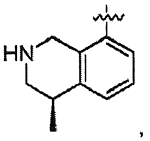
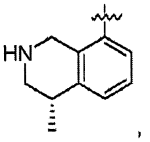
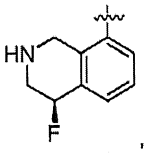
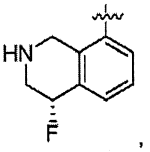
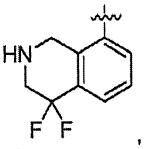
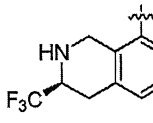
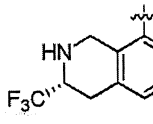
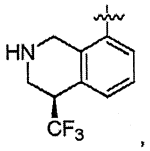
là

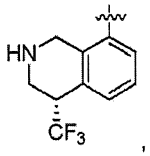
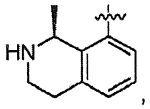
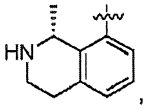
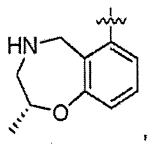
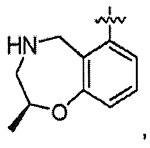
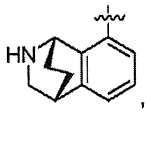
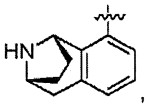
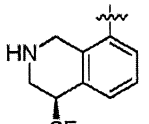
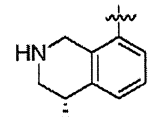


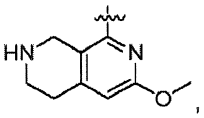
6. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 2, trong đó:

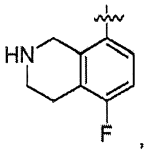


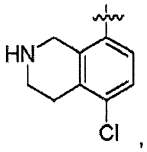
được chọn từ:

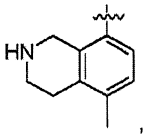
















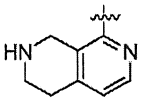










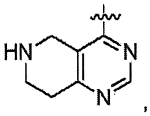


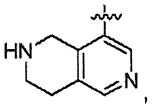


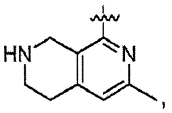


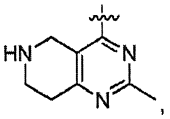


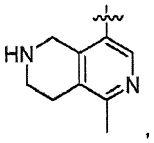


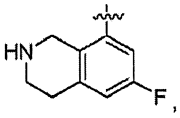


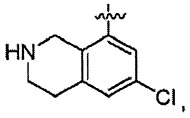


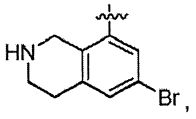


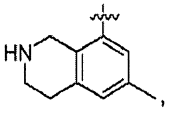


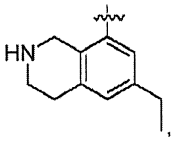


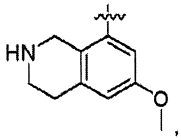


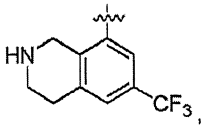


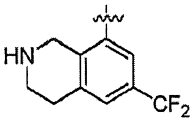


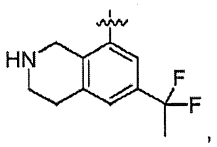


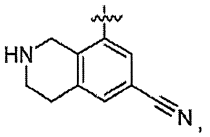


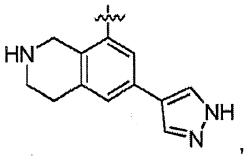


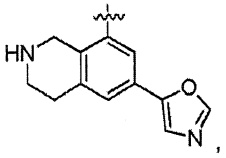


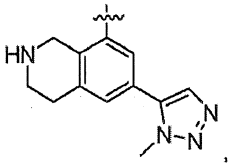


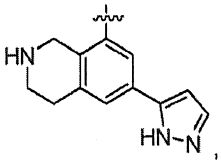


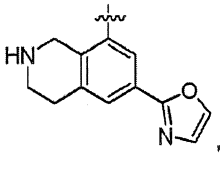


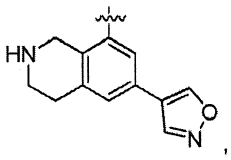
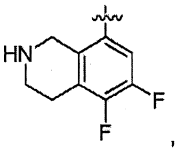
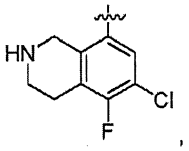
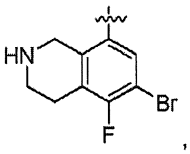
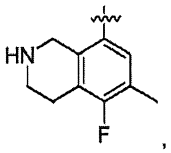
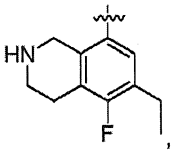
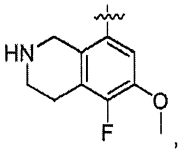
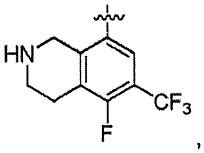
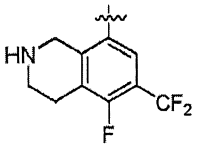
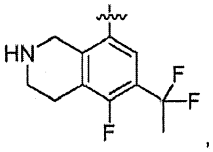
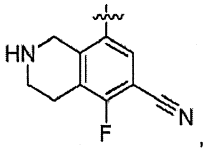
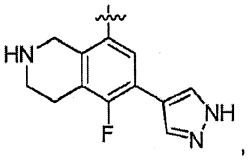
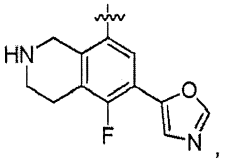
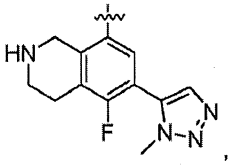
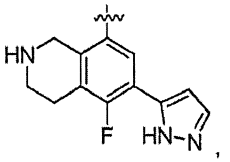
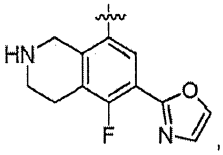
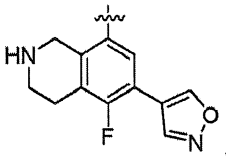
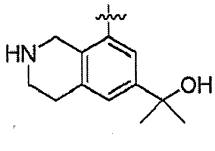
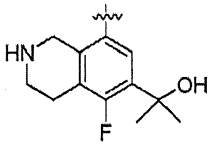
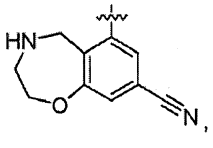
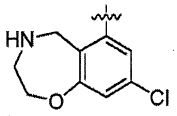
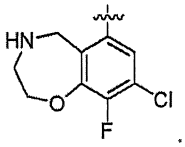




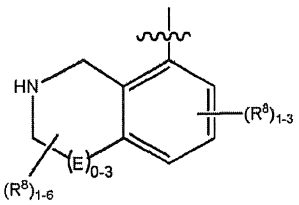




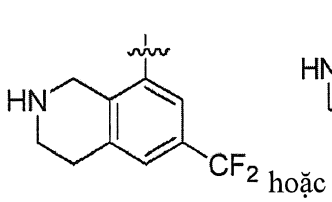


 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

và
 .

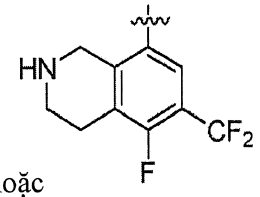
7. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 6, trong đó:



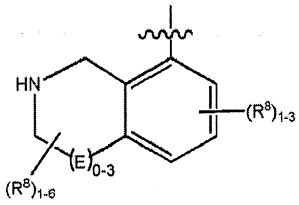
là:



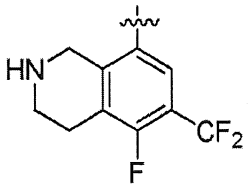
hoặc



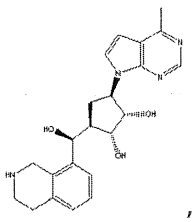
8. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 7, trong đó:

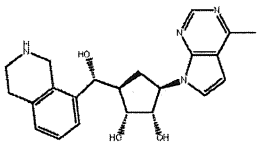


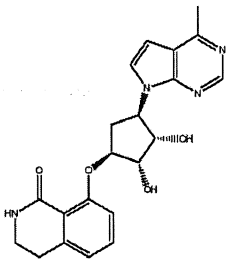
là:

