



(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)



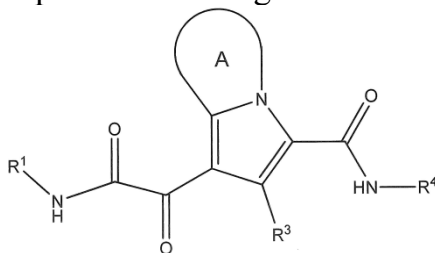
1-0035746

(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/4192; A61K 31/4245; C07D 519/00; A61K 31/4439; A61K 31/407; A61K 31/433 (13) B

- (21) 1-2019-01393 (22) 25/08/2017
(86) PCT/US2017/048565 25/08/2017 (87) WO2018/039531 01/03/2018
(30) 62/380,063 26/08/2016 US; 62/416,020 01/11/2016 US
(45) 25/05/2023 422 (43) 25/07/2019 376A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) DU, Jinfu (US); KAPLAN, Joshua A. (US); KIRSCHBERG, Thorsten A. (DE);
KOBAYASHI, Tetsuya (JP); LAZERWITH, Scott E. (US); LEE, Rick Andrew (US);
MEDLEY, Jonathan William (US); MITCHELL, Michael L. (US); MORGANELLI,
Philip Anthony (US); PYUN, Hyung-Jung (US); SHEVICK, Sophia L. (US);
SQUIRES, Neil H. (CA); WATKINS, William J. (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYROLIZIN DUNG HỢP ĐƯỢC THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyrol dung hợp được thể có công thức I, và dược phẩm chứa các hợp chất này để ức chế quá trình sao chép virus gây bệnh viêm gan B (HBV), và các phương pháp điều chế chúng.



Công thức I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến các hợp chất pyrolizin được thể nhất định, và được phẩm ức chế quá trình sao chép HBV, và các phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

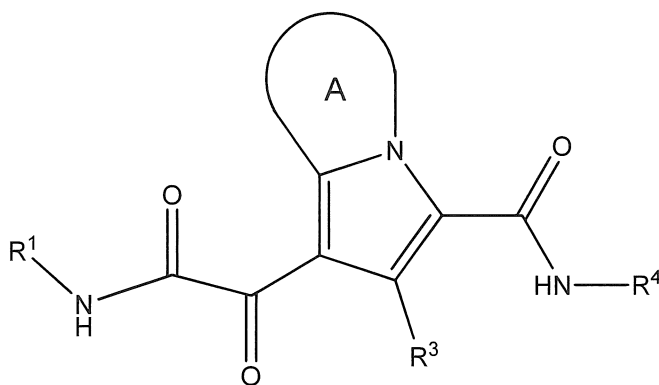
Virut gây bệnh viêm gan B (hepatitis B virus - HBV) là virut ADN sợi kép một phần, có vỏ bọc. HBV là bệnh lây nhiễm ảnh hưởng tới gan. Các triệu chứng ban đầu của bệnh lây nhiễm này có thể bao gồm nôn mửa, vàng da, hôn mê, nước tiểu thẫm màu, và đau bụng. Bệnh nhiễm HBV mạn tính có thể gây xơ gan và ung thư gan. Các phương pháp điều trị có sẵn hiện nay có thể ức chế mức độ sao chép của virut này và làm giảm tối thiểu sự tổn thương cho gan; tuy nhiên, không có các phương pháp điều trị có sẵn hiện nay mà có thể điều trị triệt để bệnh nhiễm HBV một cách đáng tin cậy.

Do tỷ lệ mắc bệnh nhiễm HBV vẫn tiếp tục tăng lên, nên vẫn có nhu cầu về việc lựa chọn điều trị mới, bao gồm các chất ức chế quá trình sao chép HBV mới. Ngoài ra, các hợp chất có khả năng ức chế quá trình sao chép HBV, đồng thời có độ thanh thải chuyển hóa thấp đã được dự đoán được đặc biệt quan tâm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tạo ra các hợp chất có khả năng ức chế quá trình sao chép HBV để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HBV.

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



Công thức I

hoặc muối được dụng của nó,

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là halogen, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1A} là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1B} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 $-OH$ hoặc $-NR^a R^b$, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1C} là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^X độc lập là $-H$, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^Y độc lập là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

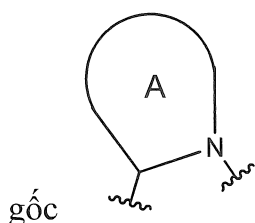
hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}alkyl$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^a là $-H$, $C_{1-3}alkyl$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là $-H$ hoặc $C_{1-3}alkyl$; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;



là pyrrolidin hoặc dị vòng hai vòng có 5-7 cạnh có một nguyên tử nitơ, tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nhóm R^2 ;

trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen, $C_{1-3}alkyl$, $-OH$, hoặc $-OC_{1-3}alkyl$;

R^3 là $-H$, halogen, hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^4 là $C_{6-10}aryl$ tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và

mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là $-CN$, halogen, $C_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế quá trình sao chép HBV, bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, cho cá thể (ví dụ, người).

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV, bao gồm việc cho cá thể (ví dụ, người) có nhu cầu cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV bao gồm việc dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong trị liệu y khoa.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV.

Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm các hợp chất, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm nêu trên. Sáng chế cũng đề cập đến vật phẩm sản xuất bao gồm liều đơn vị của các hợp chất, hoặc muối được dụng của chúng nêu trên. Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả dưới đây được đưa ra bằng cách hiểu rằng sáng chế được xem là ví dụ minh họa cho đối tượng cần được bảo hộ, và không được dự định để giới hạn các yêu cầu bảo hộ kèm theo ở các phương án cụ thể đã được minh họa. Các đề mục sử dụng trong phần mô tả này được đưa ra để cho thuận tiện và không nhằm giới hạn yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Các phương án minh họa trong các đề mục bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án minh họa trong các đề mục khác bất kỳ.

I. Định nghĩa

Nếu không được xác định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học dùng trong bản mô tả này có nghĩa tương tự như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Dấu gạch ngang nằm phía trước hoặc phía cuối của nhóm hóa học để nhằm dễ dàng chỉ ra điểm gắn kết với phần gốc; các nhóm hóa học có thể

được mô tả có hoặc không có một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không làm mất nghĩa ban đầu của chúng. Tiền tố như “C_{u-v}” hoặc (C_u-C_v) chỉ ra rằng các nhóm sau có u đến v nguyên tử cacbon, trong đó u và v là các số nguyên. Ví dụ, “C₁₋₆alkyl” chỉ ra rằng nhóm alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

“Alkyl” là hydrocacbon bão hòa hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có 1 đến 10 nguyên tử cacbon (tức là, (C₁₋₁₀)alkyl) hoặc 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, (C₁₋₈)alkyl) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, (C₁₋₆ alkyl) hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, (C₁₋₄)alkyl). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (*n*-Pr, *n*-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (*i*-Pr, *i*-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (*n*-Bu, *n*-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (*i*-Bu, *i*-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (*s*-Bu, *s*-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (*t*-Bu, *t*-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (*n*-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetyl-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), và octyl (-CH₂)₇CH₃.

“Alkoxy” dùng để chỉ nhóm -O-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Ví dụ, C₁₋₄alkoxy dùng để chỉ nhóm -O-alkyl có 1 đến 4 cacbon.

“Alkynyl” là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₈ alkyn,) hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₆ alkynyl) hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₄ alkynyl). Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenyl (-C≡CH), propargyl (-CH₂C≡CH), và -CH₂-C≡C-CH₃.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ flo (-F), clo (-Cl), brom (-Br) và iot (-I).

Thuật ngữ “haloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ alkyl như được xác định ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của alkyl độc lập được thay thế bằng phần tử thế halo, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, C₁₋₄haloalkyl là C₁₋₄alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của C₁₋₄alkyl được thay thế bằng phần tử thế halo. Ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở flometyl, floclometyl, diflometyl, difloclometyl, triflometyl, 1,1,1-trifloetyl và pentaflloetyl.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ tất cả vòng cacbon thơm riêng lẻ hoặc tất cả hệ vòng cacbon đa ngưng tụ trong đó ít nhất một trong số các vòng là thơm. Ví dụ, theo các phương án nhất định, nhóm aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon, 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Aryl bao gồm gốc phenyl. Aryl cũng bao gồm nhiều hệ vòng ngưng tụ (ví dụ, các hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng) có khoảng 9 đến 20 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong đó các vòng khác có thể là thơm hoặc không thơm (tức là, vòng cacbon). Nhiều hệ vòng ngưng tụ như vậy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo trên phần cacbon vòng bất kỳ của nhiều hệ vòng ngưng tụ. Các vòng của nhiều hệ vòng ngưng tụ có thể được liên kết với nhau qua liên kết ngưng tụ, spiro và cầu nối khi đáp ứng yêu cầu về hóa trị. Cũng cần hiểu rằng khi viện dẫn tới aryl có cạnh chứa khoảng các nguyên tử nhất định (ví dụ, aryl có 6-10 cạnh), thì khoảng các nguyên tử là tổng số nguyên tử trên vòng của aryl. Ví dụ, aryl có 6 cạnh có thể bao gồm phenyl và aryl có 10 cạnh có thể bao gồm naphtyl và 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtyl. Ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, indenyl, naphtyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtyl, anthracenyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ một vòng thơm có ít nhất một nguyên tử không phải cacbon trên vòng, trong đó nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh; “heteroaryl” cũng bao gồm nhiều hệ vòng ngưng tụ có ít nhất một vòng thơm như vậy, mà nhiều hệ vòng ngưng tụ còn được mô tả dưới đây. Do đó, “heteroaryl” bao gồm một vòng thơm có khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và khoảng 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ cũng có thể có mặt ở dạng oxy hóa với điều kiện vòng này là thơm. Các hệ vòng heteroaryl được lấy làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl hoặc furyl. “Heteroaryl” cũng

bao gồm nhiều hệ vòng ngưng tụ (ví dụ, các hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng) trong đó nhóm heteroaryl, như được xác định trên đây, được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng được chọn từ các heteroaryl (để tạo ra, ví dụ, 1,8-naphthyridinyl), dị vòng, (để tạo ra, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridinyl), các vòng cacbon (để tạo ra, ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl) và các aryl (để tạo ra, ví dụ, indazolyl) để tạo ra nhiều hệ vòng ngưng tụ. Do đó, heteroaryl (một vòng thơm hoặc nhiều hệ vòng ngưng tụ) có khoảng 1-20 nguyên tử cacbon và khoảng 1-6 nguyên tử khác loại trên vòng heteroaryl. Nhiều hệ vòng ngưng tụ như vậy có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm oxo trên vòng cacbon hoặc các phần dị vòng của vòng ngưng tụ. Các vòng của nhiều hệ vòng ngưng tụ có thể được liên kết với nhau qua liên kết ngưng tụ, spiro và cầu nối khi đáp ứng yêu cầu về hóa trị. Cần phải hiểu rằng các vòng riêng rẽ của nhiều hệ vòng ngưng tụ có thể được liên kết theo trình tự bất kỳ so với vòng khác. Cần phải hiểu rằng điểm gắn kết đối với heteroaryl hoặc nhiều hệ vòng ngưng tụ heteroaryl có thể là ở nguyên tử thích hợp bất kỳ của heteroaryl hoặc nhiều hệ vòng ngưng tụ heteroaryl bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ). Cũng cần phải hiểu rằng khi viện dẫn tới heteroaryl có cạnh chứa khoảng các nguyên tử nhất định (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), thì khoảng các nguyên tử là để chỉ tổng số nguyên tử trên vòng của heteroaryl và bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại. Ví dụ, heteroaryl có 5 cạnh có thể bao gồm thiazolyl và heteroaryl có 10 cạnh có thể bao gồm quinolyl. Các heteroaryl được lấy làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridyl, pyrrol, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, thienyl, indolyl, imidazolyl, oxazolyl, làoxazolyl, thiazolyl, furyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, làoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, quinoxalyl, quinazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolyl benzofuranyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, pyrolo[2,3-b]pyridinyl, quinazolinyl-4(3H)-on, và triazolyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ tất cả các vòng cacbon bão hòa riêng rẽ hoặc không bão hòa một phần có 3 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₂₀ xycloalkyl), ví dụ, từ 3 đến 12 nguyên tử trên vòng, ví dụ, từ 3 đến 10 nguyên tử trên vòng. Thuật ngữ “xycloalkyl” cũng bao gồm tất cả các vòng cacbon đa ngưng tụ, bão hòa và không bão hòa một phần (ví dụ, các hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 nhân vòng cacbon). Do đó, xycloalkyl bao gồm vòng cacbon nhiều vòng như vòng cacbon hai vòng (ví dụ, vòng cacbon hai vòng có khoảng 6 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng như

bixyclo[3.1.0]hexan và bixyclo[2.1.1]hexan), và vòng cacbon đa vòng (ví dụ, vòng cacbon ba vòng và bốn vòng có lên tới khoảng 20 nguyên tử cacbon trên vòng). Các vòng của nhiều hệ vòng ngưng tụ có thể được liên kết với nhau qua liên kết ngưng tụ, spiro và cầu nối khi đáp ứng yêu cầu về hóa trị. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl và 1-xyclohex-3-enyl.

Thuật ngữ “heteroxycyl” hoặc “dị vòng” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ đa hệ vòng không thơm hoặc không có vòng thơm bão hòa đơn lẻ hoặc không bão hòa một phần mà có ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng (tức là, ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh). Trừ khi có quy định cụ thể, nhóm heteroxycyl có từ 5 đến 20 nguyên tử trên vòng, ví dụ từ 3 đến 12 nguyên tử trên vòng, ví dụ từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng. Do đó, thuật ngữ này bao gồm các vòng bão hòa đơn lẻ hoặc không bão hòa một phần (ví dụ, vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh) có khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng và khoảng từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh trên vòng. Các hệ vòng của đa vòng ngưng tụ (ví dụ, heteroxycyl hai vòng) có thể được liên kết với nhau qua liên kết ngưng tụ, spiro và cầu nối khi đáp ứng yêu cầu về hóa trị. Các dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidin, aziridin, imidazolidin, morpholin, oxiran (epoxit), oxetan, thietan, piperazin, piperidin, pyrazolidin, piperidin, pyrrolidin, pyrrolidinon, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, dihydropyridin, tetrahydropyridin, quinuclidin, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, 2-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-yl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azabixyclo[2.1.1]hexanyl, 2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 4-azaspiro[2.4]heptanyl, 5-azaspiro[2.4]heptanyl, và tương tự.

Thuật ngữ “oxo” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ =O.

“Hợp chất theo sáng chế” bao gồm các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), bao gồm các hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 32. Ngoài ra, các hợp chất của Ví dụ 1-49 được bao gồm. Ngoài ra, các hợp chất của Ví dụ 1 đến 152 được bao gồm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “việc điều trị” hoặc “điều trị” là cách thức để thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn. Nhằm mục đích của sáng chế, các kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuyên giảm triệu chứng và/hoặc thu hẹp phạm vi của triệu chứng và/hoặc ngăn ngừa tình trạng xấu thêm của triệu chứng có liên quan tới bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Theo một phương án, “việc điều trị” hoặc “điều trị” bao gồm một hoặc nhiều tác dụng sau: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (ví dụ, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng thu được từ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, và/hoặc thu hẹp phạm vi của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý); b) làm chậm hoặc ngừng sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan tới bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, trì hoãn tình trạng xấu thêm hoặc tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý); và c) làm nhẹ bớt bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, ví dụ, gây thoái biến triệu chứng lâm sàng, cải thiện tình trạng bệnh, trì hoãn quá trình tiến triển của bệnh, tăng cường chất lượng cuộc sống, và/hoặc kéo dài thời gian sống.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phát triển “sự trì hoãn” của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có nghĩa là hoãn, cản trở, làm chậm, làm trễ, làm ổn định và/hoặc hoãn lại sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Sự trì hoãn này có thể thay đổi theo khoảng thời gian, tùy thuộc vào tiểu sử bệnh và/hoặc cá thể cần điều trị. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rõ ràng đã biết rằng sự trì hoãn đủ hoặc đáng kể có thể, về mặt tác dụng, bao hàm cả việc ngăn ngừa, ở chỗ cá thể không phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “việc ngăn ngừa” hoặc “ngăn ngừa” dùng để chỉ phác đồ bảo vệ kháng lại sự khởi phát của bệnh hoặc rối loạn sao cho triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển được. Do đó, “việc ngăn ngừa” đề cập đến việc dùng chất trị liệu (ví dụ, việc dùng chất điều trị) cho đối tượng trước khi các dấu hiệu của bệnh có thể phát hiện được ở đối tượng (ví dụ, việc dùng chất điều trị cho đối tượng khi không có mặt tác nhân lây nhiễm có thể phát hiện được (ví dụ, virus) ở đối tượng). Đối tượng có thể là cá thể có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn, như cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đã biết có liên quan tới sự phát triển hoặc khởi phát của bệnh hoặc rối loạn. Do đó, theo các phương án nhất định, thuật ngữ “ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV” dùng để chỉ việc dùng chất điều trị kháng HBV cho đối tượng không có bệnh nhiễm HBV có thể phát hiện được. Cần hiểu rằng đối tượng để trị liệu ngăn ngừa kháng HBV có thể là cá

thể có nguy cơ nhiễm virus HBV. Cũng cần phải hiểu rằng việc ngăn ngừa này không đòi hỏi tỷ lệ thành công là 100%. Trong một số trường hợp, việc ngăn ngừa có thể được hiểu là làm giảm nguy cơ lây nhiễm, chứ không phải loại trừ hoàn toàn việc xuất hiện sự lây nhiễm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cá thể “có nguy cơ” là cá thể có nguy cơ phát triển tình trạng bệnh cần được điều trị. Cá thể “có nguy cơ” có thể hoặc không thể có bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể phát hiện được, và có thể hoặc không thể có bệnh có thể phát hiện được được biểu hiện trước khi điều trị các phương pháp được nêu trong bản mô tả này. “Có nguy cơ” dùng để chỉ rằng cá thể có một hoặc nhiều yếu tố được gọi là yếu tố nguy cơ, là các thông số có thể xác định được mà có liên quan tới sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý và đã biết trong lĩnh vực này. Cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này có khả năng phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cao hơn so với cá thể không có (các) yếu tố nguy cơ này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” hoặc “lượng hữu hiệu” dùng để chỉ lượng là hữu hiệu để tạo ra đáp ứng sinh học hoặc dược học mong muốn, bao gồm lượng hợp chất mà, khi được dùng cho đối tượng để điều trị bệnh, là đủ để tạo ra tác dụng điều trị bệnh như vậy. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, bệnh, và mức độ trầm trọng của nó và tuổi tác, cân nặng, v.v., của đối tượng cần được điều trị. Lượng hữu hiệu có thể bao gồm khoảng lượng. Như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hữu hiệu có thể là ở dạng một hoặc nhiều liều, nghĩa là, đơn liều hoặc đa liều có thể là cần thiết để đạt được điểm cuối điều trị mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được xem xét trong ngữ cảnh về việc dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu, và tác nhân đơn lẻ có thể được xem xét để đưa ra với lượng hữu hiệu nếu, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác, kết quả mong muốn hoặc có lợi có thể thu được hoặc thu được. Liều thích hợp của các hợp chất dùng đồng thời bất kỳ có thể tùy ý là thấp hơn do tác dụng kết hợp (ví dụ, tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng) của các hợp chất.