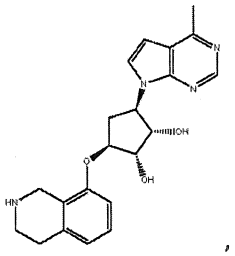
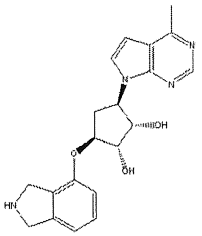
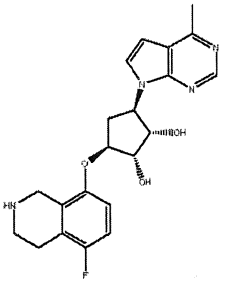
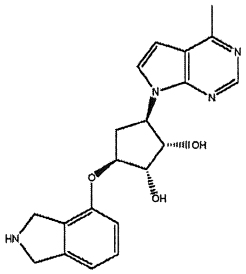
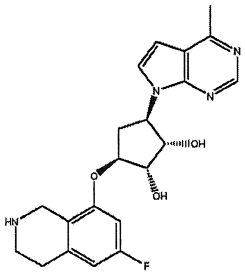
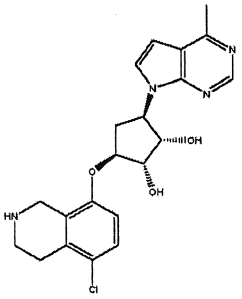
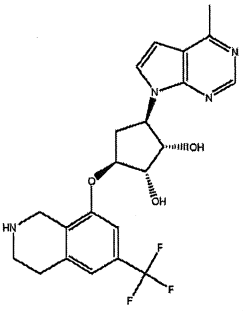
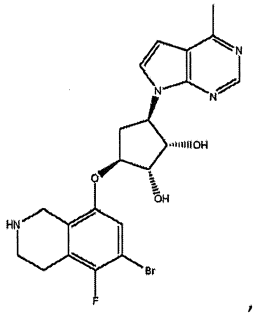
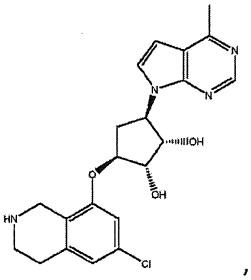
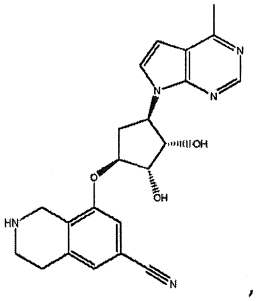
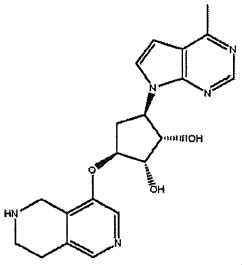
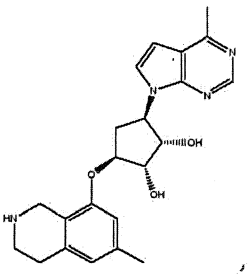
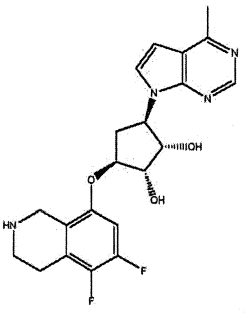
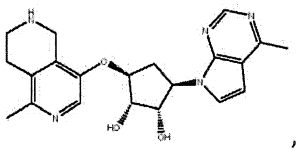


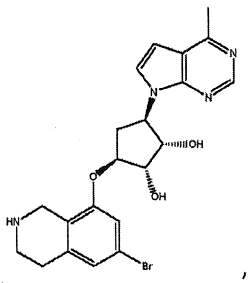
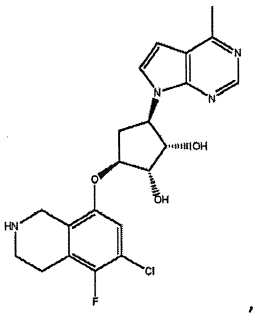
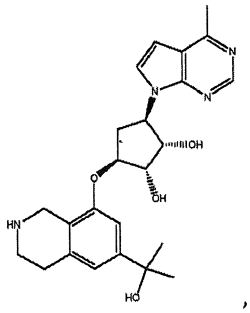
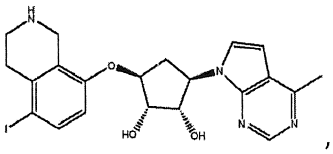
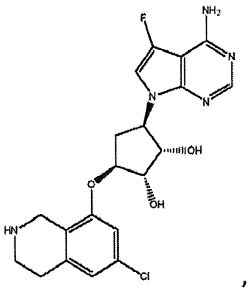
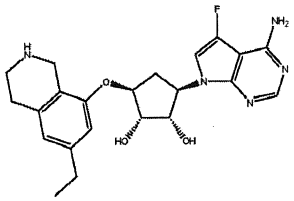
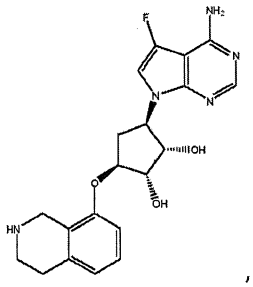
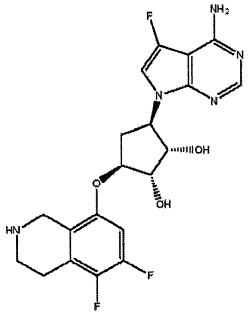
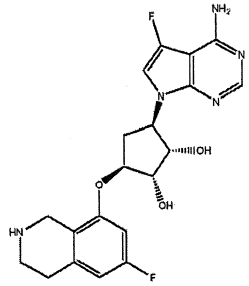
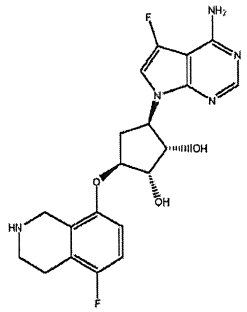
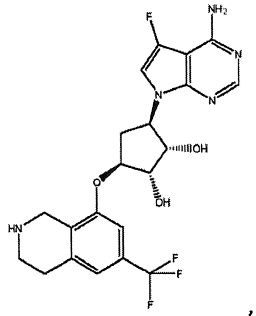
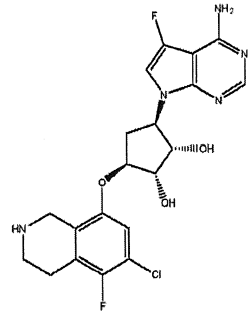
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