“Tá dược được dụng” bao gồm mà không chỉ giới hạn ở chất bổ trợ, chất mang, tá dược, tá dược chảy, chất làm ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất màu, chất tăng cường hương vị, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hoá bất kỳ mà được

phê chuẩn bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (the United States Food and Drug Administration) như có thể chấp nhận được để dùng cho người hoặc vật nuôi.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “việc dùng đồng thời” bao gồm việc dùng liều lượng đơn vị của các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này trước khi hoặc sau khi dùng liều lượng đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, ví dụ, việc dùng hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này trong vòng giây, phút, hoặc giờ dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Ví dụ, theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được dùng trước tiên, sau đó trong vòng giây hoặc phút dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo cách khác, theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được dùng trước tiên, tiếp đó là dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trong các giây hoặc phút. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được dùng trước tiên, sau đó sau khoảng thời gian tính theo giờ (ví dụ, 1-12 giờ), dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được dùng trước tiên, sau đó, sau khoảng thời gian tính theo giờ (ví dụ, 1-12 giờ), dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế. Việc dùng đồng thời hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung thường dùng để chỉ việc dùng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, sao cho lượng hữu hiệu trị liệu của mỗi tác nhân có mặt trong cơ thể bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề cập đến các muối dược dụng, hydrat, các solvat, dạng hỗn biến, dạng đa hình, và tiền dược chất của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này. “Dược dụng” hoặc “được chấp nhận về mặt sinh lý” dùng để chỉ hợp chất, muối, chế phẩm, dạng liều lượng và các nguyên liệu khác là hữu ích trong quá trình bào chế dược phẩm là thích hợp để sử dụng dược phẩm cho động vật hoặc người.

Các hợp chất nêu trong bản mô tả này có thể được điều chế và/hoặc được bào chế ở dạng các muối dược dụng hoặc khi thích hợp ở dạng bazơ tự do. Các muối dược dụng là các muối không độc của dạng bazơ tự do của hợp chất có hoạt tính dược lý mong muốn của bazơ tự do. Các muối này có thể có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ, hợp chất chứa nitơ bazơ có thể được điều chế ở dạng muối dược dụng cho hợp chất phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ không giới hạn về các muối dược dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfite, bisulfite, phosphat, monohydrogen-phosphat,

dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodidua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, suxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, metylsulfonat, propylsulfonat, besylat, xylenulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutytrat, xitrat, lactat, γ -hydroxybutytrat, glycolat, tartrat, và mandelat. Danh sách các muối được dụng thích hợp khác được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0001] Ví dụ về “các muối được dụng” của các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cũng bao gồm các muối có nguồn gốc từ bazơ thích hợp, như kim loại kiềm (ví dụ, natri, kali), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), amoni và NX_4^+ (trong đó X là C_1-C_4 alkyl). Cũng bao gồm các muối cộng bazơ, như các muối natri hoặc kali.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất được nêu trong bản mô tả này hoặc các muối được dụng, các chất đồng phân, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó 1 đến n nguyên tử hydro được gắn vào nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử đơteri hoặc D, trong đó n là số nguyên tử hydro trong phân tử. Như đã biết trong lĩnh vực này, nguyên tử đơteri là chất đồng vị không phóng xạ của nguyên tử hydro. Các hợp chất này có thể làm tăng độ bền để chuyển hóa, và do đó có thể là hữu ích để làm tăng thời gian bán thải của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này hoặc các muối được dụng, chất đồng phân, hoặc hỗn hợp của chúng khi được dùng cho động vật có vú. *Xem, ví dụ, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984).* Các hợp chất này được tổng hợp theo các cách đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng đơteri.

Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I , một cách tương ứng. Việc thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát positron (Positron Emission Topography -

PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền. Các hợp chất có công thức (I) đánh dấu đồng vị thường có thể 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 với quy trình được mô tả trong Ví dụ như được nêu dưới đây bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu trước đó được sử dụng.

Các hợp chất theo các phương án bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc các muối được dùng của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và từ đó có thể tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, ở dạng (*R*)- hoặc (*S*)- hoặc, ở dạng (*D*)- hoặc (*L*)- đối với axit amin. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có như vậy, cũng như các dạng racemic và hoạt quang tinh khiết của chúng. Các chất đồng phân hoạt quang (+) và (-), (*R*)- và (*S*)-, hoặc (*D*)- và (*L*)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được tách phân giải sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, phương pháp sắc ký và phương pháp kết tinh phân đoạn. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách phân lập các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt bao gồm quá trình tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc tách phân giải chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng cao áp bất đối xứng (HPLC). Khi các hợp chất được nêu trong bản mô tả này chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm bất đối xứng hình học khác, và trừ khi được qui định theo cách khác, sáng chế dự định rằng, các hợp chất bao gồm cả các chất đồng phân hình học *E* và *Z*. Tương tự, tất cả các dạng đồng phân cũng dự định được bao gồm. Trong đó các hợp chất có mặt ở dạng không đối xứng của chúng, cần hiểu rằng phương án bao hàm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh cụ thể được làm giàu. Trong đó tính không đối xứng không được nêu cụ thể nhưng cần có mặt, cần hiểu rằng phương án này trực tiếp hướng tới dạng đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh cụ thể được làm giàu; hoặc hỗn hợp racemic hoặc không triệt quang chứa (các) hợp chất này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “hỗn hợp không triệt quang” là hỗn hợp chứa các chất đồng phân lập thể với tỷ lệ khác 1:1.

“Chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ hợp chất tạo ra từ các nguyên tử tương tự được liên kết bởi các liên kết tương tự nhưng có các cấu trúc ba chiều khác nhau, mà không thể được dùng thay đổi cho nhau. Sáng chế dự tính các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và bao gồm “các chất đồng phân đối ảnh”, mà dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể mà các phân tử là phân tử mà hình ảnh của chúng không thể chồng khít qua gương lên nhau.

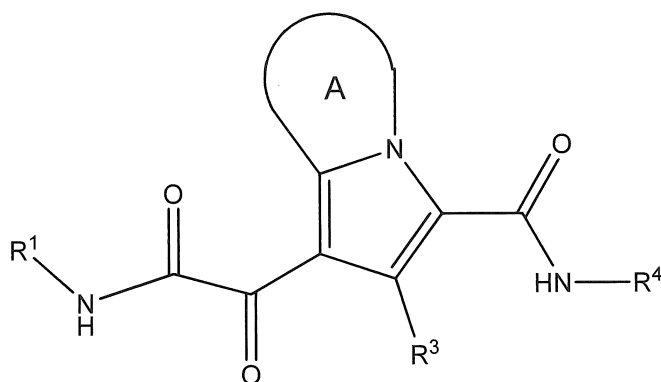
“Chất hỗ biến” dùng để chỉ việc dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử sang nguyên tử khác của cùng một phân tử. Sáng chế bao gồm các chất hỗ biến của các hợp chất bất kỳ này.

“Solvat” được tạo ra bởi sự tương tác của dung môi và hợp chất. Sáng chế đề cập đến các solvat của các muối của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề cập đến hydrat của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này.

“Tiền dược chất” là dẫn xuất không có hoạt tính sinh học của thuốc mà trong quá trình dùng cho người được chuyển hóa thành thuốc gốc có hoạt tính sinh học theo một số con đường hóa học hoặc enzym.

II. Hợp chất

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



Công thức I

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8

cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là halogen, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^XR^Y$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1A} là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1B} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 $-OH$ hoặc $-NR^aR^b$, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1C} là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^X độc lập là $-H$, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

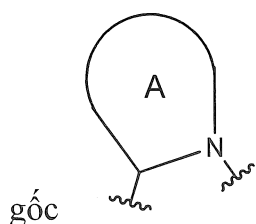
mỗi R^Y độc lập là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}alkyl$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^a là $-H$, $C_{1-3}alkyl$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là $-H$ hoặc $C_{1-3}alkyl$; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;



là pyrrolidin hoặc dị vòng hai vòng có 5-7 cạnh có một nguyên tử nitơ, tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nhóm R^2 ;

trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen, $C_{1-3}alkyl$, $-OH$, hoặc $-OC_{1-3}alkyl$;

R^3 là $-H$, halogen, hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^4 là $C_{6-10}aryl$ tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và

mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là $-CN$, halogen, $C_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$.

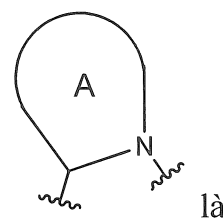
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), R^4 là pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là $-CN$, halogen, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, hoặc $-CN$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, hoặc $-CN$. Theo các phương án

nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), mỗi R^{4B} độc lập là Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, hoặc $-\text{CN}$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), mỗi R^{4B} độc lập là Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, hoặc $-\text{CN}$.

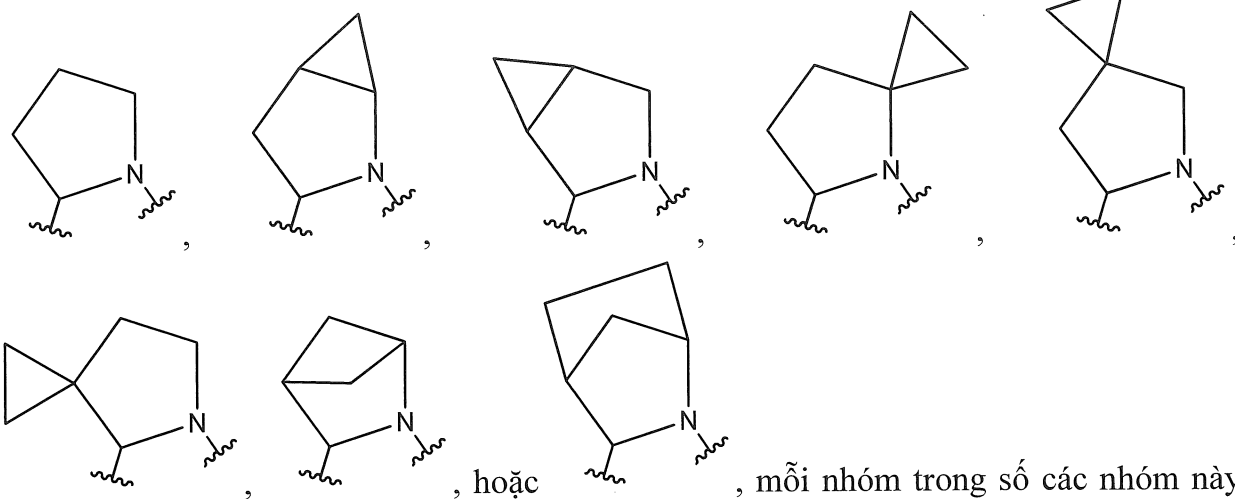
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), R^4 là pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ F, Cl, CF_3 , và CHF_2 . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV), R^4 là pyridin-4-yl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ F, Cl, CF_3 , và CHF_2 .

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) hoặc (II), R^3 là $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{CH}_3$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) hoặc (II), R^3 là $-\text{CH}_3$.

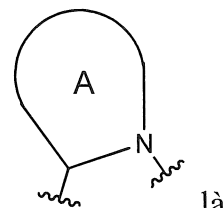
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), gốc



là

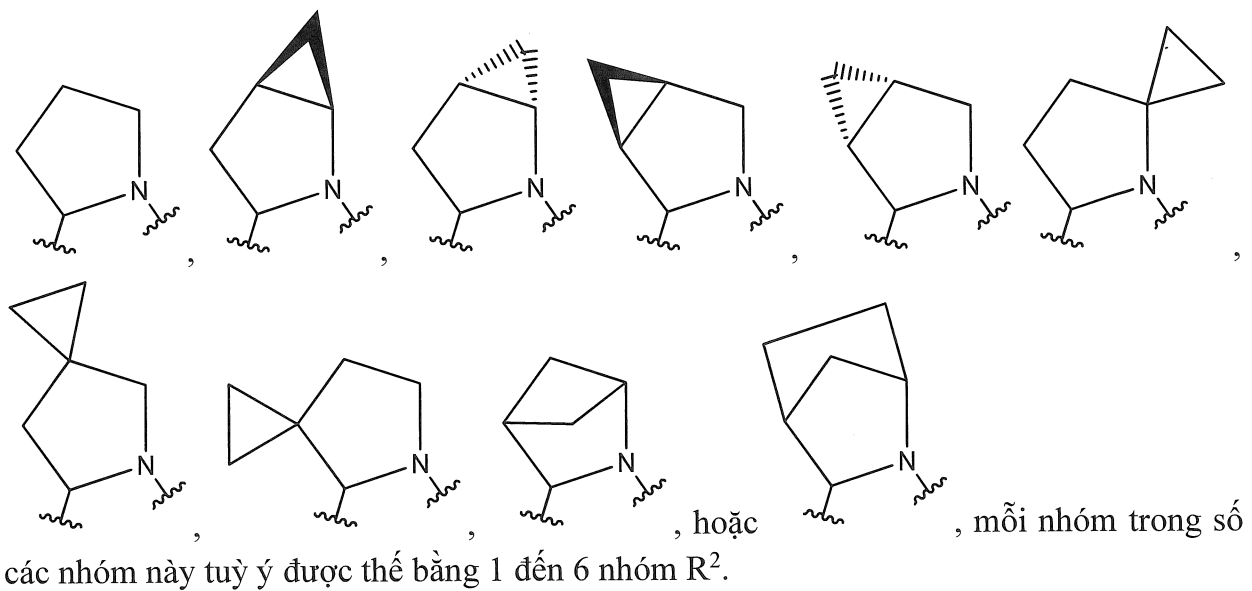


, hoặc , mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nhóm R^2 .

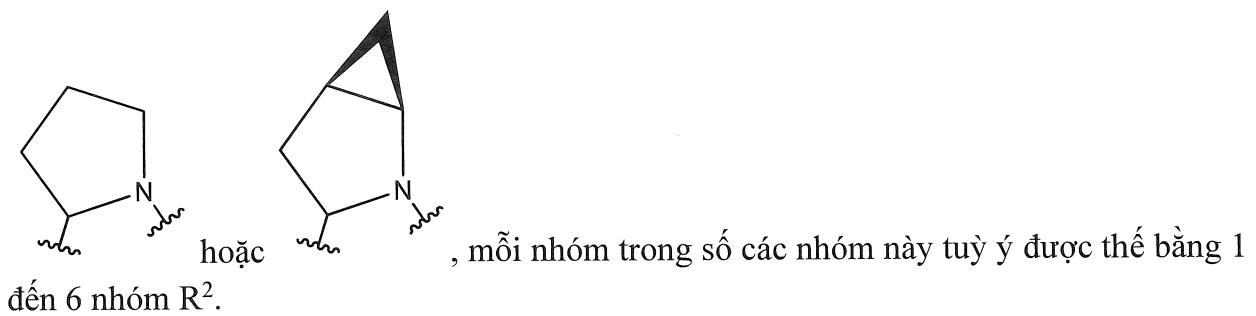
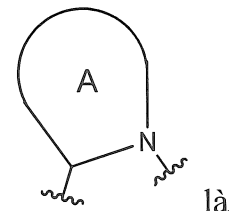


là

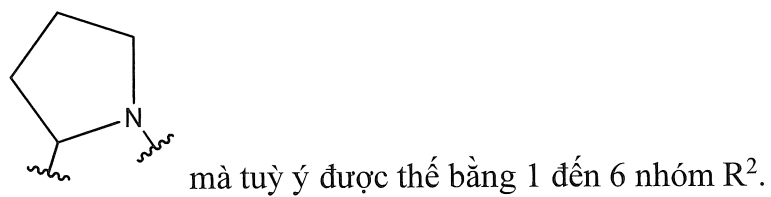
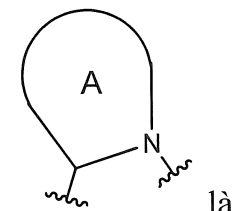
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), gốc



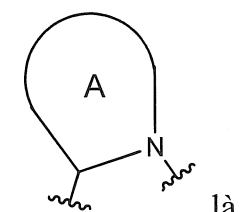
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), gốc

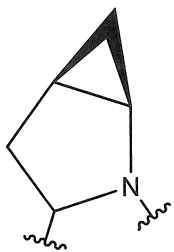


Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), gốc

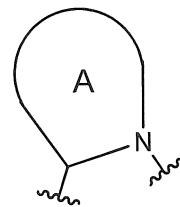


Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), gốc



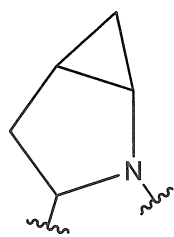


, mà tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nhóm R^2 .

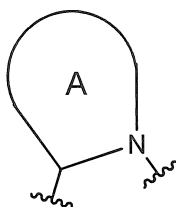


Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), gốc

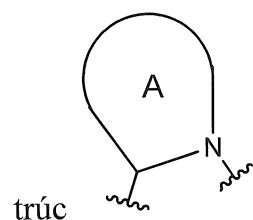
là



, mà tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nhóm R^2 .



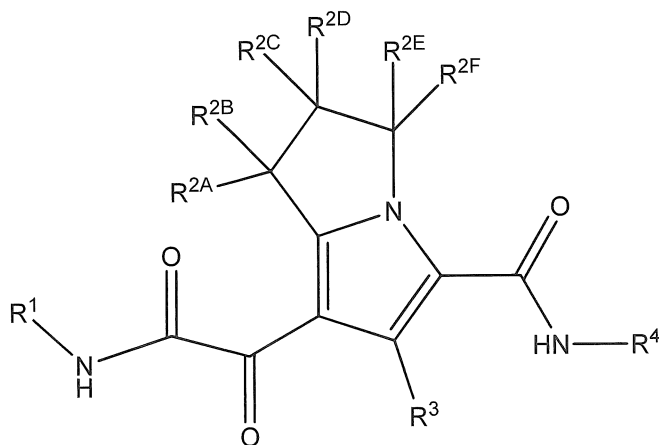
Để tránh nghi ngờ, khi gốc là pyrolidin hoặc dị vòng hai vòng có 5-7 cạnh có một nguyên tử nitơ, một nguyên tử nitơ này dùng để chỉ nitơ được mô tả trong cấu



trúc

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), mỗi R^2 độc lập là C_{1-3} alkyl, -OH, hoặc $-OC_{1-3}$ alkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), mỗi R^2 độc lập là R^2 là $-CH_3$ hoặc OH.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), hợp chất này là hợp chất có công thức (II)



Công thức II

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là halogen, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1A} là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1B} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 $-OH$ hoặc $-NR^a R^b$, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl hoặc $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl;

mỗi R^X độc lập là -H, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^Y độc lập là -H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, methyl, ethyl, oxo, -OH, $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^a là -H, C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là -H hoặc C_{1-3} alkyl; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

mỗi R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{2E} , và R^{2F} độc lập là -H, halogen, C_{1-3} alkyl, -OH, hoặc $-OC_{1-3}$ alkyl, hoặc R^{2C} hoặc R^{2D} có thể cùng với R^{2E} hoặc R^{2F} để tạo ra nhóm xyclopropyl;

R^3 là halogen hoặc methyl;

R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và

mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OC_{1-4}$ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) hoặc (II), R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm

R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là halogen, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^XR^Y$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1A} là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1B} độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 $-OH$ hoặc $-NR^aR^b$, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl hoặc $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl;

mỗi R^X độc lập là $-H$, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^Y độc lập là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^a là $-H$, $C_{1-3}alkyl$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là $-H$ hoặc $C_{1-3}alkyl$; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

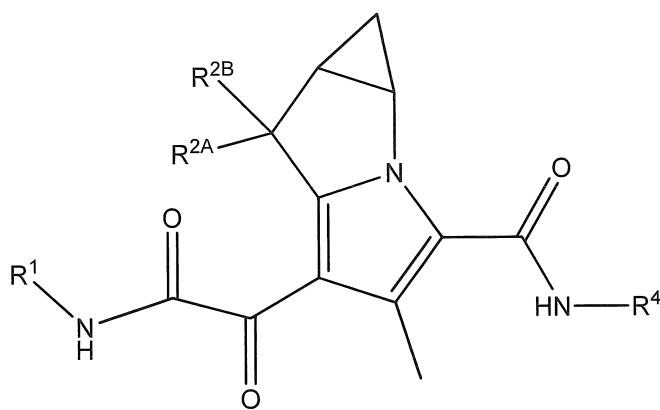
mỗi R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{2E} , và R^{2F} độc lập là $-H$, halogen, $C_{1-3}alkyl$, $-OH$, hoặc $-OC_{1-3}alkyl$, hoặc R^{2C} hoặc R^{2D} có thể cùng với R^{2E} hoặc R^{2F} để tạo ra nhóm xyclopropyl;

R^3 là halogen hoặc methyl;

R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và

mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là $-CN$, halogen, $C_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$.

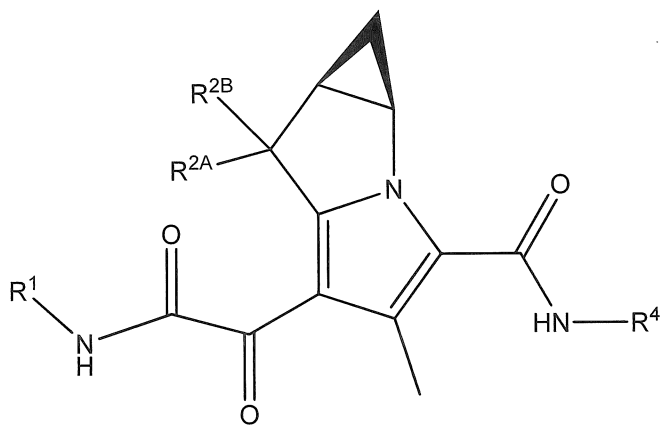
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hợp chất này là hợp chất có công thức (III)



Công thức III

trong đó R^1 , R^{2A} , R^{2B} , và R^4 , là như được xác định trong bản mô tả này đối với công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

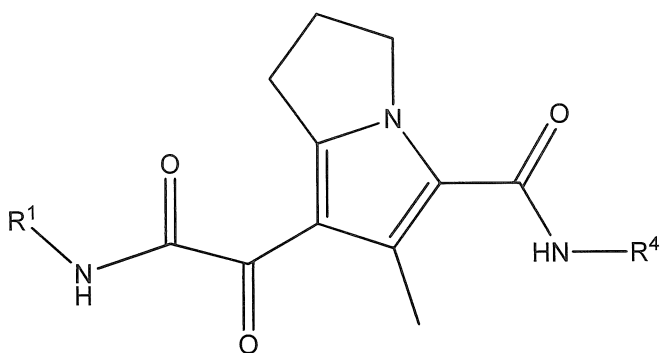
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hợp chất này là hợp chất có công thức (IIIa)



Công thức IIIa

trong đó R^1 , R^{2A} , R^{2B} , và R^4 , là như được xác định trong bản mô tả này đối với Công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hợp chất này là hợp chất có công thức (IV):



Công thức IV

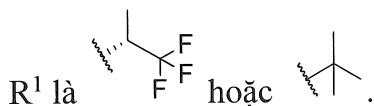
trong đó R^1 và R^4 , là như được xác định trong bản mô tả này đối với là như được xác định trong bản mô tả này đối với Công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} .

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} . Theo các phương án nhất định về

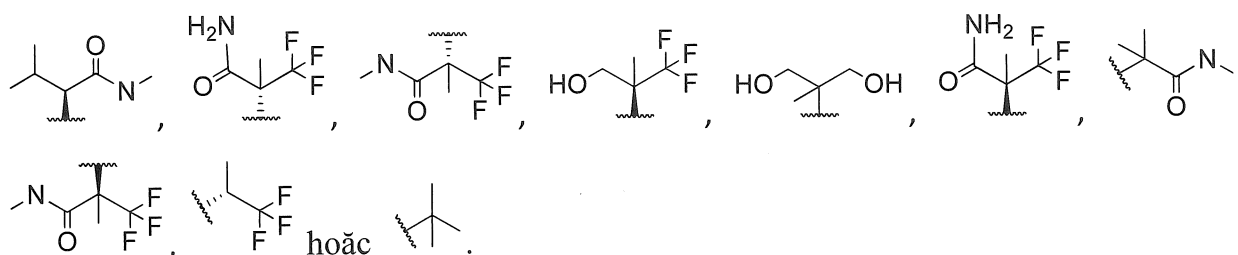
hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 C_{1-2} haloalkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là metyl, etyl, propyl, butyl, hoặc pentyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là etyl hoặc butyl tùy ý được thế bằng C_{1-2} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV),



Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là etyl, propyl, hoặc butyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , trong đó mỗi R^{1A} độc lập là C_{1-2} haloalkyl, -OH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}alkyl)$, hoặc $-C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$.

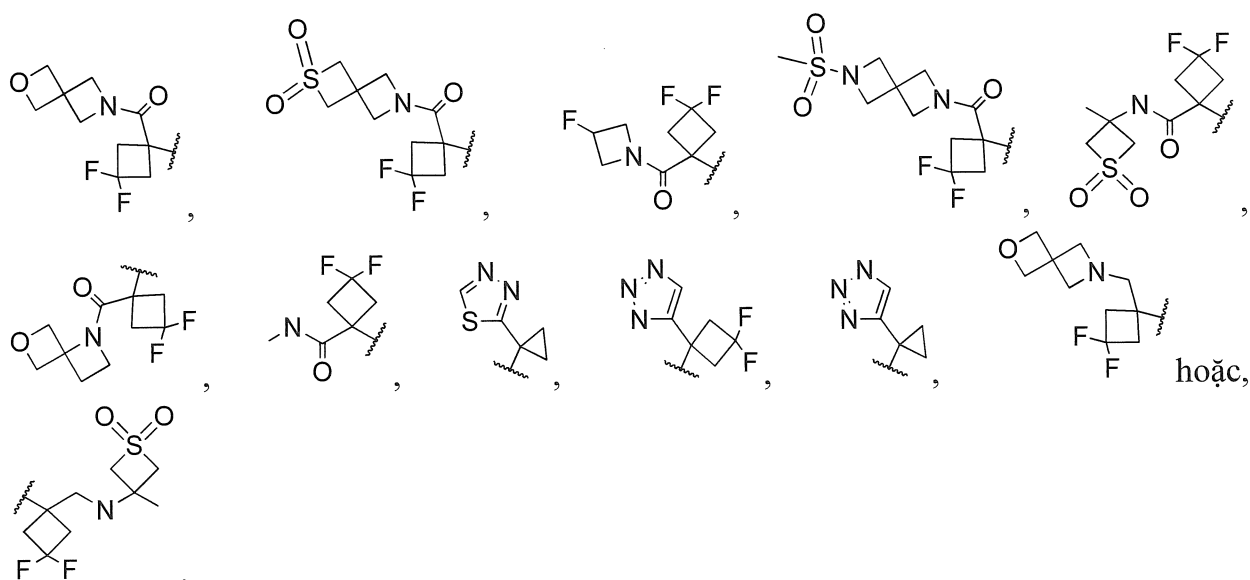
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là



Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), mỗi R^{1B} độc lập là halogen, $C_{1-3}alkyl$ được thế bằng $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), mỗi R^{1B} độc lập là flo, $-CH_2NR^aR^b$, triazolyl, thiadiazolyl, hoặc $-C(O)NR^XR^Y$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), mỗi R^{1B} độc lập là flo, $-CH_2NR^aR^b$, hoặc $-C(O)NR^XR^Y$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), một hoặc hai R^{1B} độc lập là halo và một nhóm R^{1B} là

$-C(O)NR^X R^Y$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), trong đó R^a là metyl hoặc heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} , R^b là $-H$, hoặc R^a và R^b cùng nhau để tạo ra heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} , R^X là metyl hoặc heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} , R^Y là $-H$, hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), 1 hoặc 2 nhóm R^{1B} tùy ý là flo và một nhóm R^{1B} là $-CH_2NR^a R^b$, trong đó R^a là thietanyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm oxo hoặc metyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl và R^b là $-H$ hoặc R^a và R^b cùng nhau để tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), 1 hoặc 2 nhóm R^{1B} tùy ý là flo và một nhóm R^{1B} là $-C(O)NR^X R^Y$ trong đó R^X là metyl hoặc thietanyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm metyl hoặc oxo, R^Y là $-H$, hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, azetidiny, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm mà độc lập là flo, oxo, metyl, hoặc $-S(O)_2CH_3$.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là

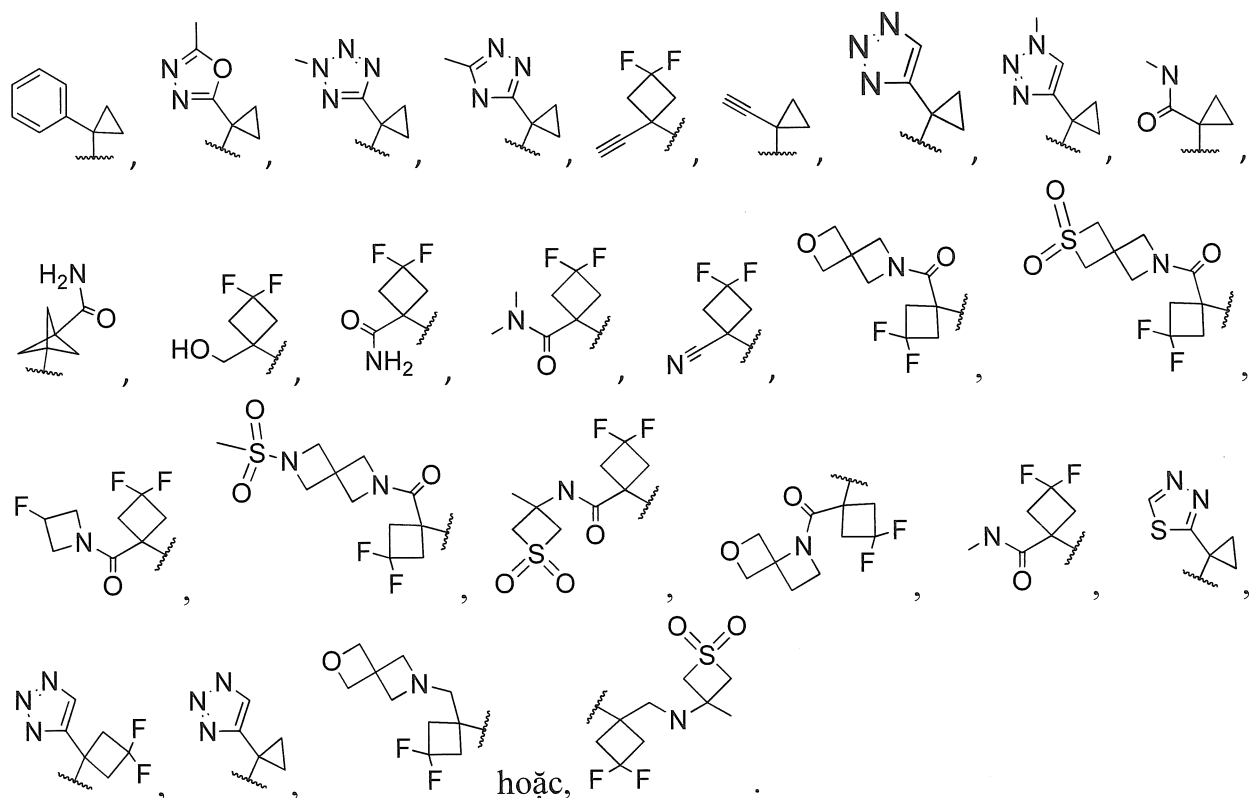


Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R¹ là C₃₋₅ xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B}, trong đó mỗi R^{1B} độc lập là halogen, etynyl, -CN, C₁₋₃alkyl được thế bằng -OH, hoặc -NR^aR^b, -C(O)NR^xR^y, phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D}, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D}.

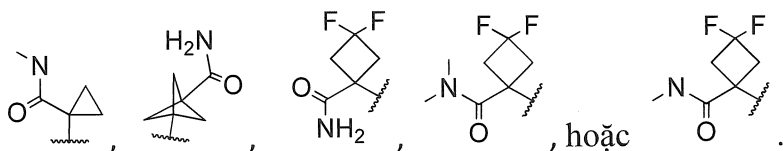
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R¹ là xyclopropyl, bixiclo[1.1.1]pentanyl, xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} trong đó mỗi R^{1B} độc lập là halogen, etynyl, -CN, C₁₋₃alkyl được thế bằng -OH hoặc -NR^aR^b, -C(O)NR^xR^y, phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D}, hoặc heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D}.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R¹ là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và một trong số tetrazolyl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl, oxadiazolyl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl, triazolyl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl, hoặc thiadiazolyl.

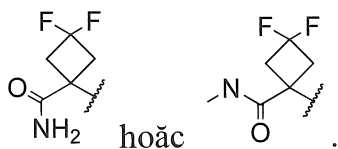
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R¹ là



Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là

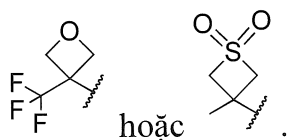


Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là

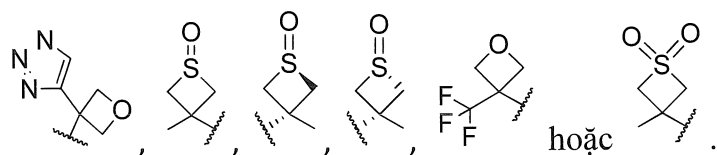


Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là heterocyclyl một vòng có 3 đến 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là oxetanyl hoặc thietanyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-3} alkyl, $-CF_3$, hoặc oxo.

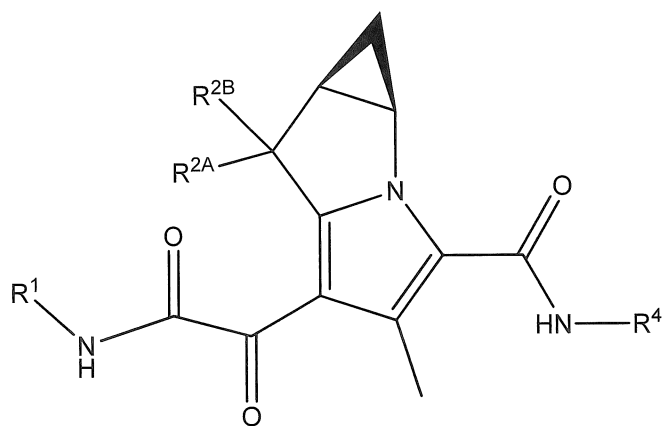
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là:



Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là



Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hợp chất này là hợp chất có công thức (IIIa)



Công thức IIIa

trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc R^1 là heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là C_{1-2} haloalkyl;

mỗi R^{1B} độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một NR^aR^b , C_{1-2} haloalkyl $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^X độc lập là -H, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^Y độc lập là -H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl;

mỗi R^a là $-\text{H}$, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là $-\text{H}$ hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

mỗi R^{2A} và R^{2B} là $-\text{H}$;

R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} , trong đó mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, hoặc $-\text{CN}$ và mỗi R^{4B} độc lập là Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, hoặc $-\text{CN}$; và

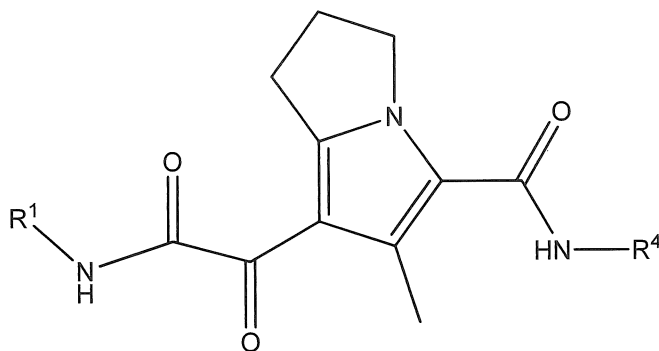
mỗi R^{1D} độc lập là $-\text{CN}$, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (III) hoặc (IIIa), R^1 là C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , một hoặc hai R^{1B} tùy ý là halogen và một nhóm R^{1B} là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, R^X là C_{1-6} alkyl, R^Y là $-\text{H}$, hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, R^{2A} và R^{2B} là $-\text{H}$; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và mỗi R^{4A} và R^{4B} độc lập là $-\text{CN}$, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (III) hoặc (IIIa), R^1 là C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , một hoặc hai R^{1B} tùy ý là halogen và một nhóm R^{1B} là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, R^X là C_{1-6} alkyl, R^Y là $-\text{H}$, hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, R^{2A} và R^{2B} là $-\text{H}$; R^4 là phenyl tùy ý

được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và mỗi R^{4A} và R^{4B} độc lập là $-\text{CN}$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{OC}_{1-4}$ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (III) hoặc (IIIa), R^1 là xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} , một hoặc hai R^{1B} tùy ý là flo và một nhóm R^{1B} là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, R^X là C_{1-6} alkyl, R^Y là $-\text{H}$, R^{2A} và R^{2B} là $-\text{H}$; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} mà độc lập là Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, hoặc $-\text{CN}$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (III) hoặc (IIIa), R^1 là xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} , một hoặc hai R^{1B} tùy ý là flo và một nhóm R^{1B} là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, R^X là C_{1-6} alkyl, R^Y là $-\text{H}$, R^{2A} và R^{2B} là $-\text{H}$; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} mà độc lập là Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, hoặc $-\text{CN}$.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hợp chất này là hợp chất có công thức (IV):