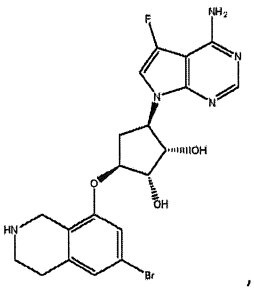


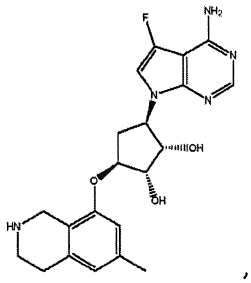


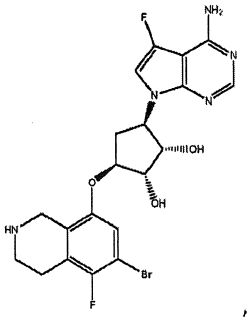


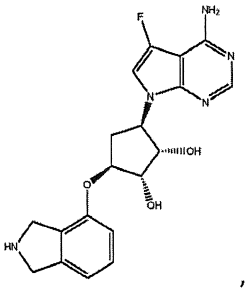

,


,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

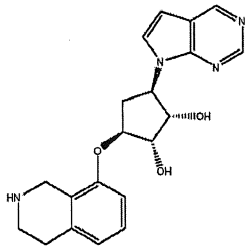

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

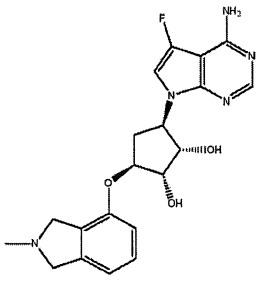


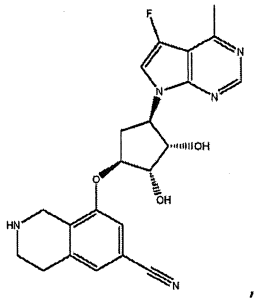


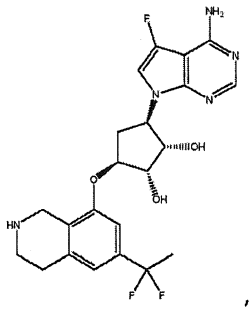


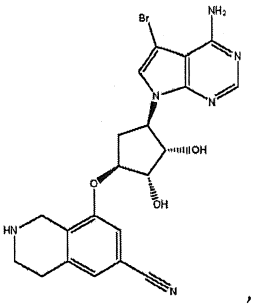


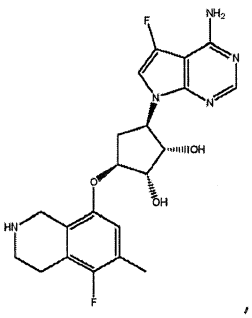


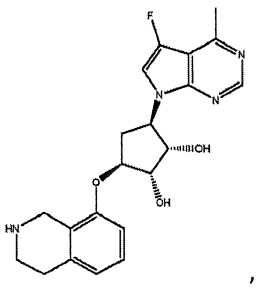


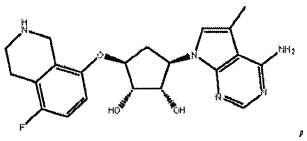


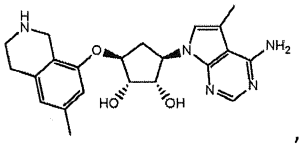
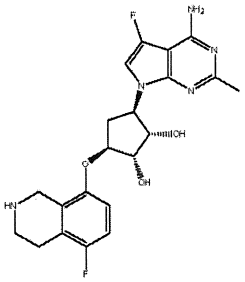
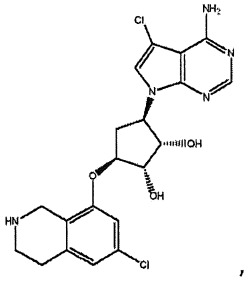
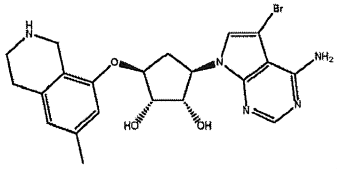
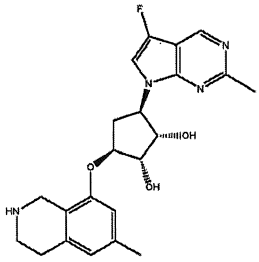
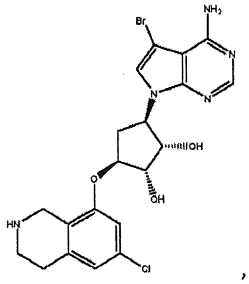
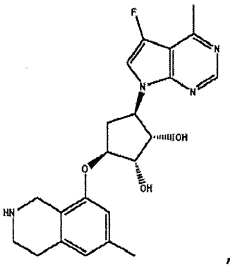
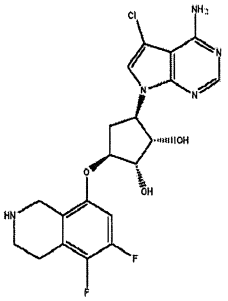
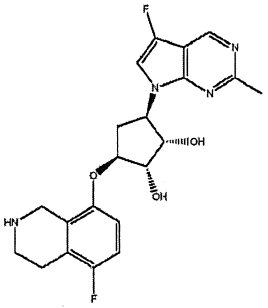
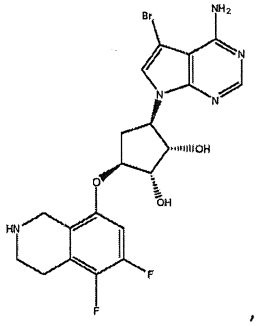
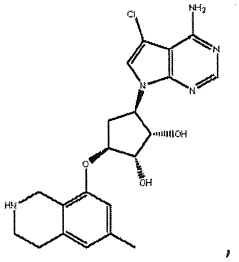
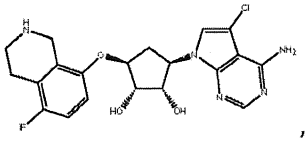
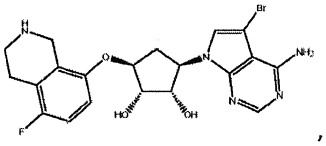
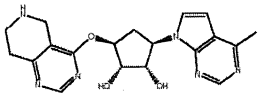
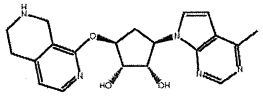