Công thức IV

trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc R^1 là heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là C_{1-2} haloalkyl;

mỗi R^{1B} độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một NR^aR^b , C_{1-2} haloalkyl $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D}

với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ;

mỗi R^X độc lập là -H, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^Y độc lập là -H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, -OH, $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl;

mỗi R^a là -H, C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là -H hoặc C_{1-3} alkyl; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} , trong đó mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, hoặc $-CN$ và mỗi R^{4B} độc lập là Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, hoặc $-CN$; và

mỗi R^{1D} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (VI), R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc R^1 là heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3

nhóm R^{1C} ; mỗi R^{1A} độc lập là C_{1-2} haloalkyl; mỗi R^{1B} độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một NR^aR^b , $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; mỗi R^X độc lập là, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; mỗi R^Y độc lập là -H; hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, -OH, hoặc $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, hoặc C_{1-4} haloalkyl; R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} , và mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OC_{1-4}$ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (VI), R^1 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , xyclopropyl hoặc xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} , hoặc oxetanyl hoặc thietanyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ; mỗi R^{1A} độc lập là C_{1-2} haloalkyl; một hoặc hai R^{1B} tùy ý là halogen và một nhóm R^{1B} là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một NR^aR^b , $-C(O)NR^XR^Y$, triazolyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc thiadiazolyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ; mỗi R^X độc lập là C_{1-3} alkyl hoặc thietanyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; mỗi R^Y độc lập là -H; hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, -OH, hoặc $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-3} alkyl, oxo, hoặc C_{1-3} haloalkyl; R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 -Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, hoặc -CN; và mỗi R^{1D} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và $-C(O)NR^XR^Y$ hoặc $-CH_2NR^aR^b$ trong đó R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra dị vòng một vòng

hoặc hai vòng cso 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} và R^a và R^b cùng nhau để tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng cso 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, azetidinyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, hoặc 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm mà độc lập là flo, oxo, metyl, hoặc $-S(O)_2CH_3$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^a và R^b cùng nhau để tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và triazolyl hoặc thiadiazolyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và triazolyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và triazolyl hoặc thiadiazolyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và triazolyl.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} , trong đó mỗi R^{4A} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OC_{1-4}$ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl và mỗi R^{4B} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OC_{1-4}$ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl, và mỗi

R^{1D} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, -OC₁₋₄alkyl, -OC₁₋₄ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl, và mỗi R^{1D} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và triazolyl; và R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, -OC₁₋₄alkyl, -OC₁₋₄ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

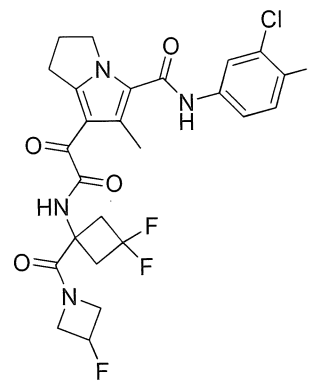
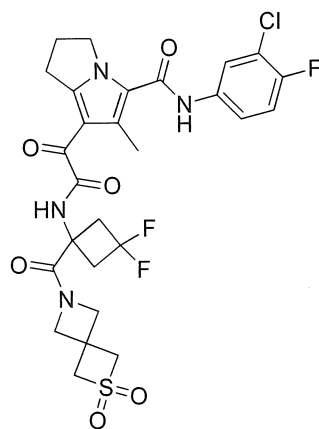
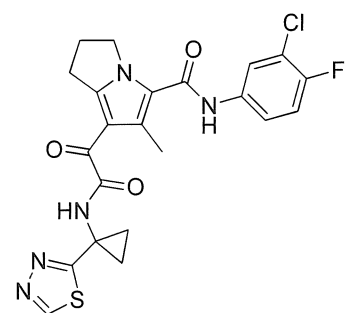
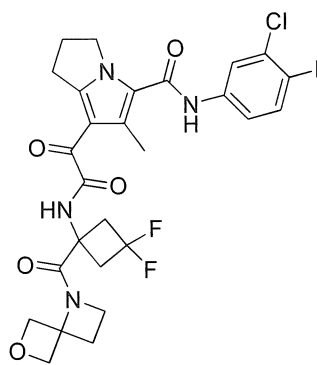
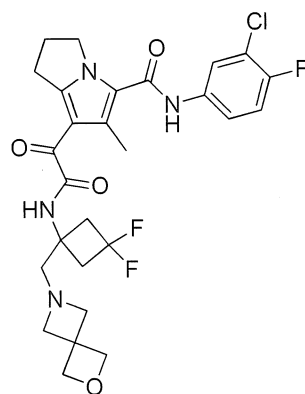
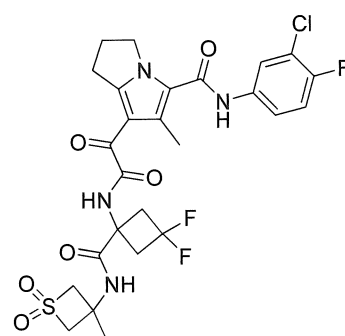
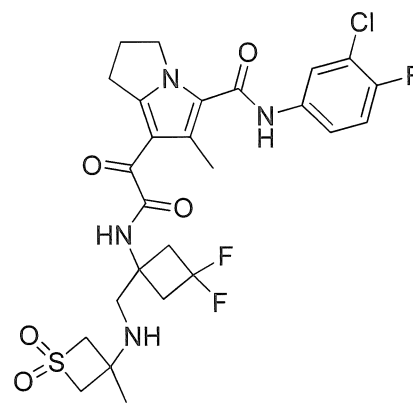
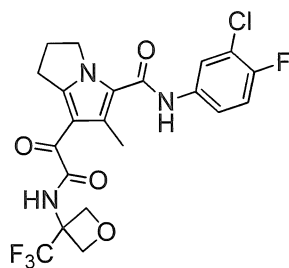
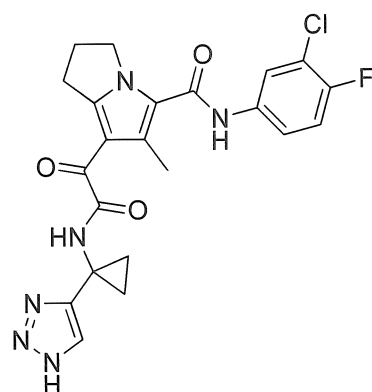
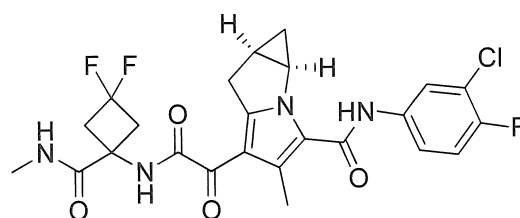
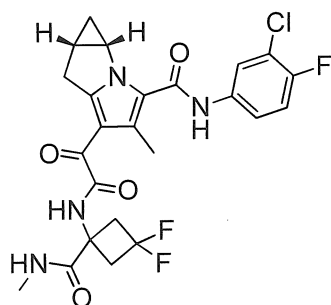
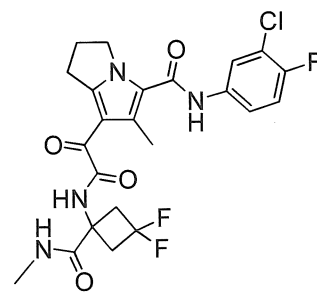
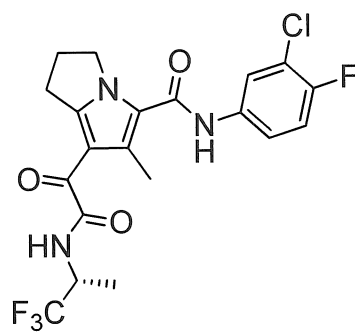
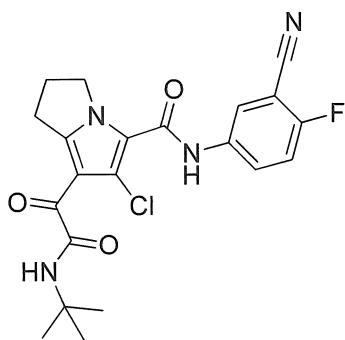
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} , trong đó mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, hoặc -CN và mỗi R^{4B} độc lập là Cl, F, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, hoặc -CN; mỗi R^{1D} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, hoặc -CN và mỗi R^{1D} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và triazolyl; và R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là Cl, F, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, hoặc -CN.

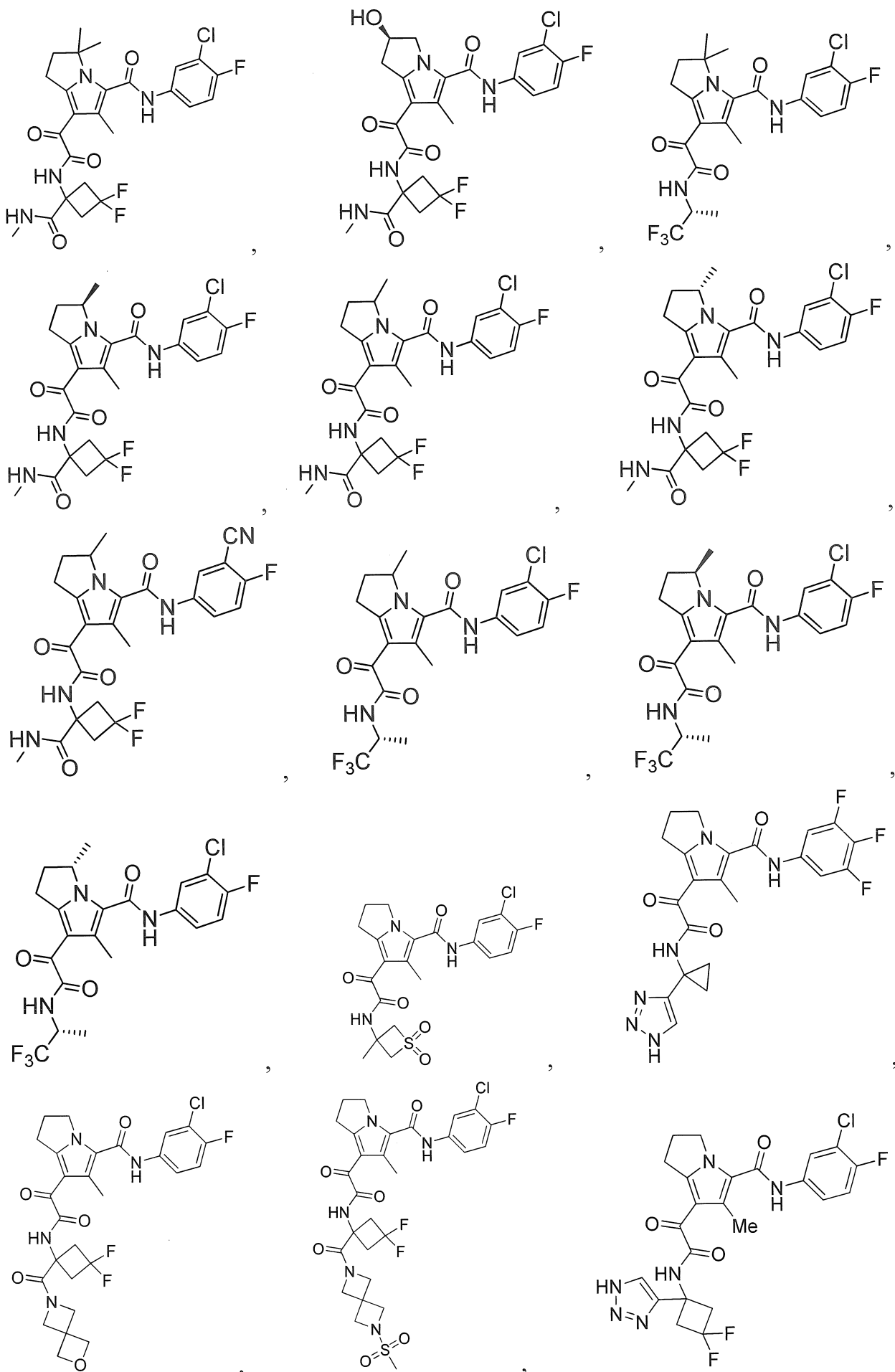
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và -C(O)NR^XR^Y. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và -C(O)NR^XR^Y, trong đó R^X là -H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3

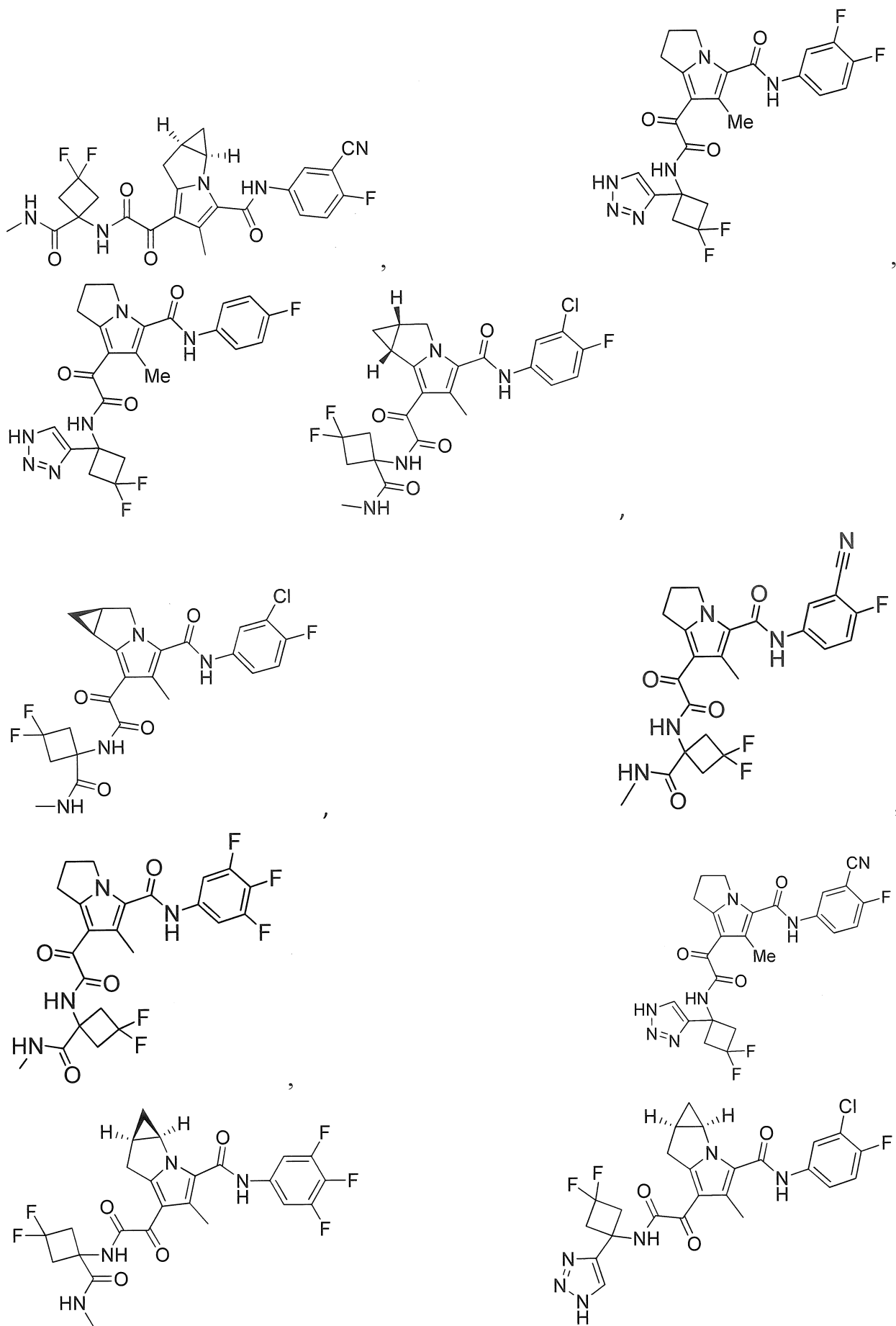
nhóm R^Z và R^Y là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z . Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là C_{1-3} alkyl và R^Y là $-H$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và $-C(O)NHCH_3$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclobutyl được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là C_{1-3} alkyl và R^Y là $-H$.