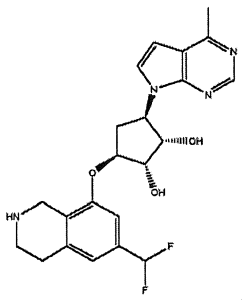


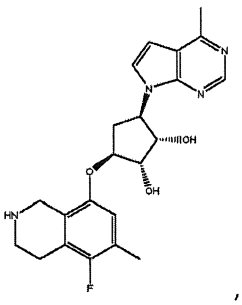


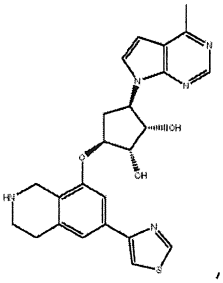


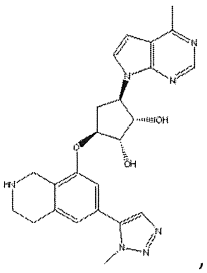


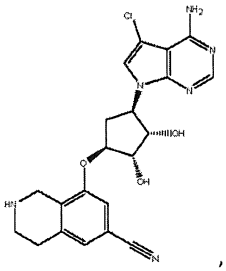

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



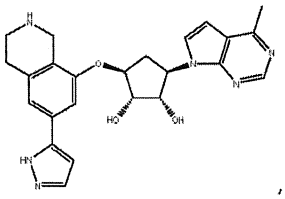


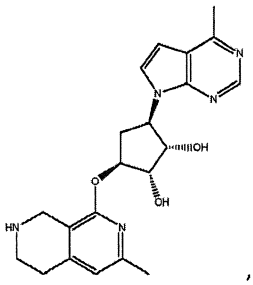


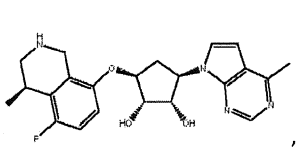


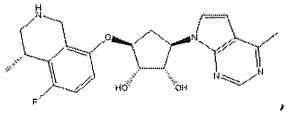


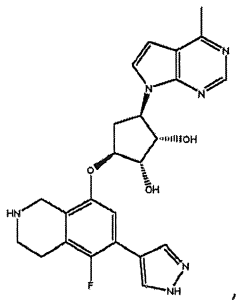


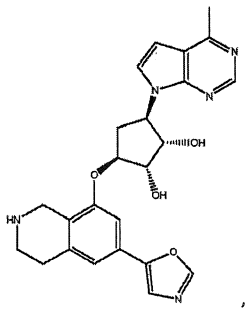


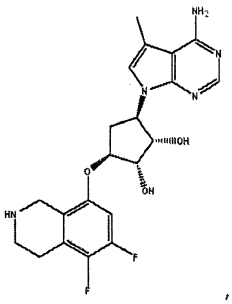


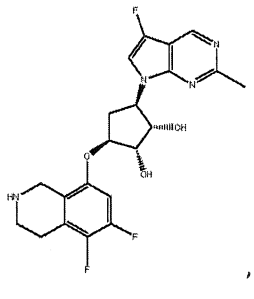


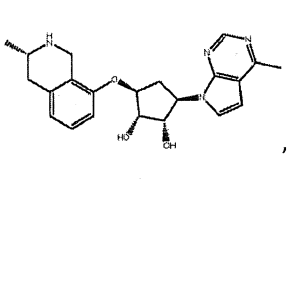


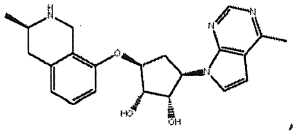


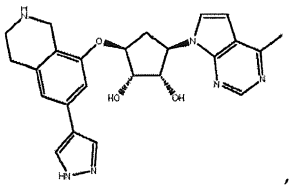


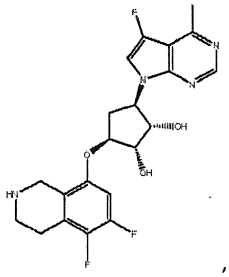


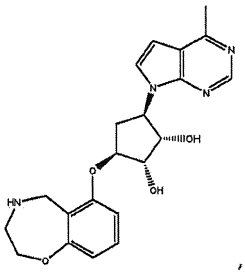


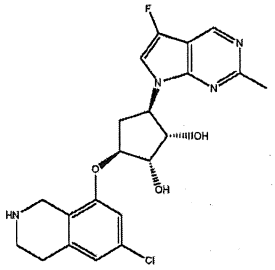


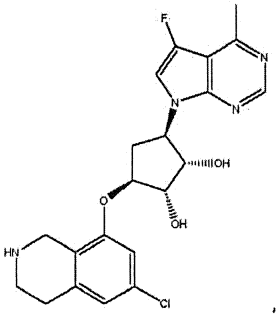


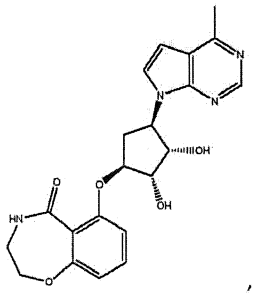


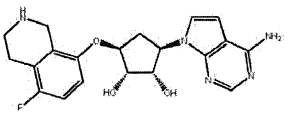


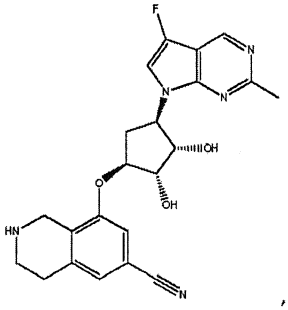


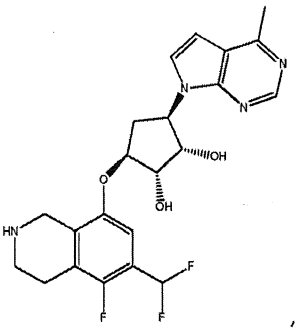


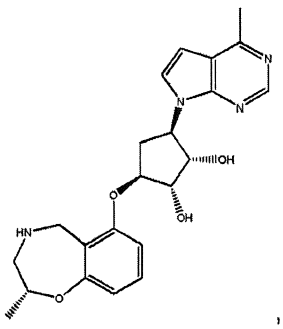


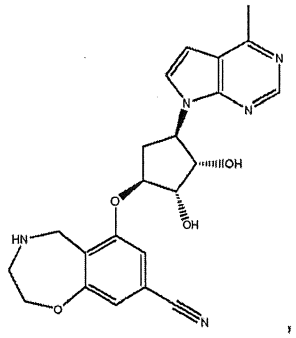




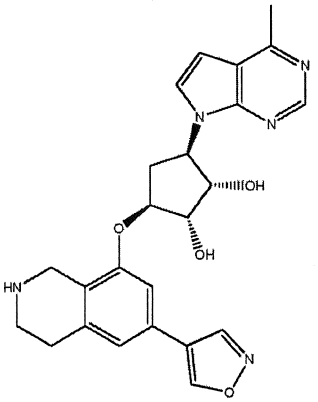




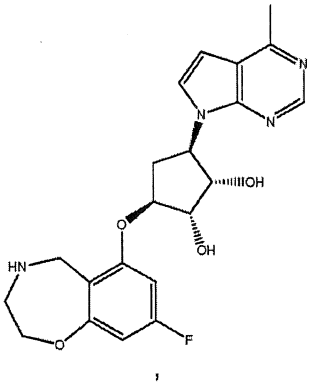




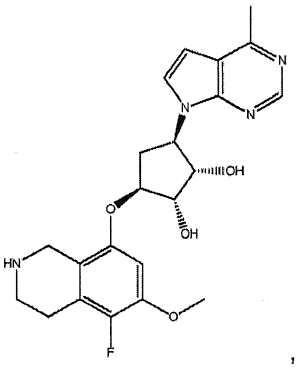
,



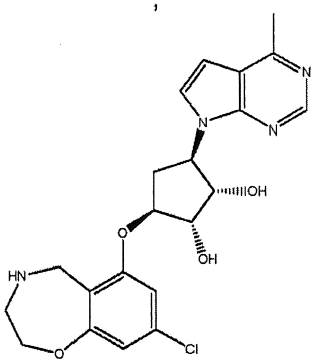
,



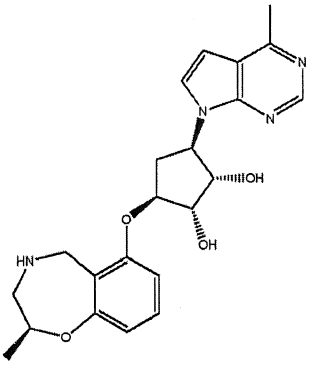
,



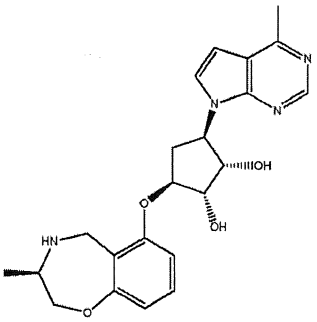
,



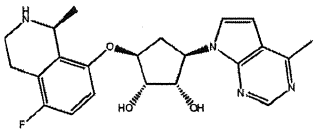
,



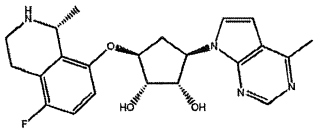
,



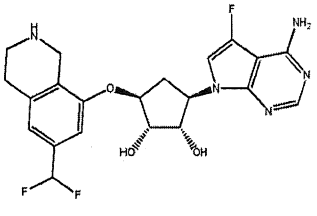
,



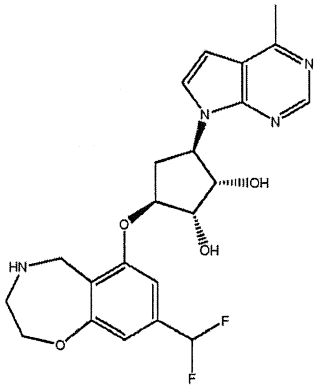
,



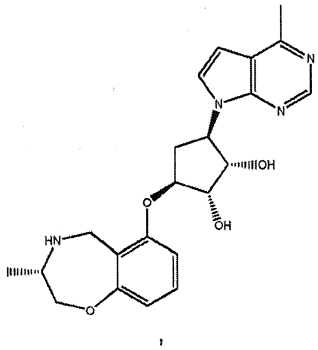
,



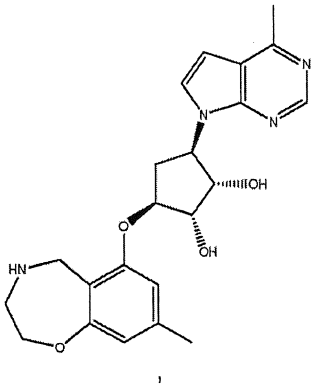
,

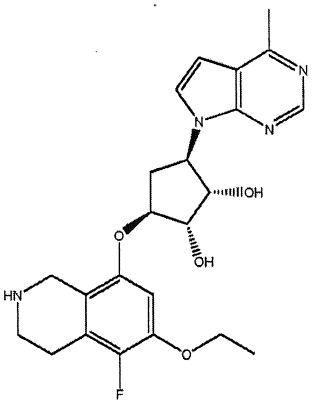


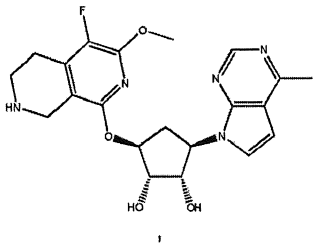
,

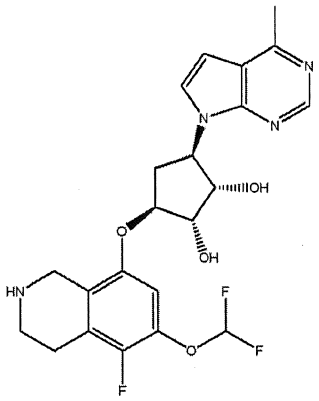


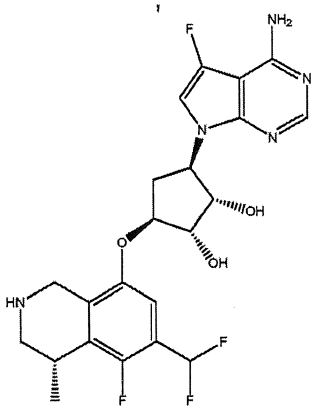
,

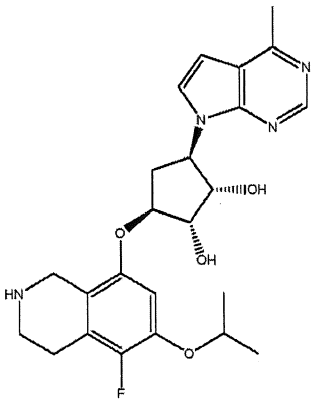


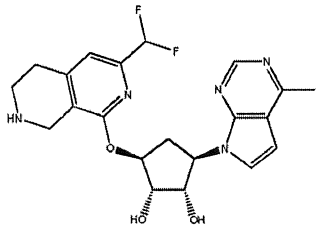


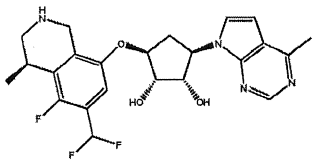


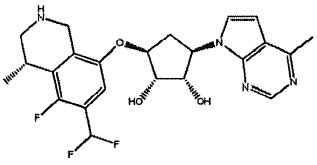


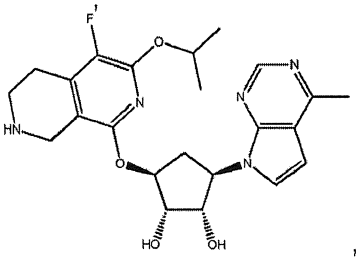


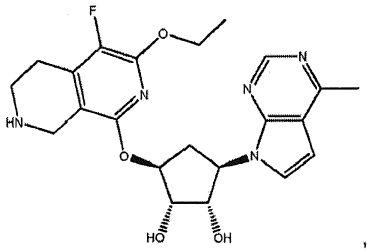


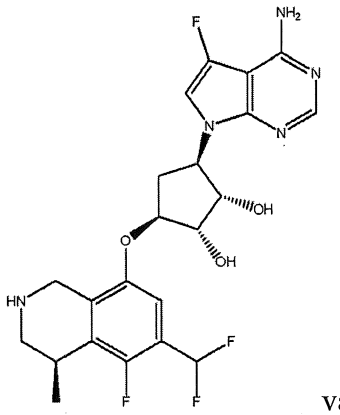
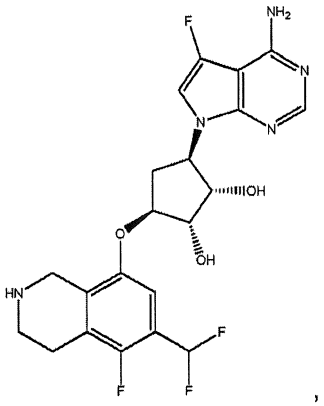








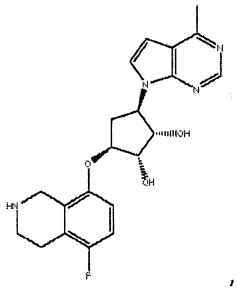
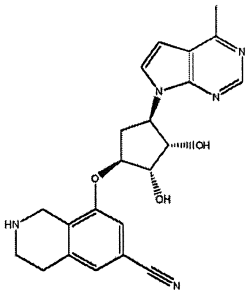
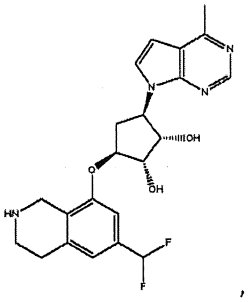
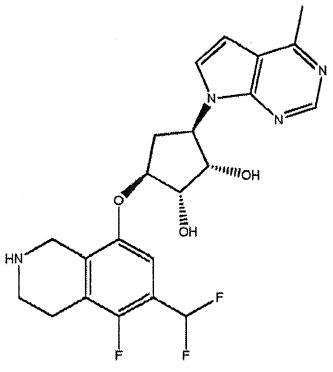
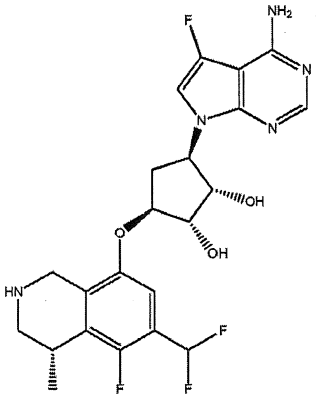
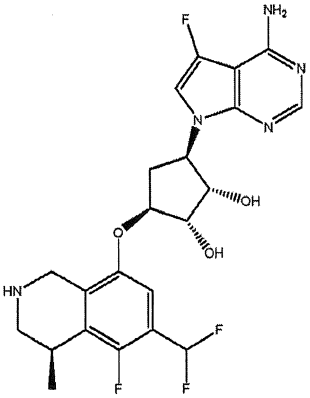


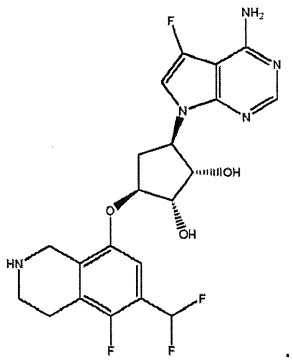



và

hoặc muối dược dụng của nó.

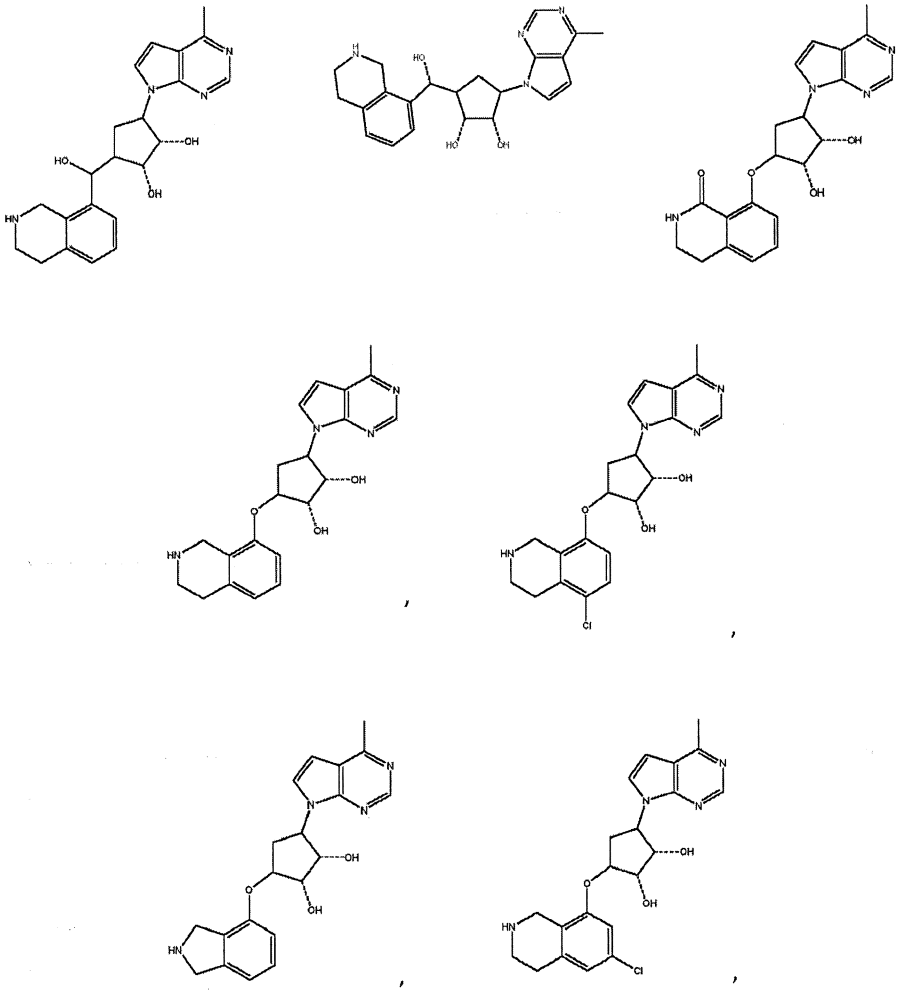
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

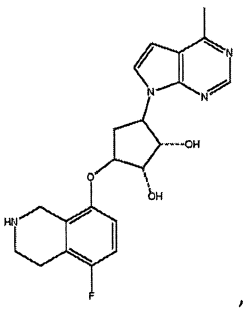







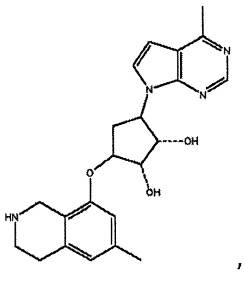


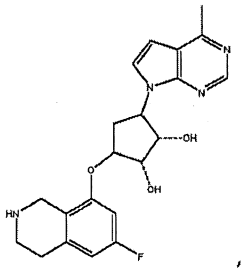
hoặc muối dược dụng của nó.

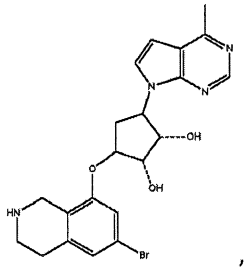
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

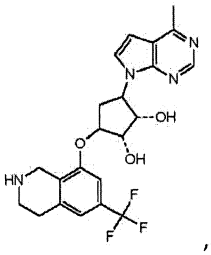


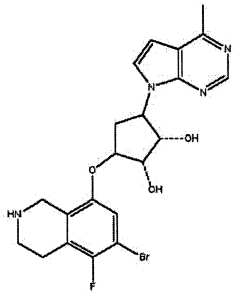


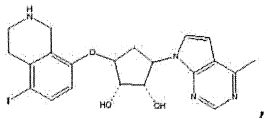


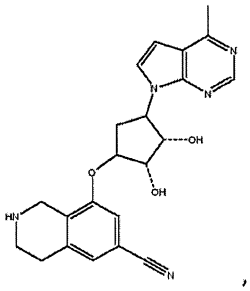


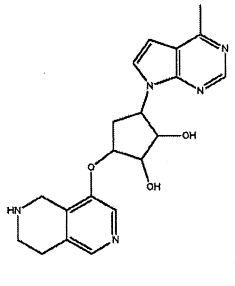


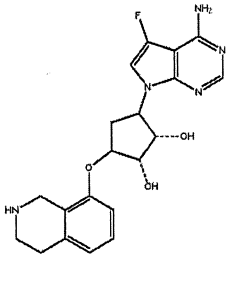


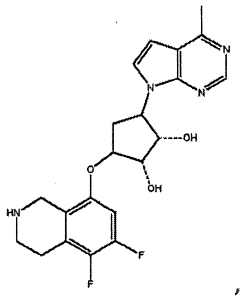


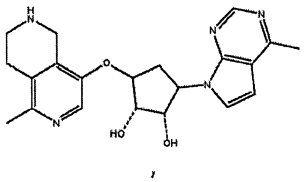


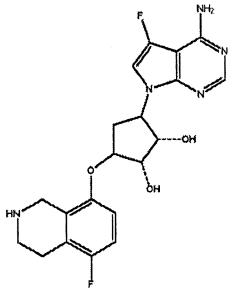


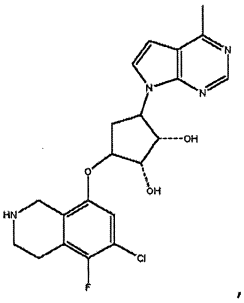
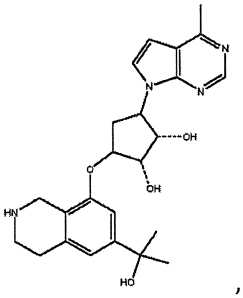
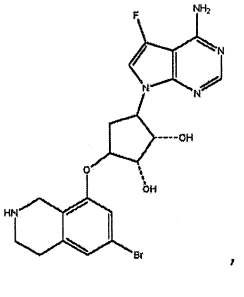
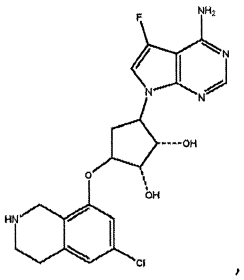
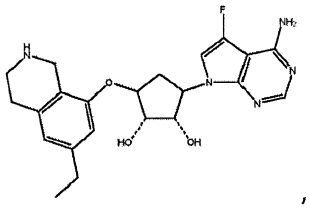
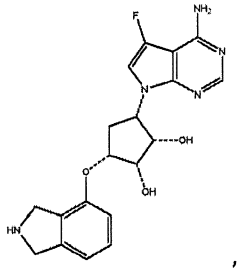
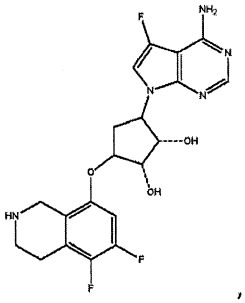
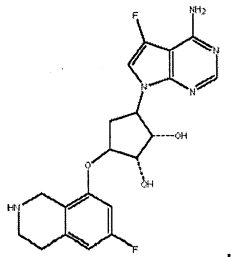
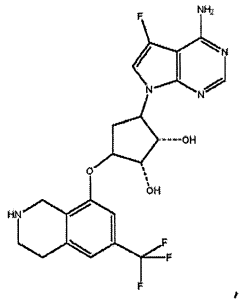
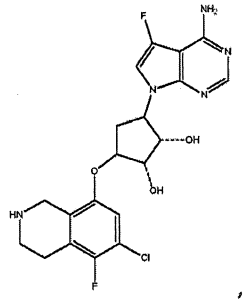
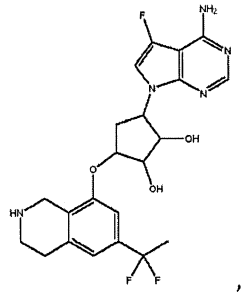
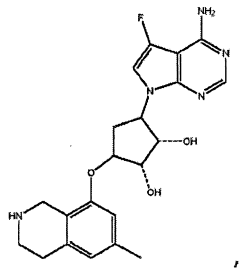
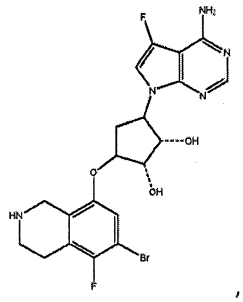
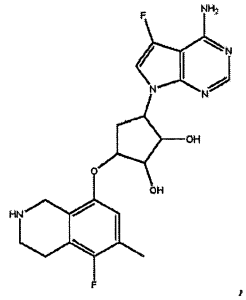