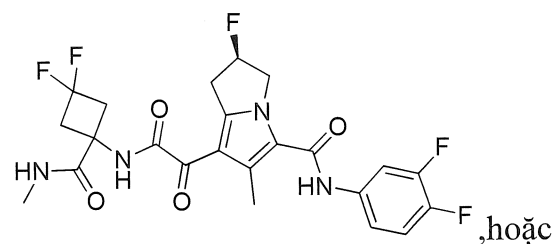
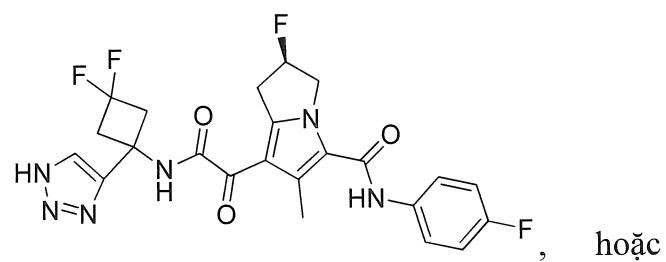
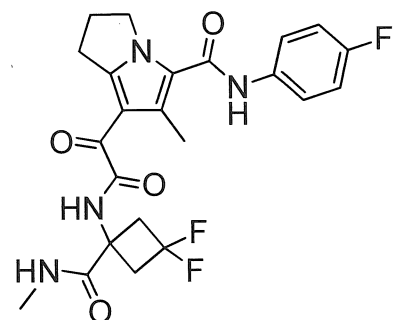
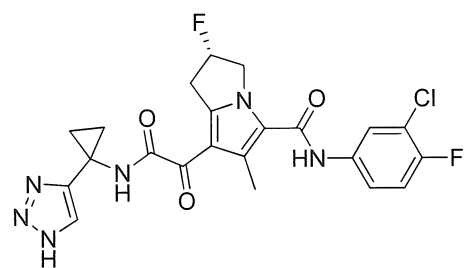
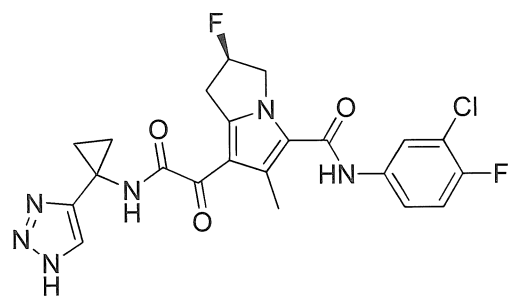
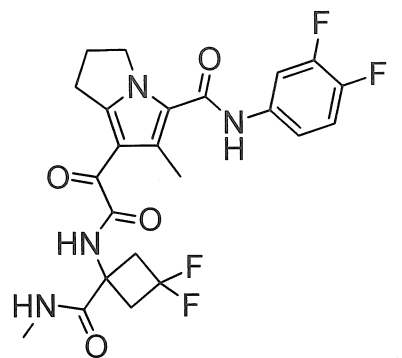
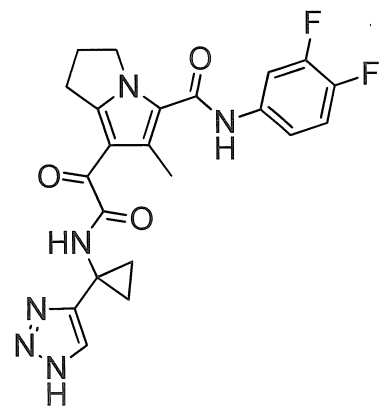
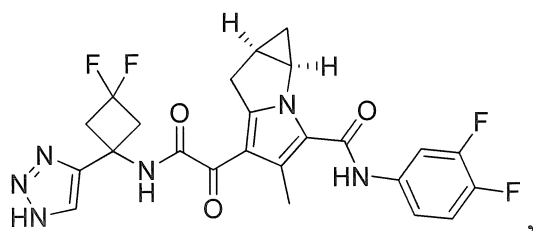
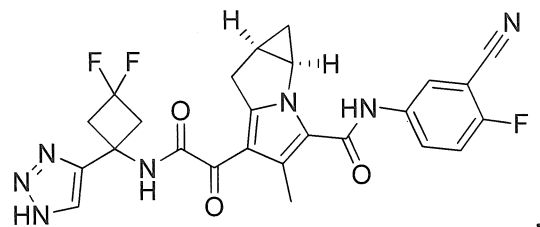
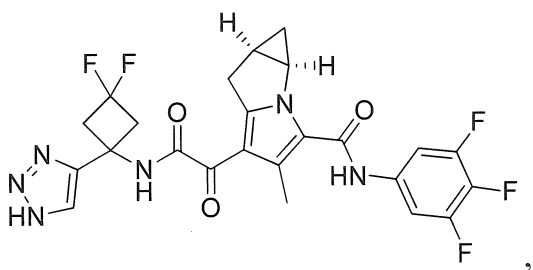
Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen, $-C(O)NR^XR^Y$; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} , trong đó mỗi R^{4A} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4} haloalkyl$, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$ và mỗi R^{4B} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4} haloalkyl$, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$, và mỗi R^{1D} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z và R^Y là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ; R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4} haloalkyl$, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$, và mỗi R^{1D} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là C_{1-3} alkyl và R^Y là $-H$; và R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4} haloalkyl$, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$. Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), R^1 là xyclobutyl được thế bằng 1 hoặc 2 flo và $-C(O)NHCH_3$ và R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} trong đó mỗi R^{4A} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}alkyl$, $-OC_{1-4} haloalkyl$, hoặc $C_{1-4} haloalkyl$.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), là



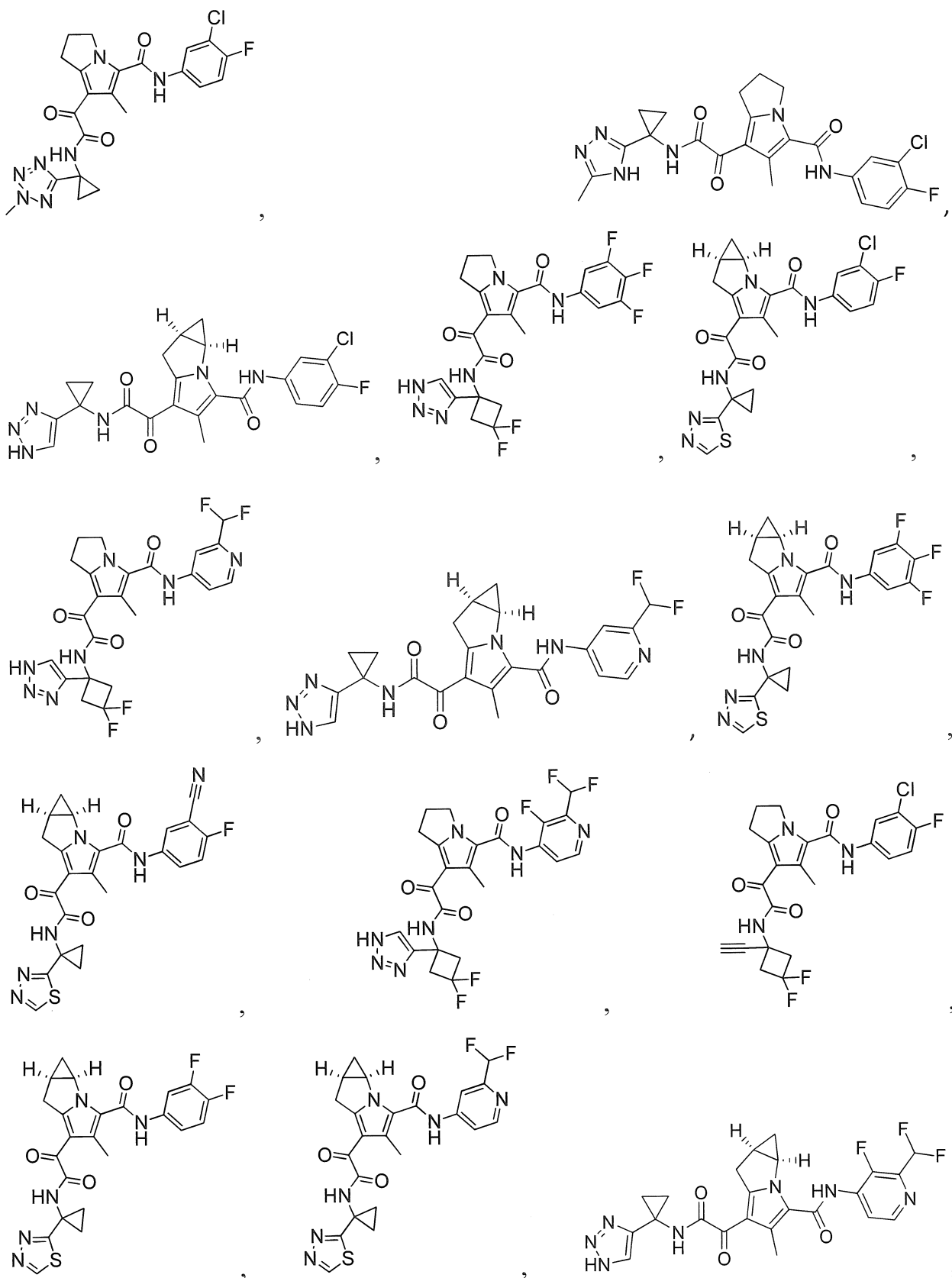


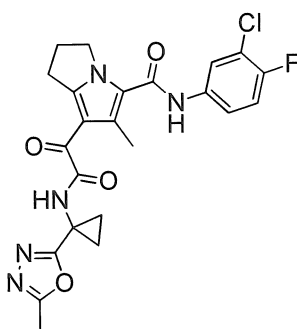




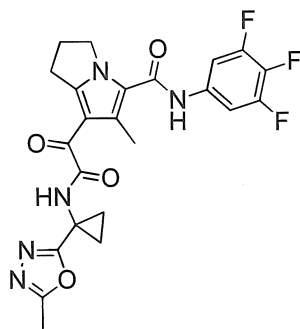
muối được dùng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), là

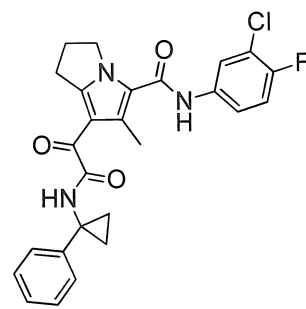




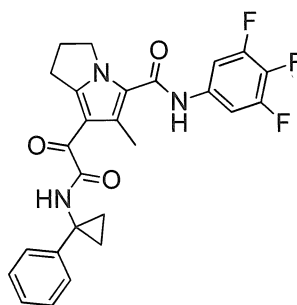
,



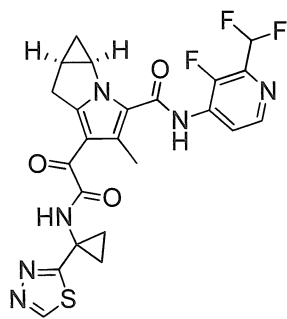
,



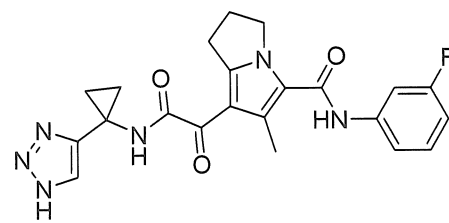
,



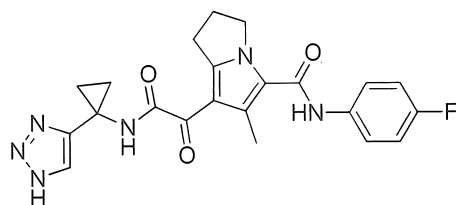
,



,

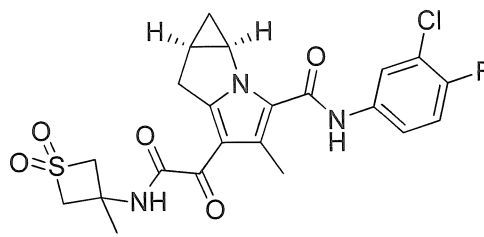


,

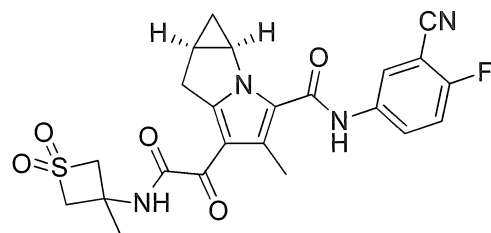


,

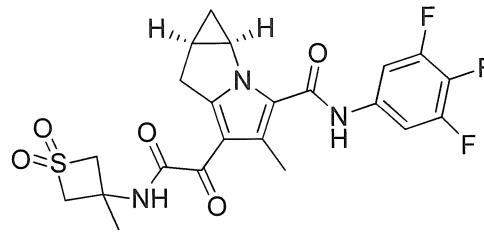
,



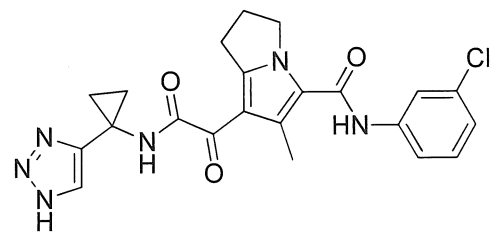
,



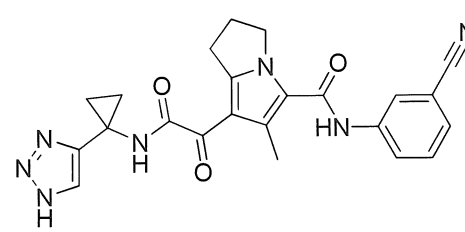
,



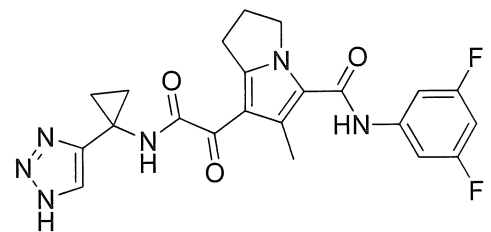
,



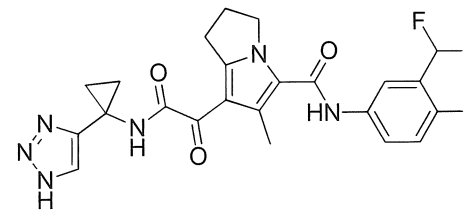
,



,

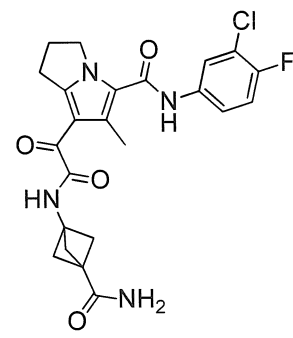
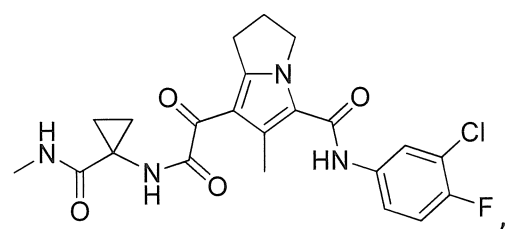
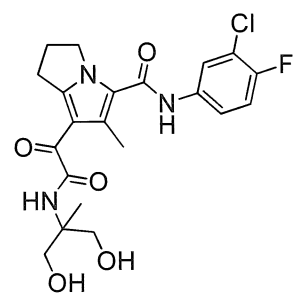
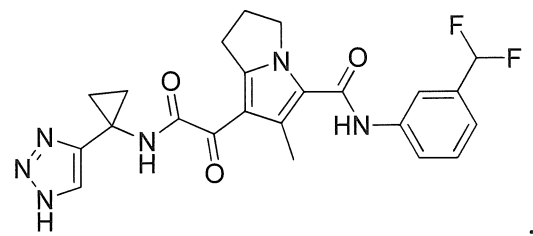
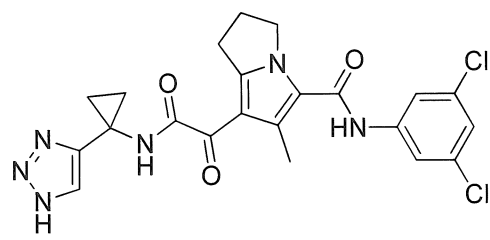
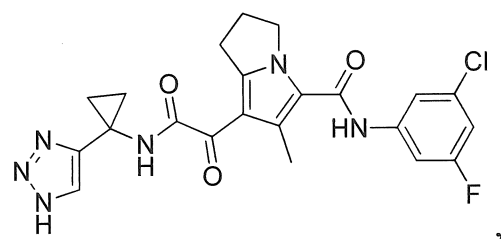
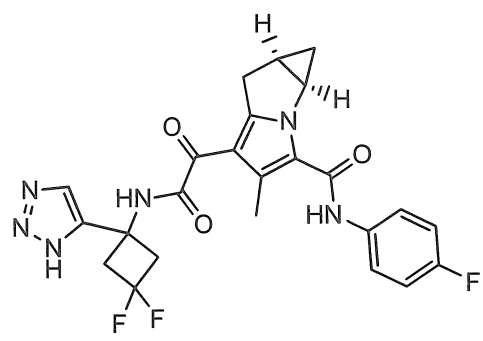
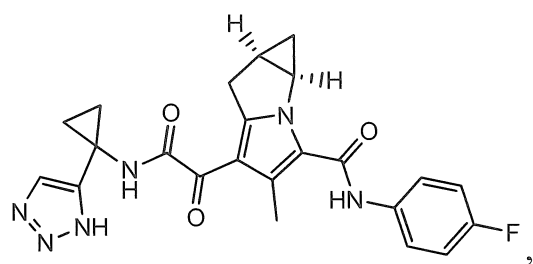
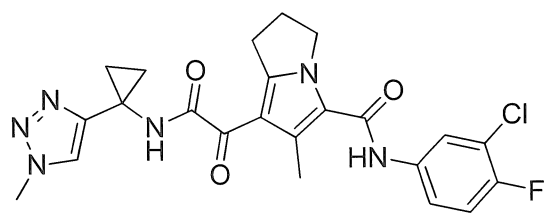
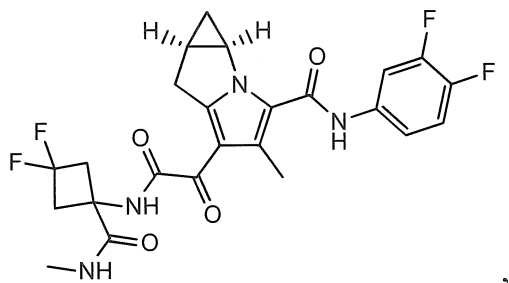
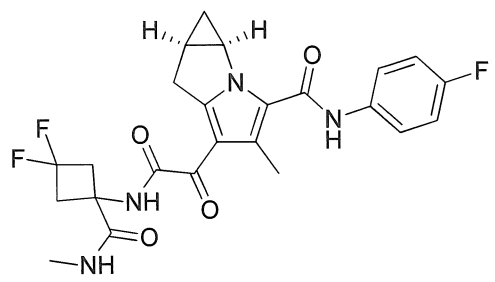
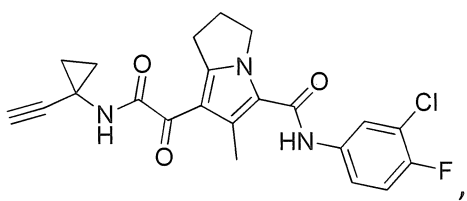