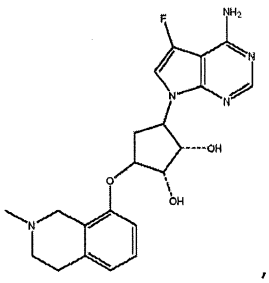
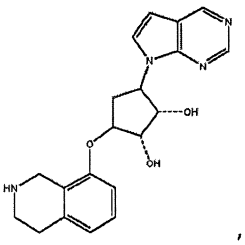
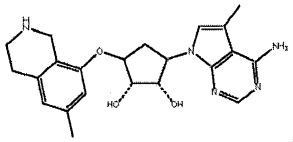
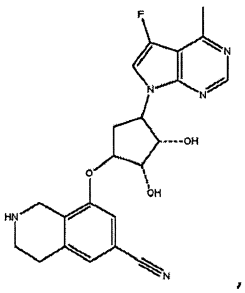
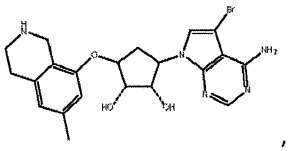
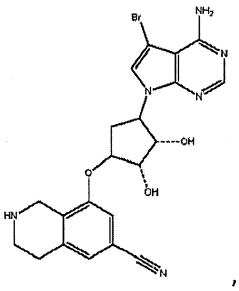
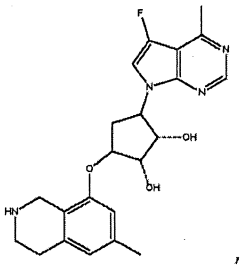
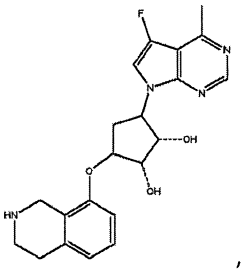
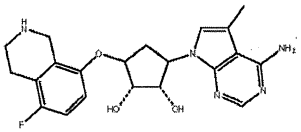
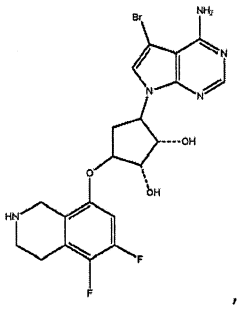
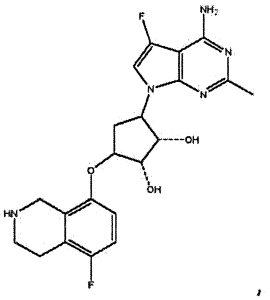
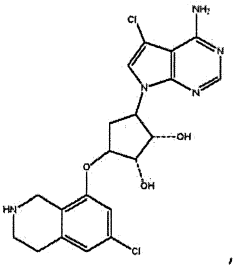
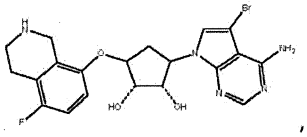


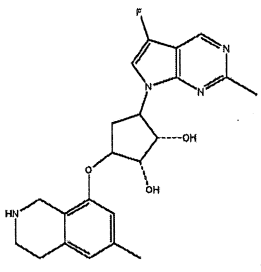
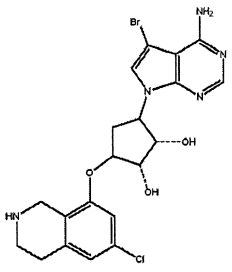
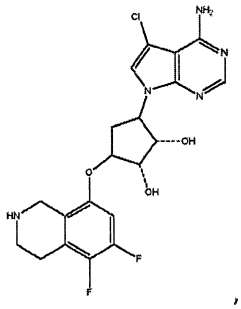
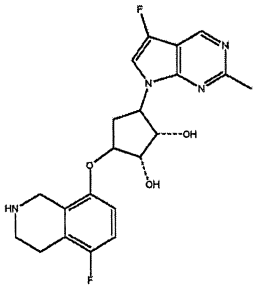
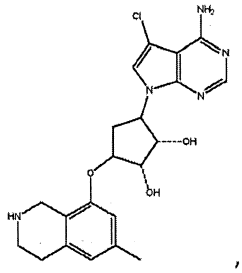
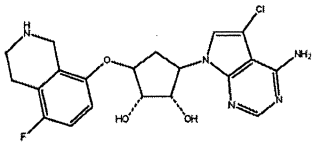
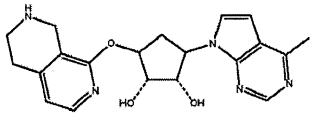
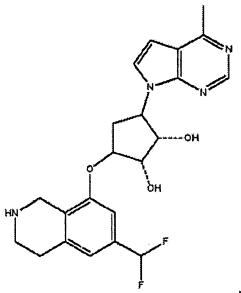
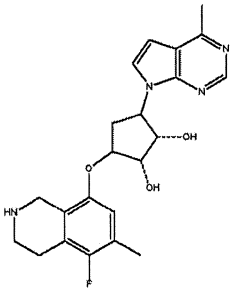
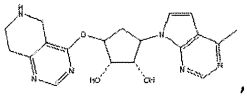


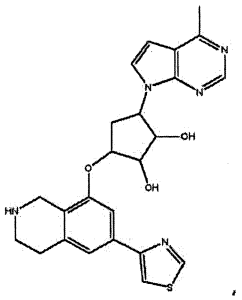


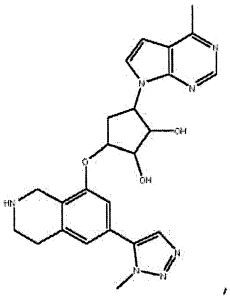


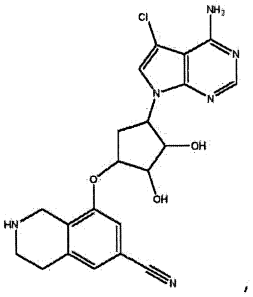

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

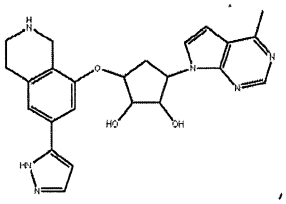

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

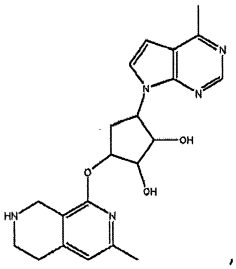

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

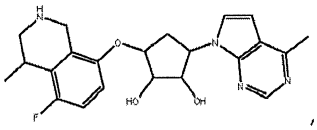


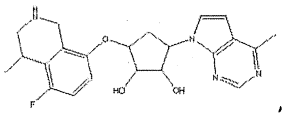


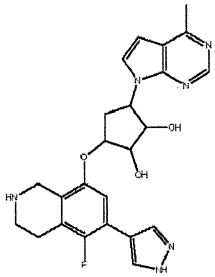


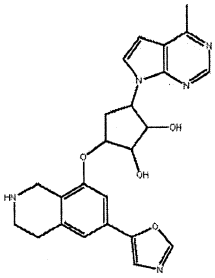


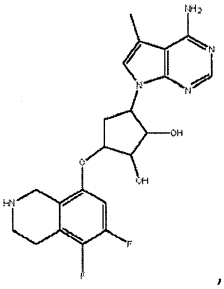


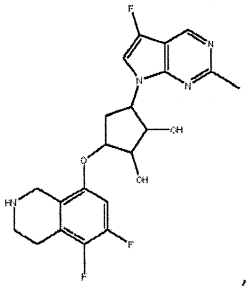


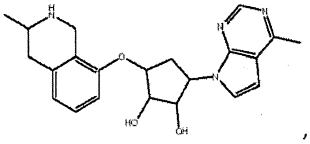


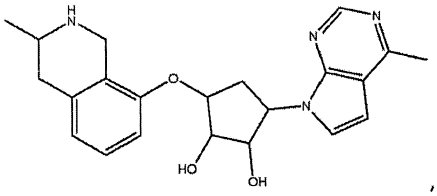


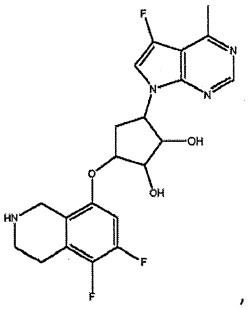


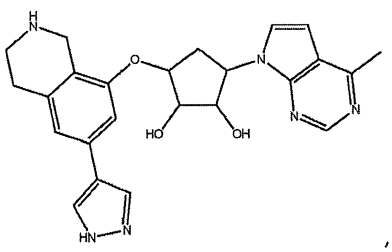


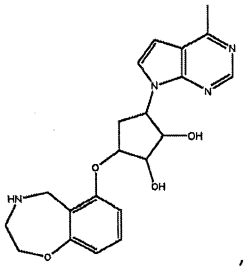


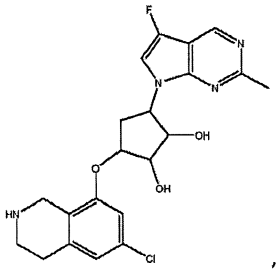


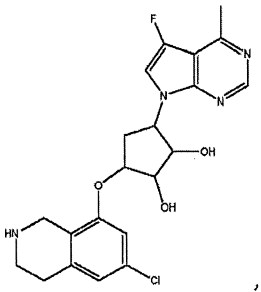


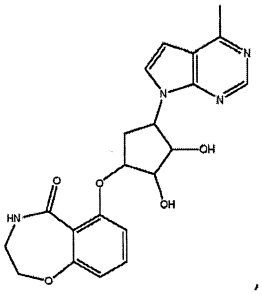


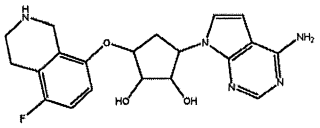


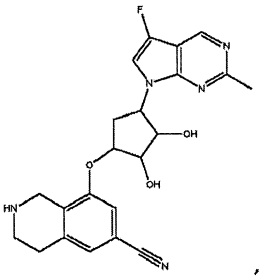


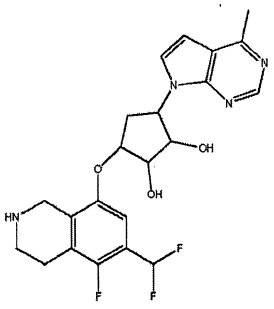


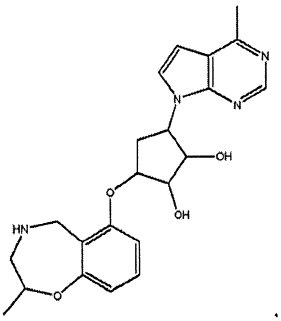


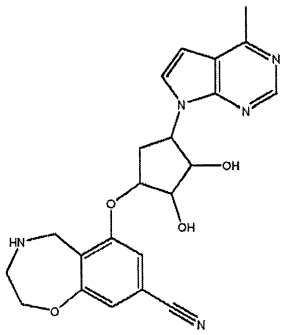


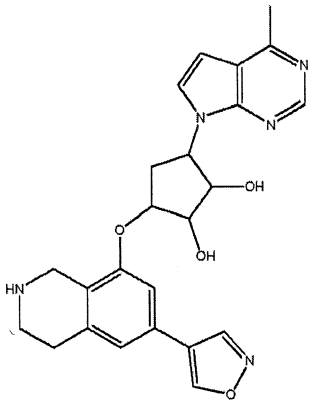


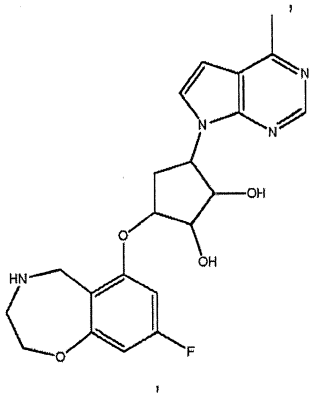


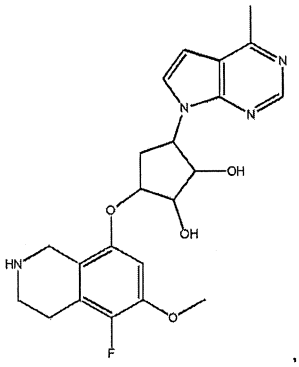


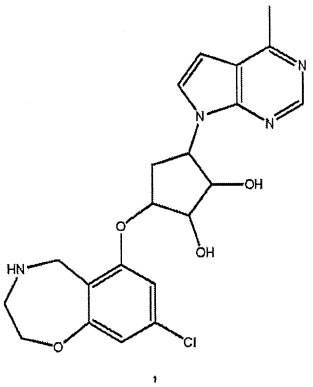


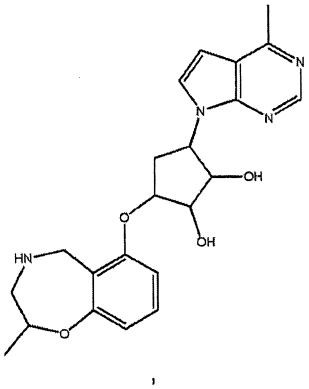


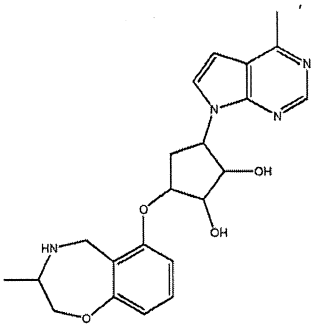


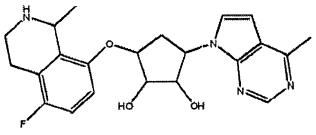


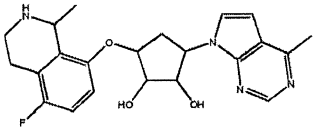


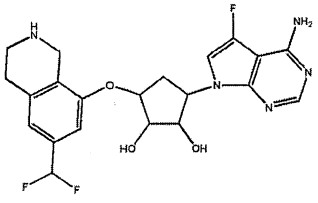


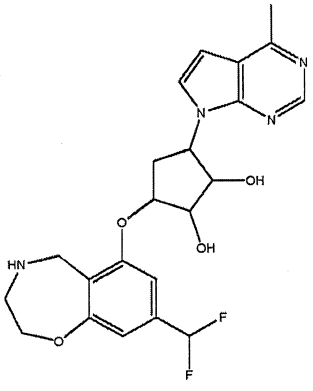


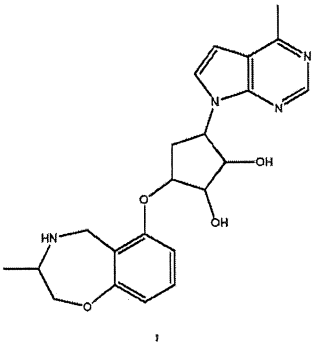


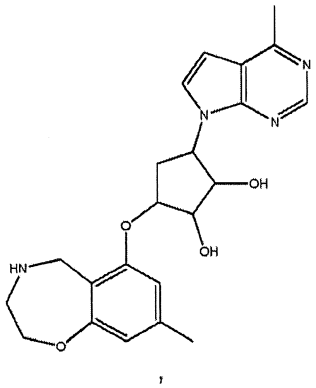


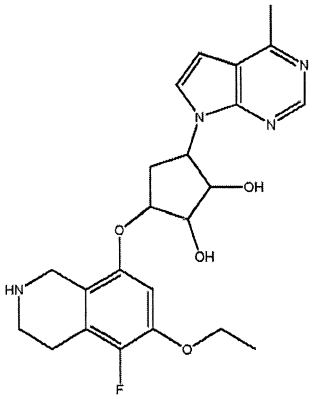


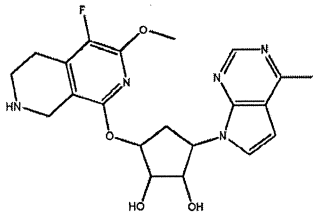


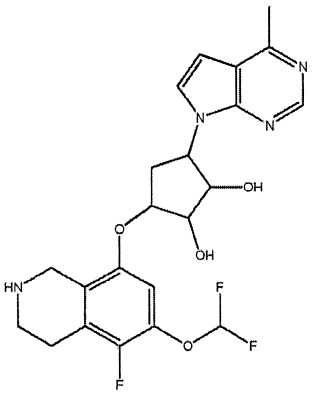


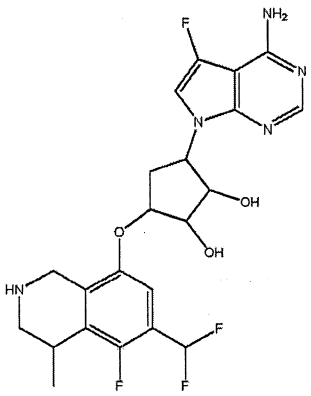


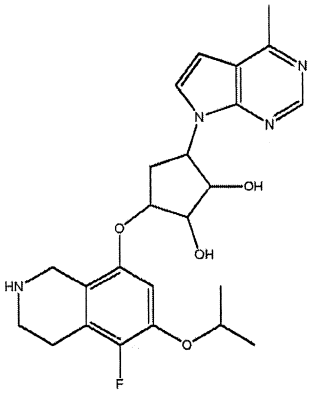


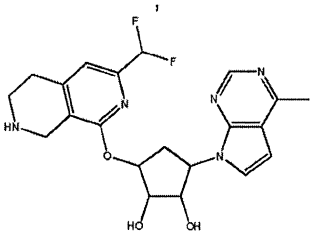


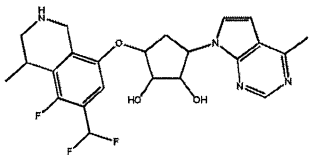


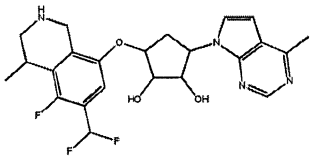


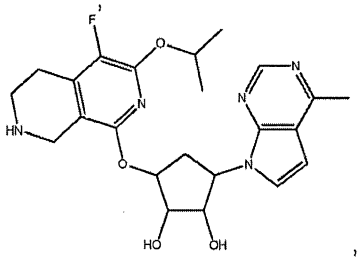


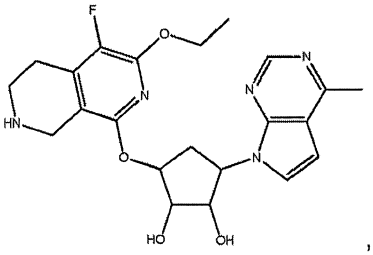


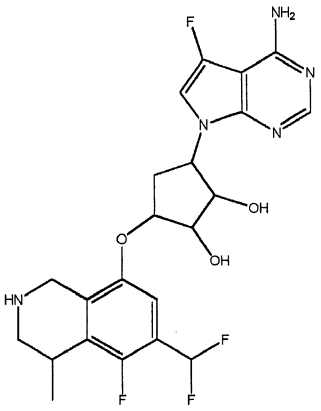




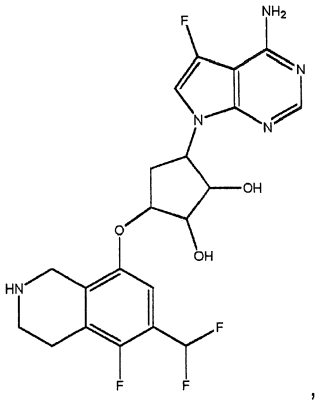








và

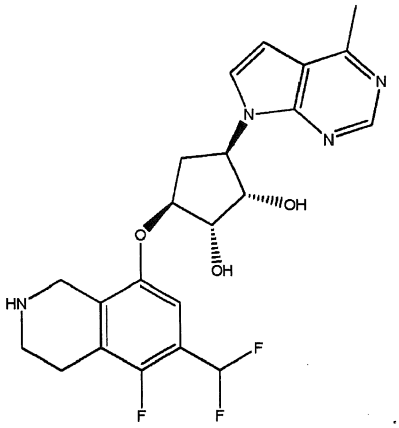


,

hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(diflometyl)-5-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopentan-1,2-diol hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



.

14. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó muối này được chọn từ các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulphat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/-clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, sacarat, stearat, suxinat,

tartrat, tosylat, trifloaxetat, nhôm, arginin, benzatin, canxi, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olamin, kali, natri, tromethamin và kẽm.

15. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 14, trong đó muối này được chọn từ các muối hydroclorua, tosylat và mesylat.

16. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> PFIZER INC.
Tatlock, John H.
McAlpine, Indrawan J
Tran-Dube, Michelle B
Rui, Eugene Y
Wythes, Martin J
Kumpf, Robert A
McTigue, Michele A
Patman, Ryan

<120> HỢP CHẤT CARBONUCLEOSIT ĐƯỢC THẾ HỮU ÍCH DÙNG LÀM CHẤT CHỐNG UNG THƯ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> PC72307A

<140> 62/506,076
<141> 2017-05-15

<150> 62/346,226
<151> 2016-06-06

<150> 62/376,856
<151> 2016-08-18

<150> 62/431,714
<151> 2016-12-08

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 649
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 1

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Arg Ala Thr Ala Ala Met
1 5 10 15

Ala Val Gly Gly Ala Gly Gly Ser Arg Val Ser Ser Gly Arg Asp Leu
20 25 30

Asn Cys Val Pro Glu Ile Ala Asp Thr Leu Gly Ala Val Ala Lys Gln
35 40 45

Gly Phe Asp Phe Leu Cys Met Pro Val Phe His Pro Arg Phe Lys Arg
50 55 60

Glu Phe Ile Gln Glu Pro Ala Lys Asn Arg Pro Gly Pro Gln Thr Arg

65 70 75 80

Ser Asp Leu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Trp Asn Thr Leu Ile Val Gly
85 90 95

Lys Leu Ser Pro Trp Ile Arg Pro Asp Ser Lys Val Glu Lys Ile Arg
100 105 110

Arg Asn Ser Glu Ala Ala Met Leu Gln Glu Leu Asn Phe Gly Ala Tyr
115 120 125

Leu Gly Leu Pro Ala Phe Leu Leu Pro Leu Asn Gln Glu Asp Asn Thr
130 135 140

Asn Leu Ala Arg Val Leu Thr Asn His Ile His Thr Gly His His Ser
145 150 155 160

Ser Met Phe Trp Met Arg Val Pro Leu Val Ala Pro Glu Asp Leu Arg
165 170 175

Asp Asp Ile Ile Glu Asn Ala Pro Thr Thr His Thr Glu Glu Tyr Ser
180 185 190

Gly Glu Glu Lys Thr Trp Met Trp Trp His Asn Phe Arg Thr Leu Cys
195 200 205

Asp Tyr Ser Lys Arg Ile Ala Val Ala Leu Glu Ile Gly Ala Asp Leu
210 215 220

Pro Ser Asn His Val Ile Asp Arg Trp Leu Gly Glu Pro Ile Lys Ala
225 230 235 240

Ala Ile Leu Pro Thr Ser Ile Phe Leu Thr Asn Lys Lys Gly Phe Pro
245 250 255

Val Leu Ser Lys Met His Gln Arg Leu Ile Phe Arg Leu Leu Lys Leu
260 265 270

Glu Val Gln Phe Ile Ile Thr Gly Thr Asn His His Ser Glu Lys Glu
275 280 285

Phe Cys Ser Tyr Leu Gln Tyr Leu Glu Tyr Leu Ser Gln Asn Arg Pro
290 295 300

```
Pro Pro Asn Ala Tyr Glu Leu Phe Ala Lys Gly Tyr Glu Asp Tyr Leu
305                 310                 315                 320

Gln Ser Pro Leu Gln Pro Leu Met Asp Asn Leu Glu Ser Gln Thr Tyr
                325                 330                 335

Glu Val Phe Glu Lys Asp Pro Ile Lys Tyr Ser Gln Tyr Gln Gln Ala
            340                 345                 350

Ile Tyr Lys Cys Leu Leu Asp Arg Val Pro Glu Glu Glu Lys Asp Thr
        355                 360                 365

Asn Val Gln Val Leu Met Val Leu Gly Ala Gly Arg Gly Pro Leu Val
    370                 375                 380

Asn Ala Ser Leu Arg Ala Ala Lys Gln Ala Asp Arg Arg Ile Lys Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ala Val Glu Lys Asn Pro Asn Ala Val Val Thr Leu Glu Asn Trp
                405                 410                 415

Gln Phe Glu Glu Trp Gly Ser Gln Val Thr Val Val Ser Ser Asp Met
            420                 425                 430

Arg Glu Trp Val Ala Pro Glu Lys Ala Asp Ile Ile Val Ser Glu Leu
        435                 440                 445

Leu Gly Ser Phe Ala Asp Asn Glu Leu Ser Pro Glu Cys Leu Asp Gly
    450                 455                 460

Ala Gln His Phe Leu Lys Asp Asp Gly Val Ser Ile Pro Gly Glu Tyr
465                 470                 475                 480

Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ile Ser Ser Ser Lys Leu Tyr Asn Glu Val
                485                 490                 495

Arg Ala Cys Arg Glu Lys Asp Arg Asp Pro Glu Ala Gln Phe Glu Met
            500                 505                 510

Pro Tyr Val Val Arg Leu His Asn Phe His Gln Leu Ser Ala Pro Gln
        515                 520                 525
```

```
Pro Cys Phe Thr Phe Ser His Pro Asn Arg Asp Pro Met Ile Asp Asn
    530                 535                 540

Asn Arg Tyr Cys Thr Leu Glu Phe Pro Val Glu Val Asn Thr Val Leu
545                 550                 555                 560

His Gly Phe Ala Gly Tyr Phe Glu Thr Val Leu Tyr Gln Asp Ile Thr
                565                 570                 575

Leu Ser Ile Arg Pro Glu Thr His Ser Pro Gly Met Phe Ser Trp Phe
            580                 585                 590

Pro Ile Leu Phe Pro Ile Lys Gln Pro Ile Thr Val Arg Glu Gly Gln
        595                 600                 605

Thr Ile Cys Val Arg Phe Trp Arg Cys Ser Asn Ser Lys Lys Val Trp
    610                 615                 620

Tyr Glu Trp Ala Val Thr Ala Pro Val Cys Ser Ala Ile His Asn Pro
625                 630                 635                 640

Thr Gly Arg Ser Tyr Thr Ile Gly Leu
                645
```

<210> 2
<211> 342
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 2

```
Met Arg Lys Glu Thr Pro Pro Pro Leu Val Pro Pro Ala Ala Arg Glu
1               5                   10                  15

Trp Asn Leu Pro Pro Asn Ala Pro Ala Cys Met Glu Arg Gln Leu Glu
            20                  25                  30

Ala Ala Arg Tyr Arg Ser Asp Gly Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ser Ser
        35                  40                  45

Leu Ser Gly Arg Cys Trp Ala Gly Ser Leu Trp Leu Phe Lys Asp Pro
    50                  55                  60

Cys Ala Ala Pro Asn Glu Gly Phe Cys Ser Ala Gly Val Gln Thr Glu
```

65 70 75 80

Ala Gly Val Ala Asp Leu Thr Trp Val Gly Glu Arg Gly Ile Leu Val
85 90 95

Ala Ser Asp Ser Gly Ala Val Glu Leu Trp Glu Leu Asp Glu Asn Glu
100 105 110

Thr Leu Ile Val Ser Lys Phe Cys Lys Tyr Glu His Asp Asp Ile Val
115 120 125

Ser Thr Val Ser Val Leu Ser Ser Gly Thr Gln Ala Val Ser Gly Ser
130 135 140

Lys Asp Ile Cys Ile Lys Val Trp Asp Leu Ala Gln Gln Val Val Leu
145 150 155 160

Ser Ser Tyr Arg Ala His Ala Ala Gln Val Thr Cys Val Ala Ala Ser
165 170 175

Pro His Lys Asp Ser Val Phe Leu Ser Cys Ser Glu Asp Asn Arg Ile
180 185 190

Leu Leu Trp Asp Thr Arg Cys Pro Lys Pro Ala Ser Gln Ile Gly Cys
195 200 205

Ser Ala Pro Gly Tyr Leu Pro Thr Ser Leu Ala Trp His Pro Gln Gln
210 215 220

Ser Glu Val Phe Val Phe Gly Asp Glu Asn Gly Thr Val Ser Leu Val
225 230 235 240

Asp Thr Lys Ser Thr Ser Cys Val Leu Ser Ser Ala Val His Ser Gln
245 250 255

Cys Val Thr Gly Leu Val Phe Ser Pro His Ser Val Pro Phe Leu Ala
260 265 270

Ser Leu Ser Glu Asp Cys Ser Leu Ala Val Leu Asp Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Glu Leu Phe Arg Ser Gln Ala His Arg Asp Phe Val Arg Asp Ala Thr
290 295 300

Trp Ser Pro Leu Asn His Ser Leu Leu Thr Thr Val Gly Trp Asp His
305 310 315 320

Gln Val Val His His Val Val Pro Thr Glu Pro Leu Pro Ala Pro Gly
325 330 335

Pro Ala Ser Val Thr Glu
340

<210> 3
<211> 21
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 3

Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys
1 5 10 15

Arg His Arg Lys Val
20