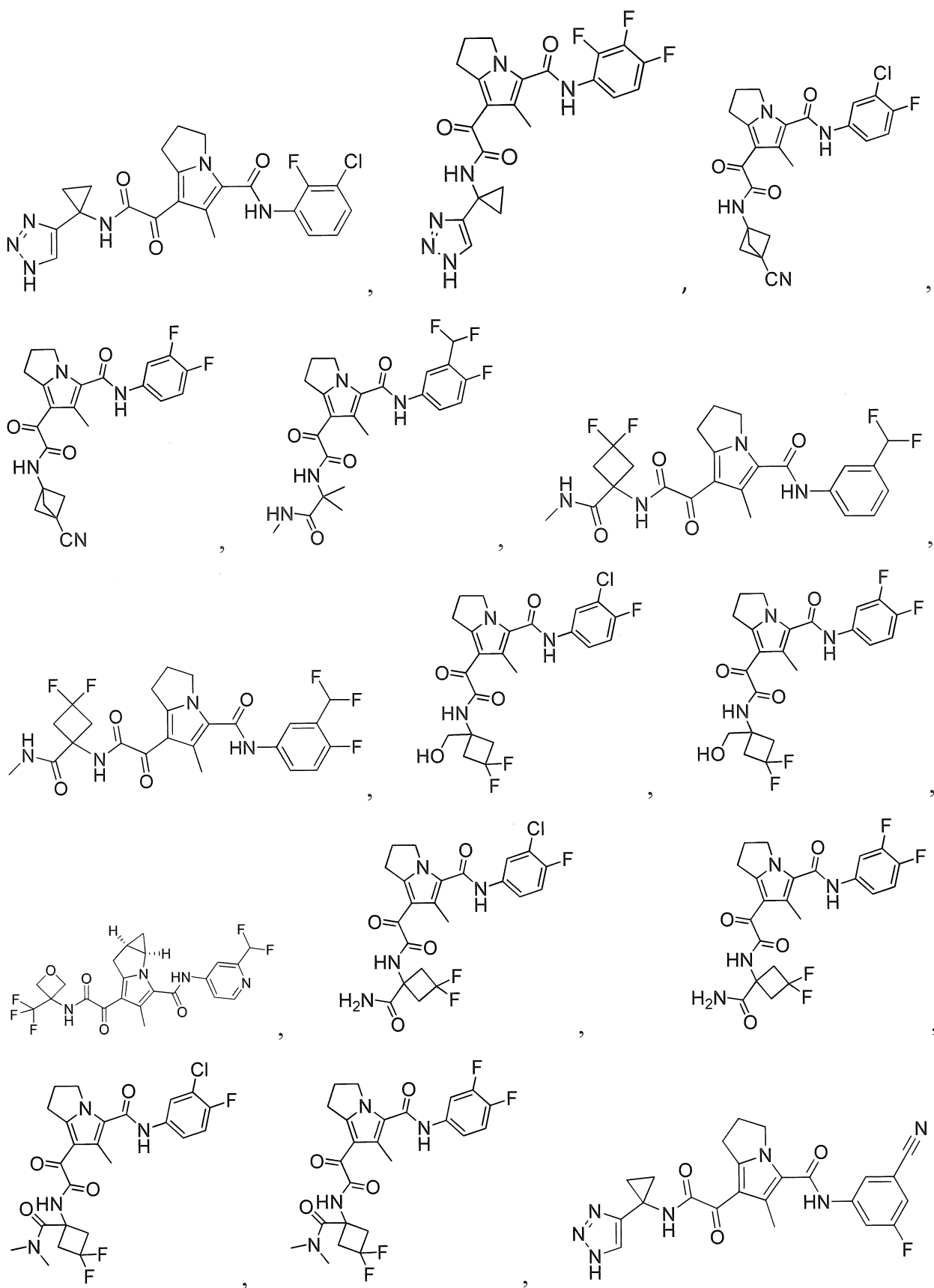
,



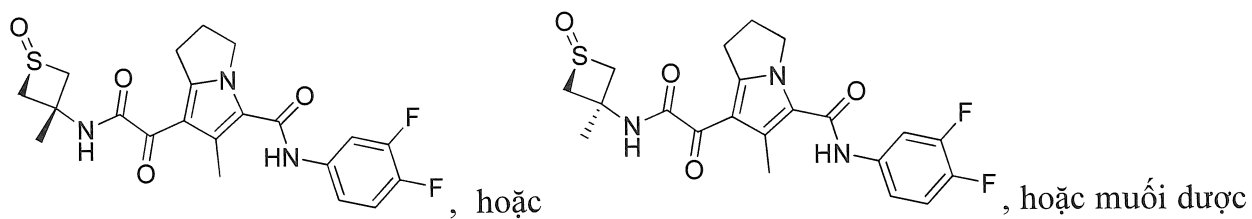
,





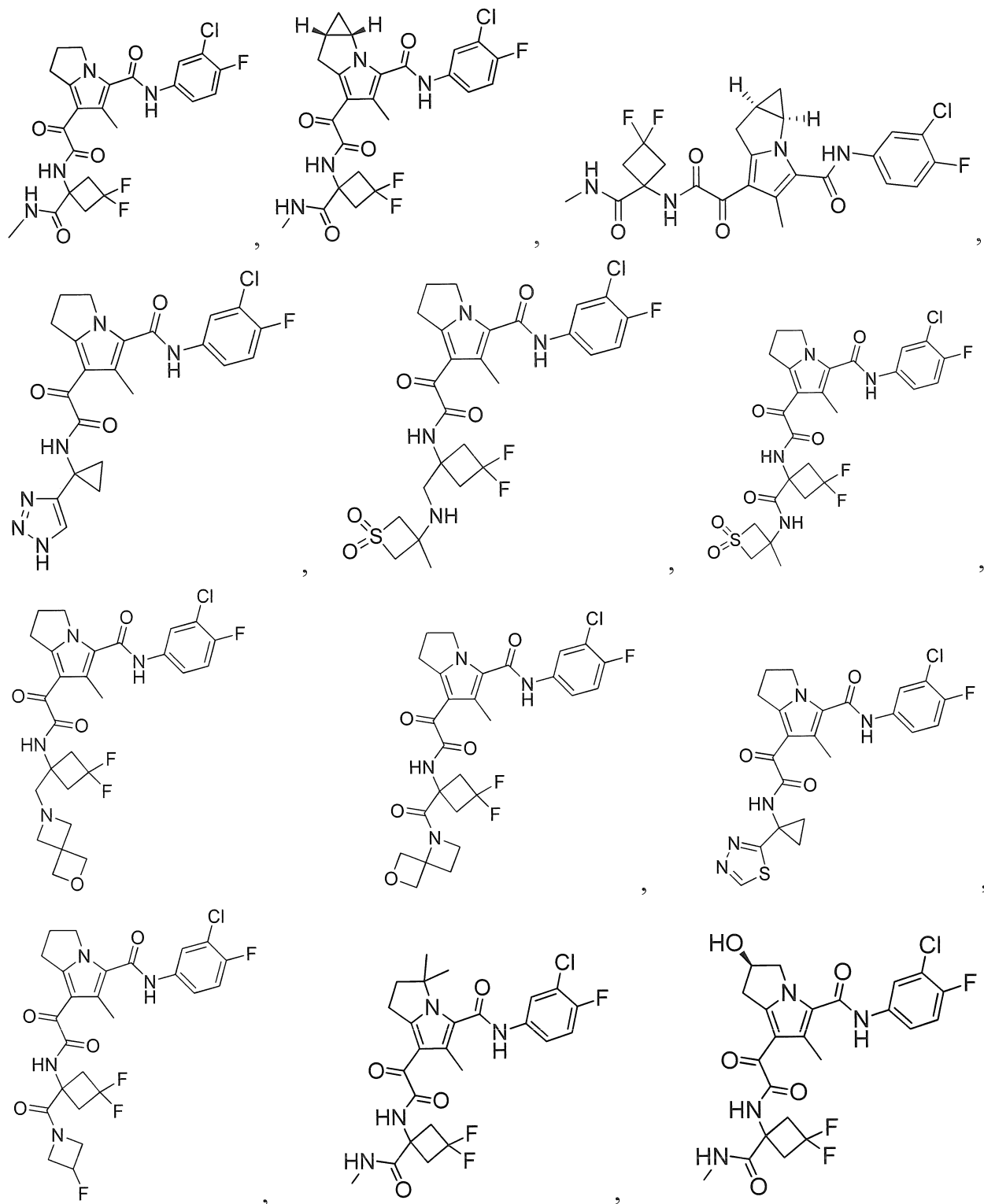


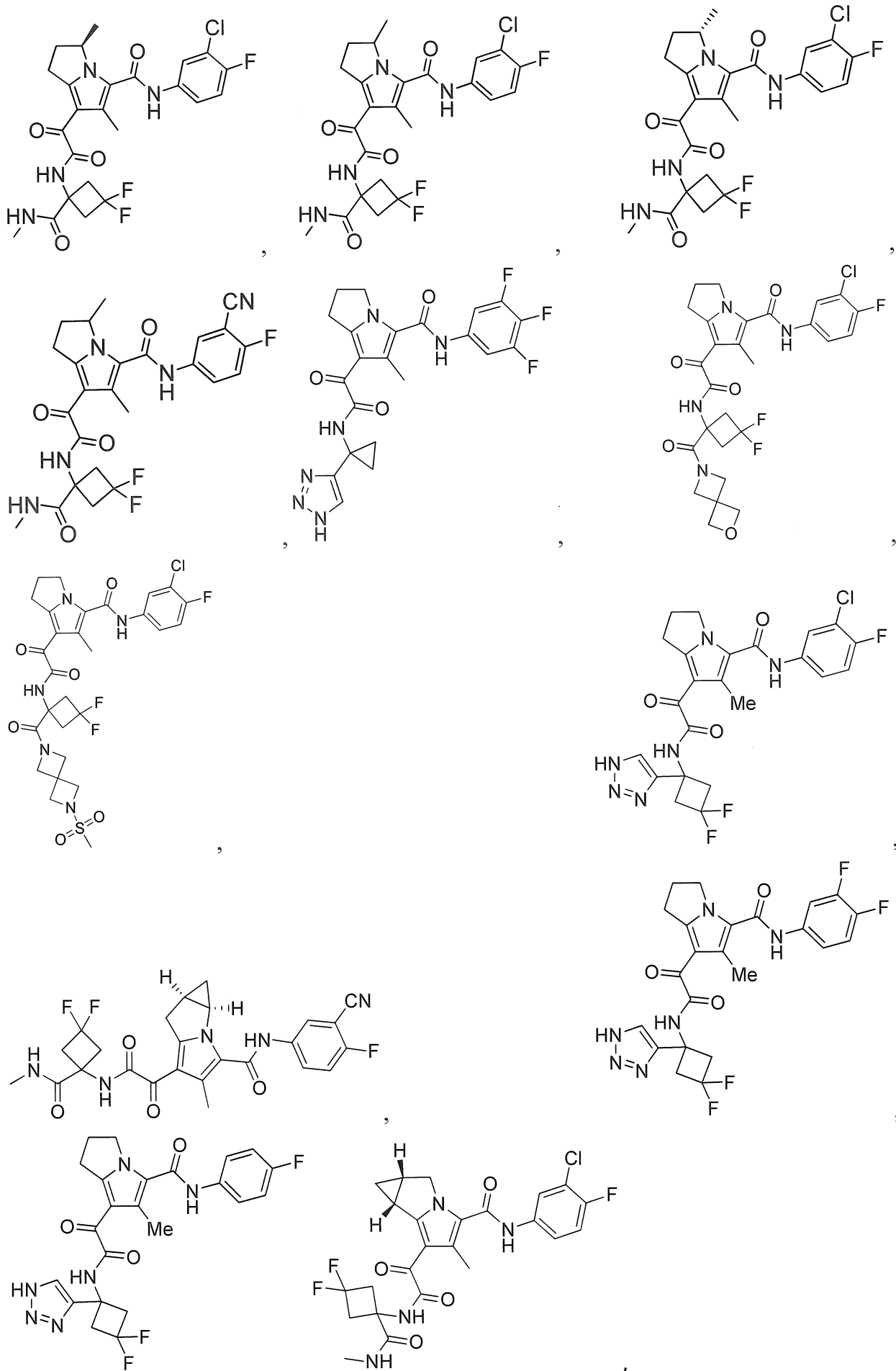


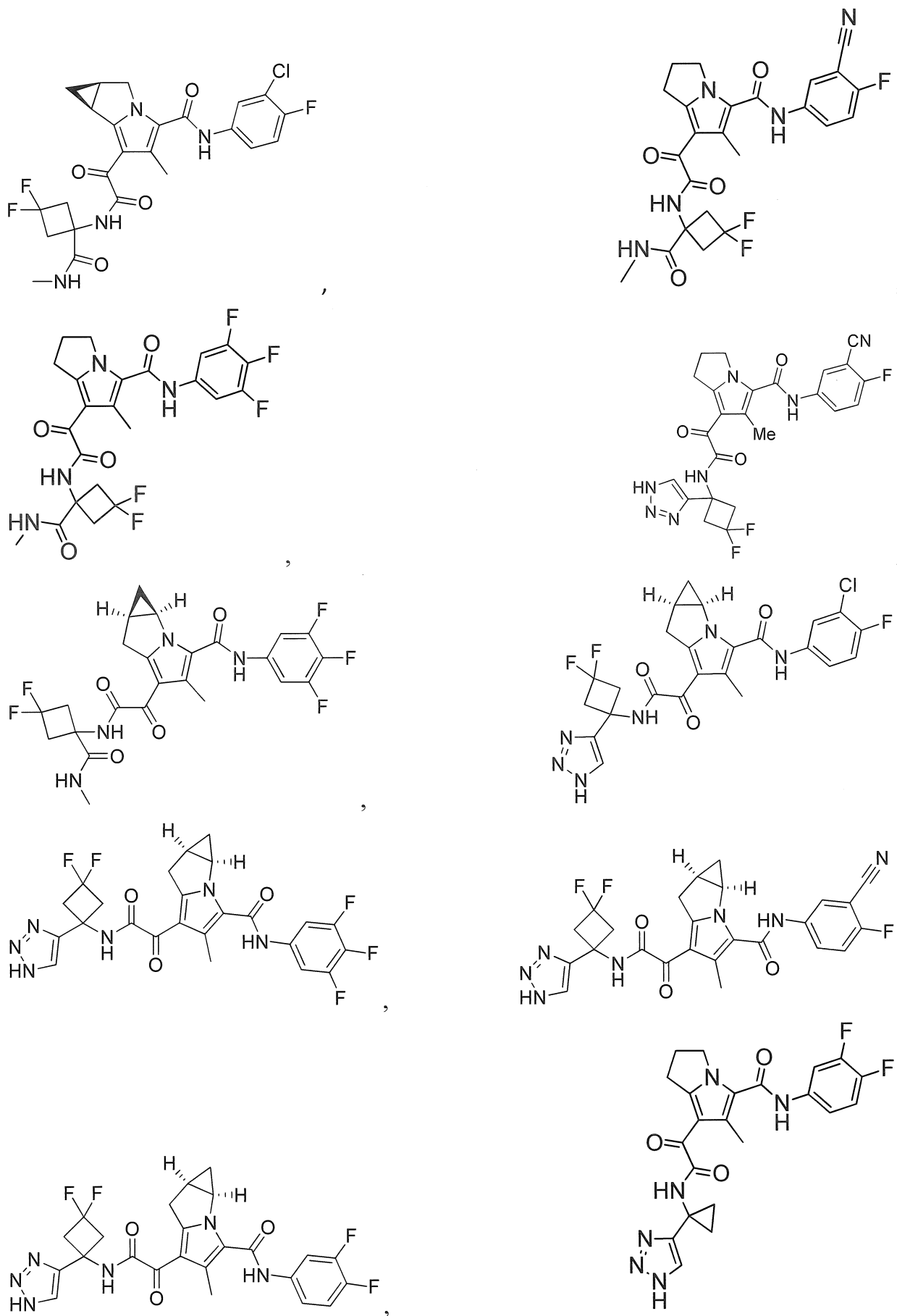


dùng của nó.

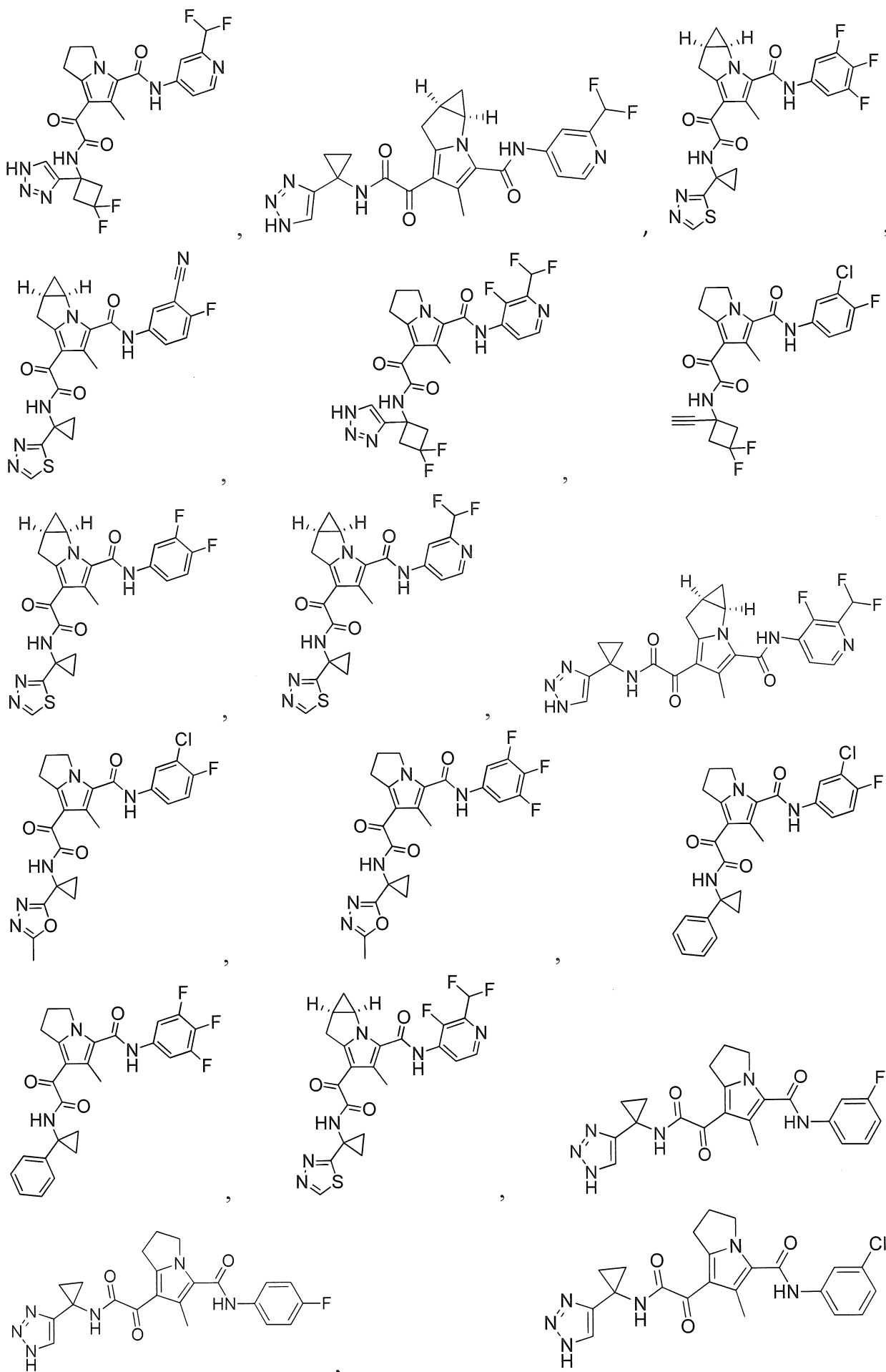
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), là



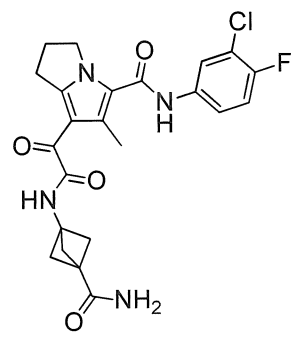
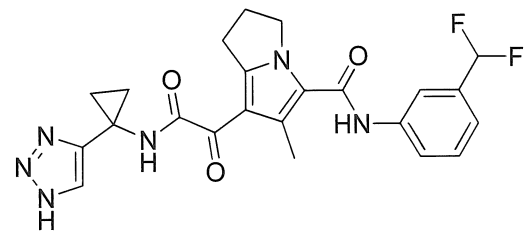
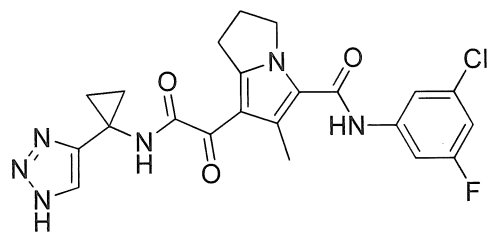
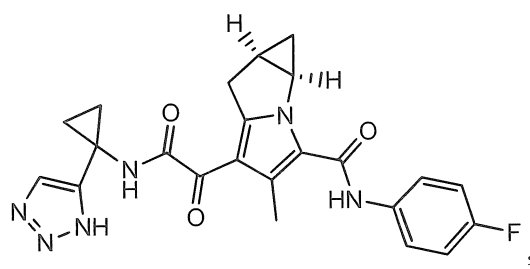
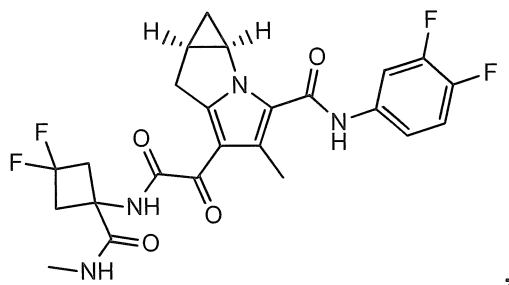
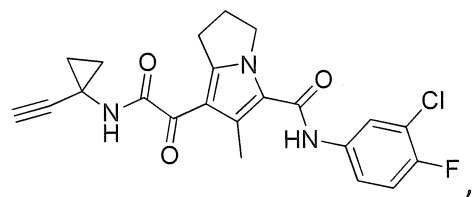
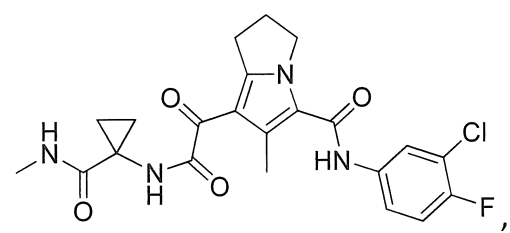
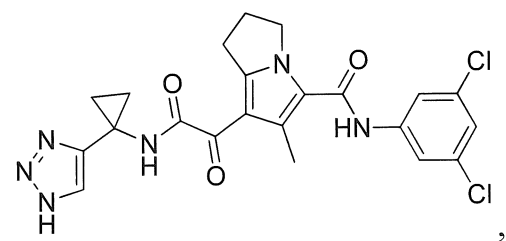
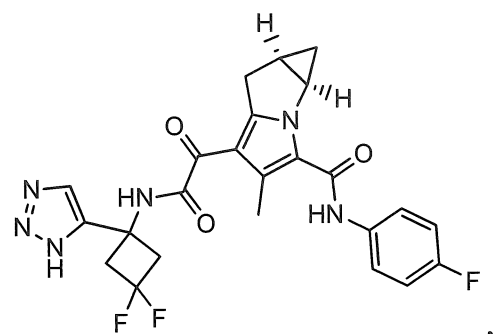
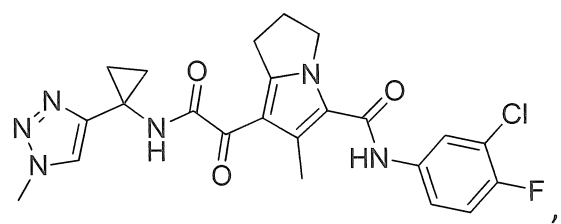
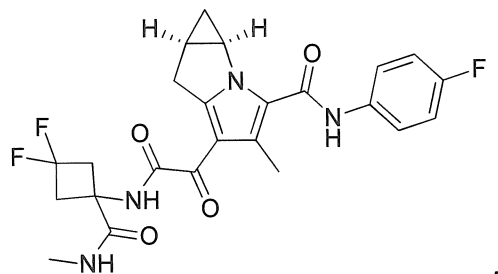
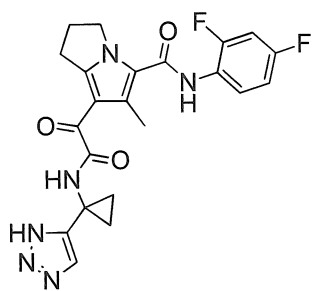


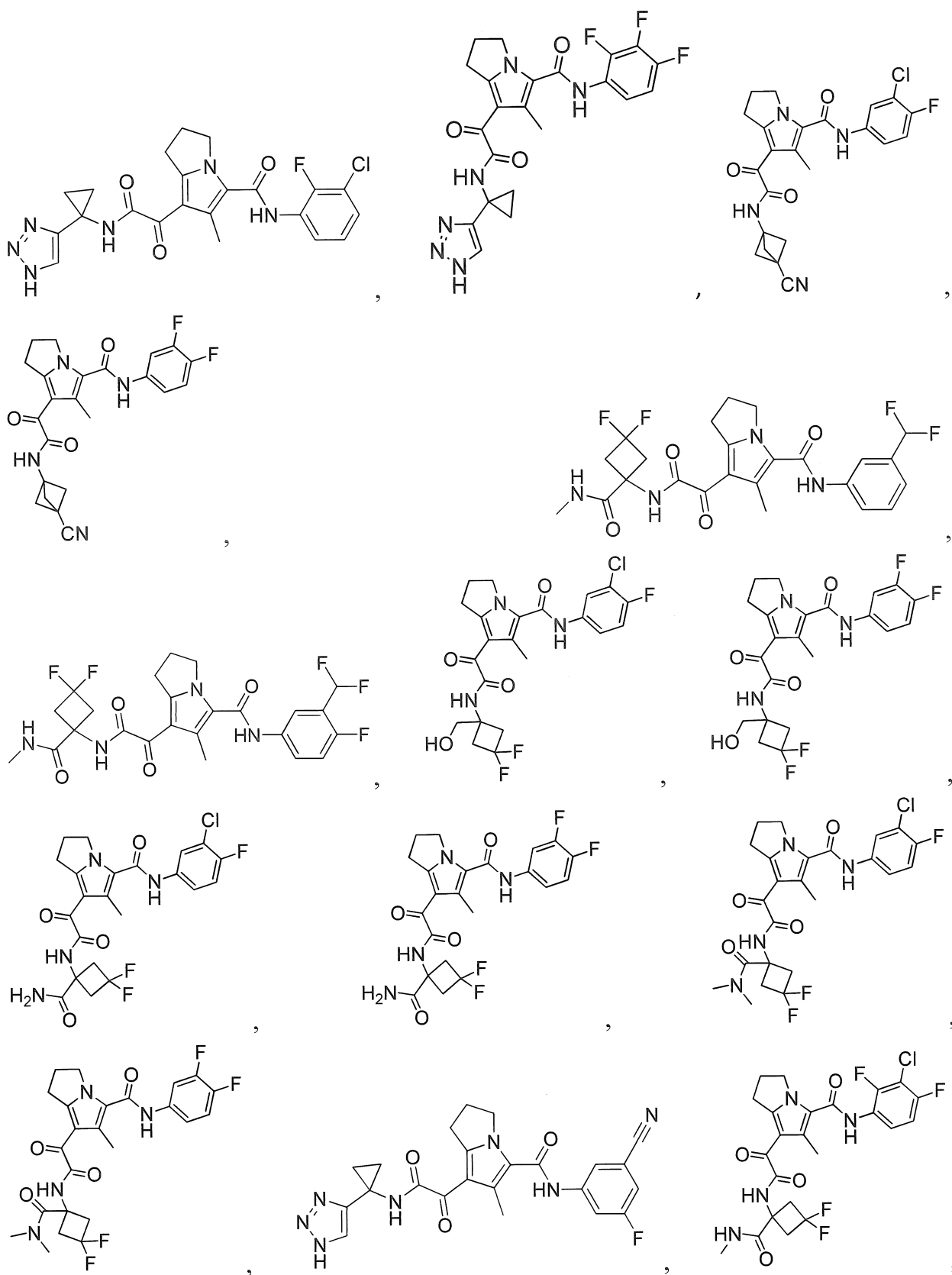


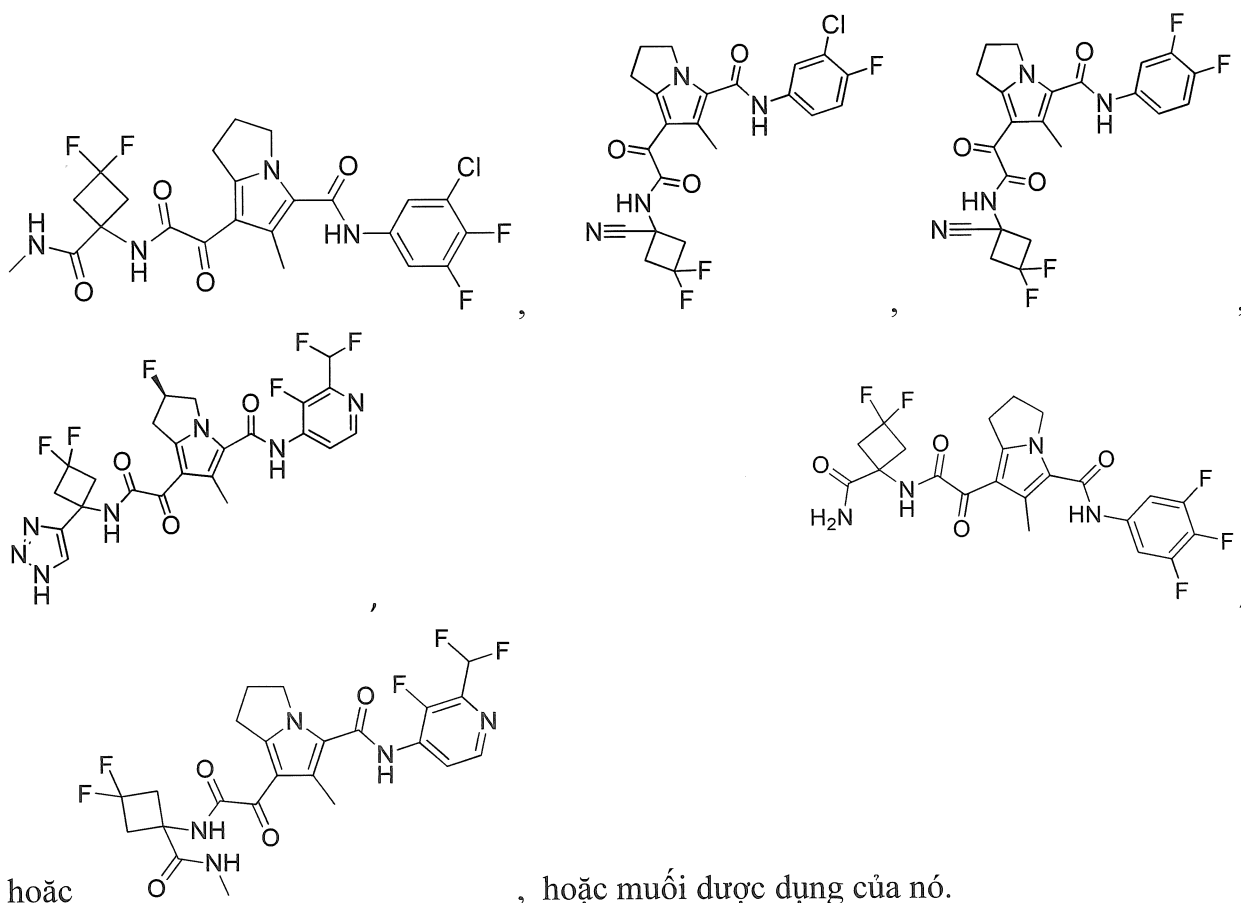




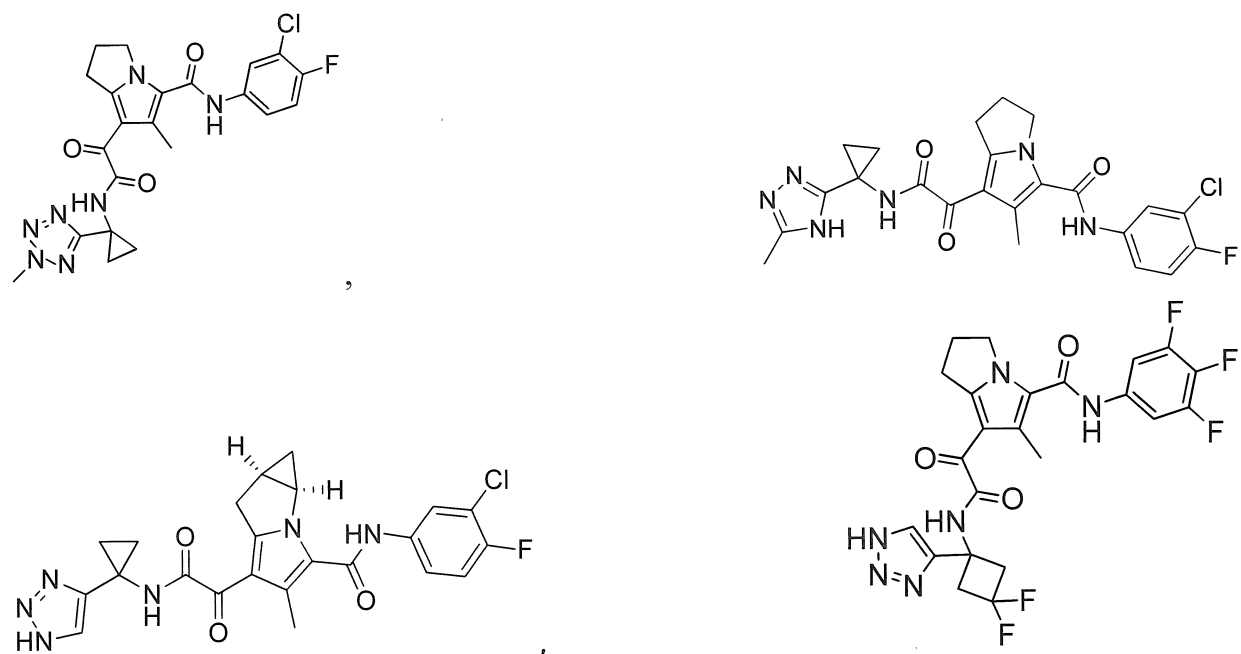


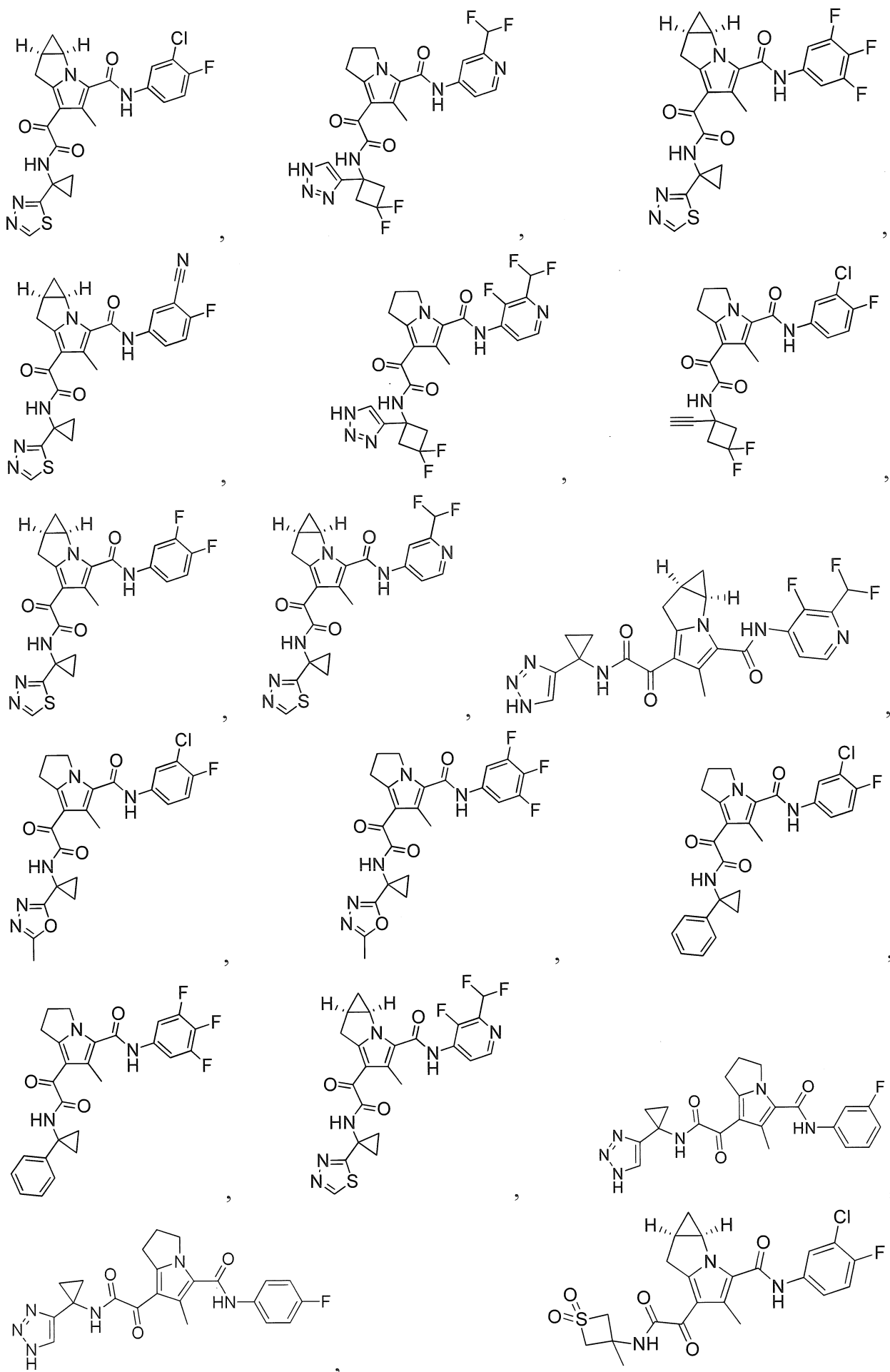


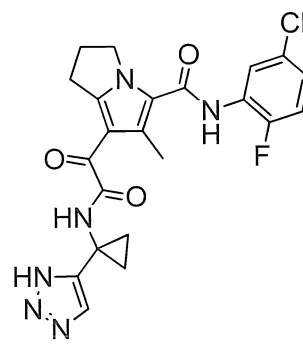
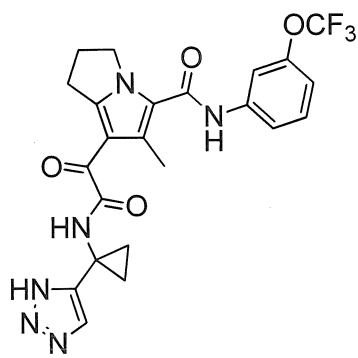
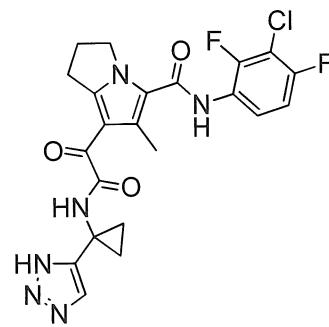
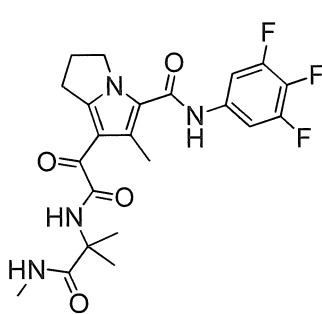
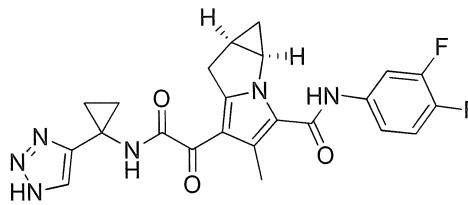
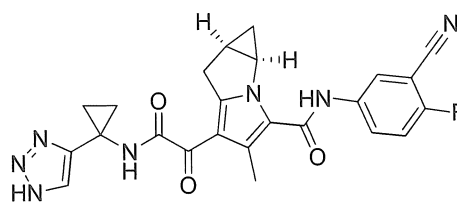
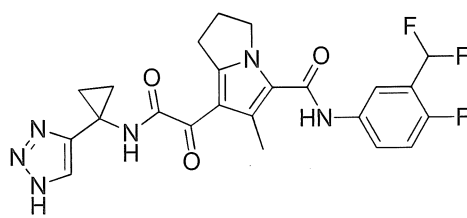
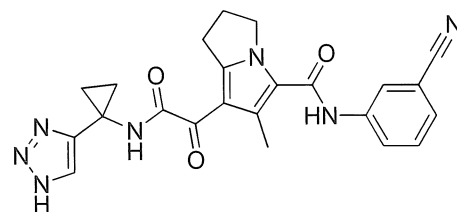
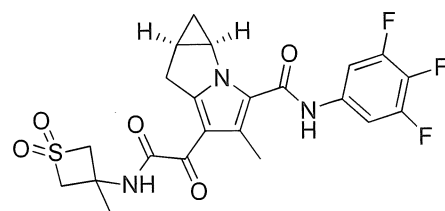


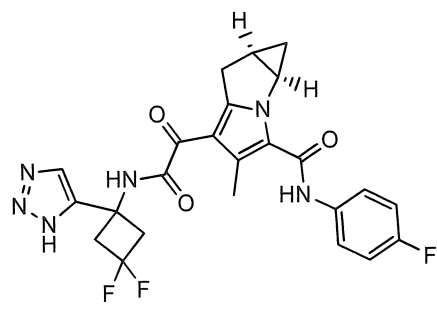
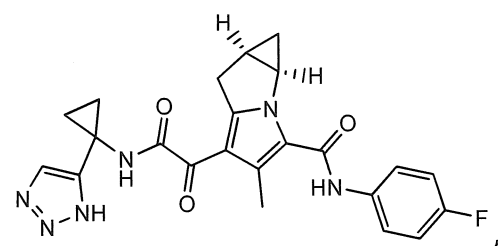
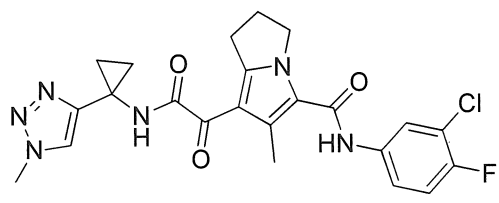
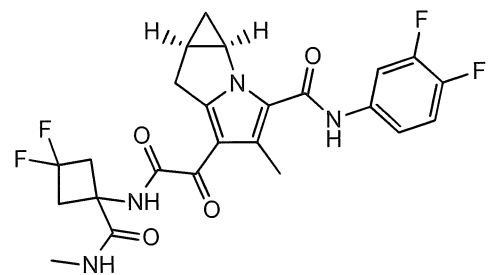
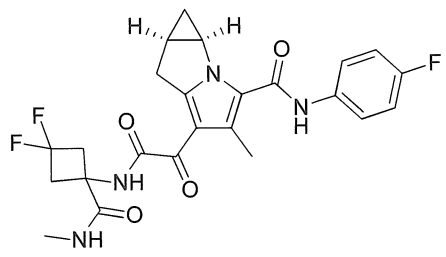
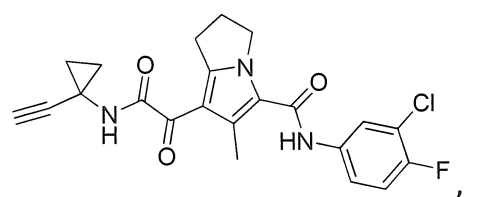
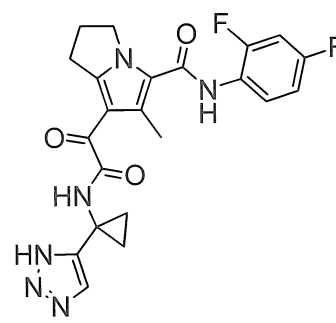
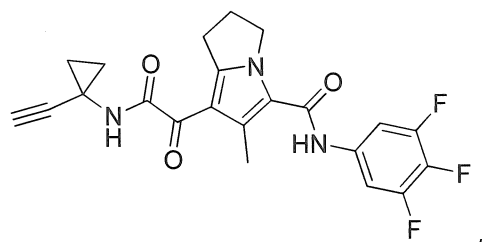
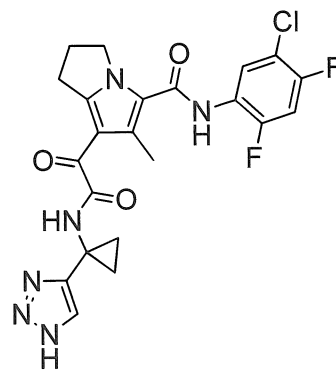
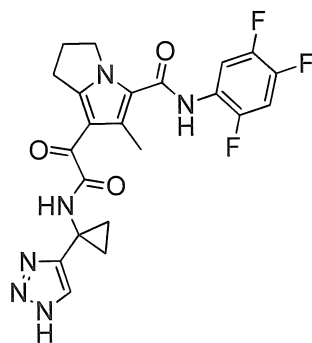
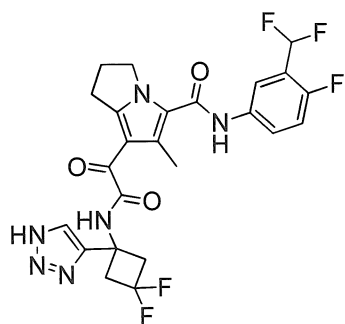
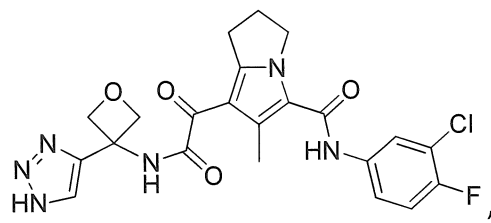
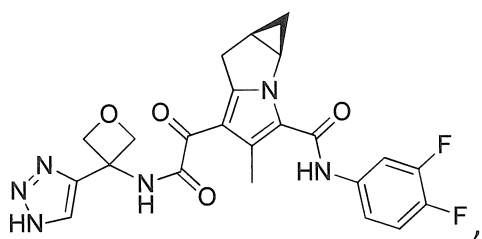


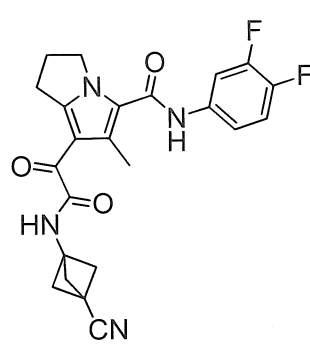
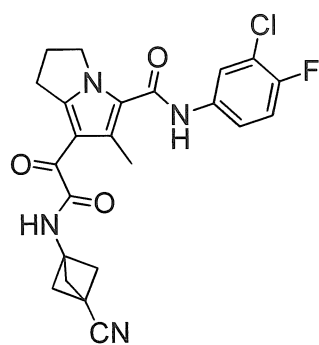
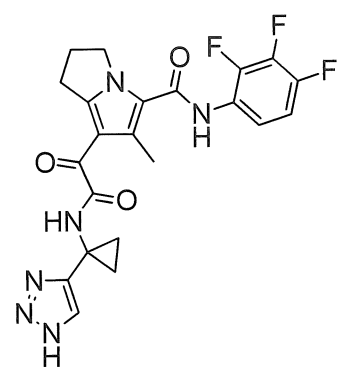
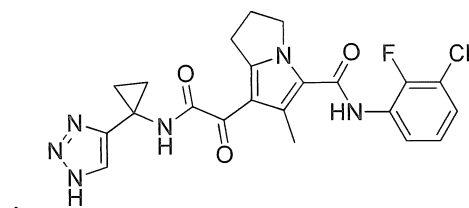
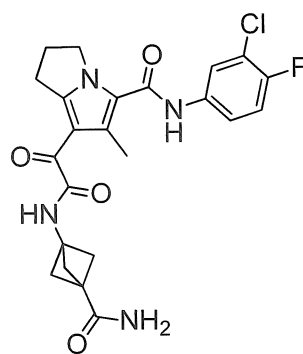
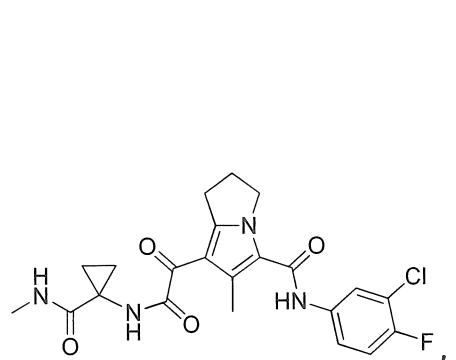
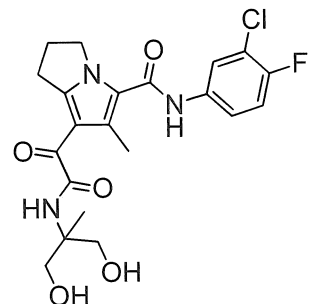
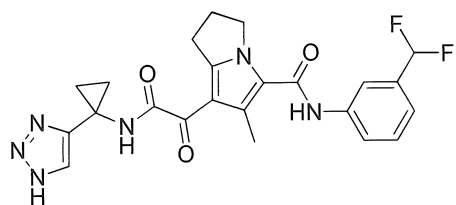
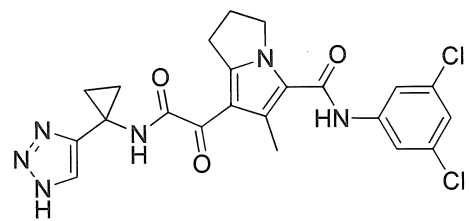
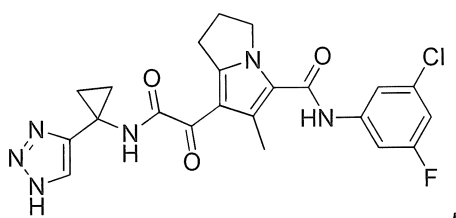
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), là

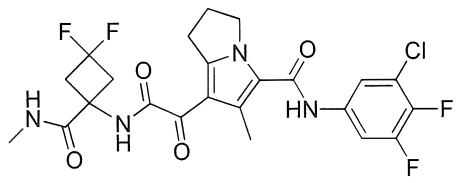
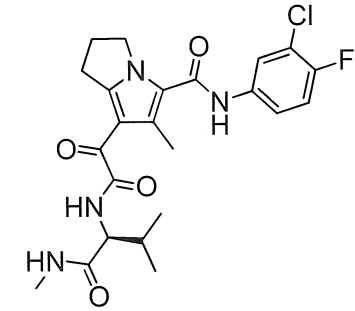
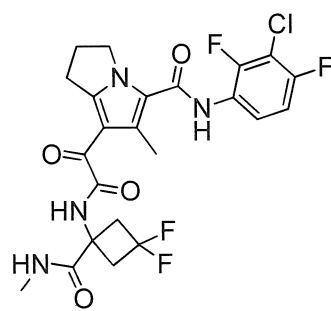
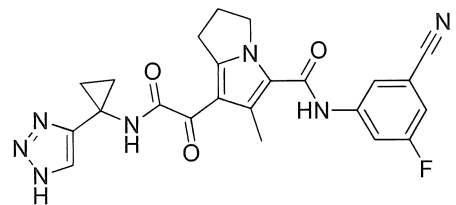
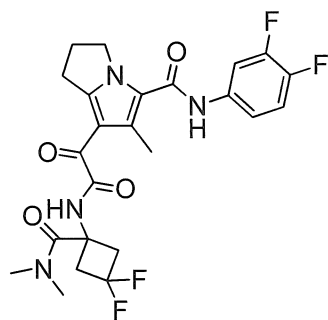
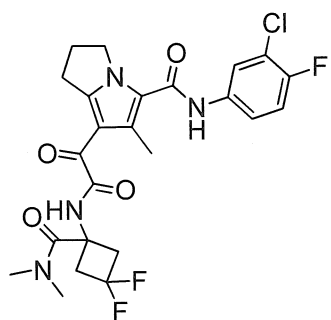
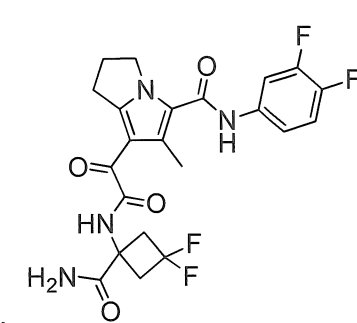
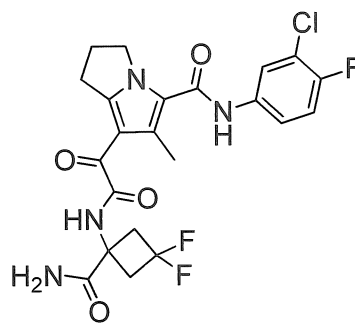
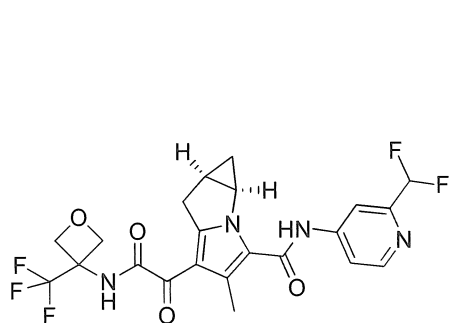
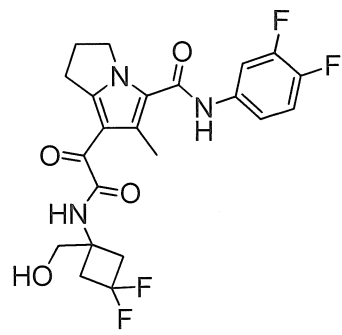
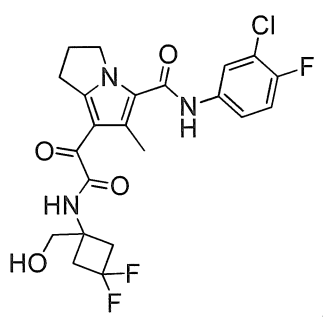
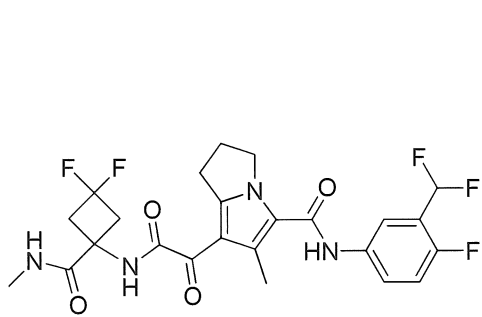
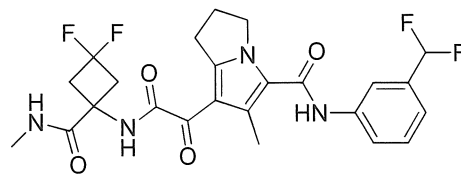
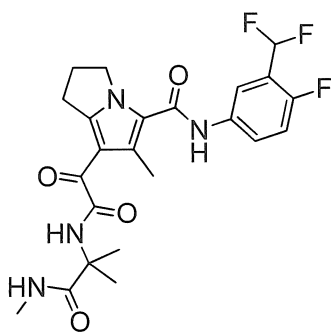


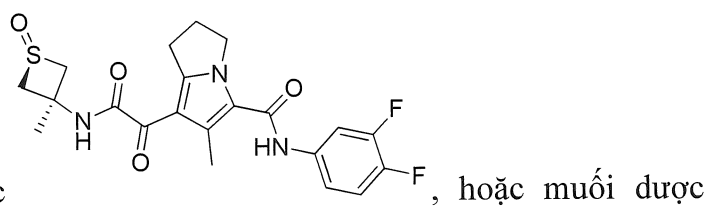
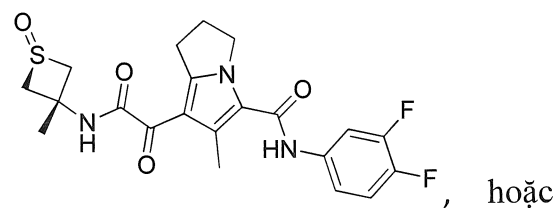
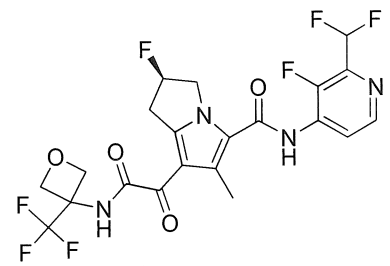
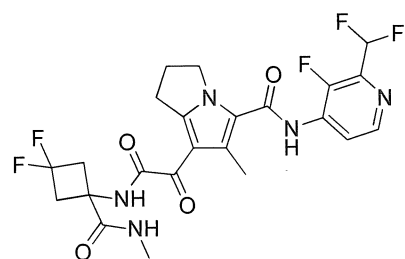
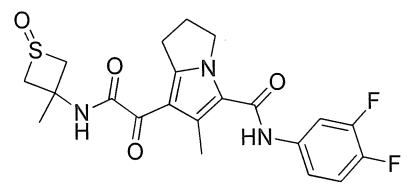
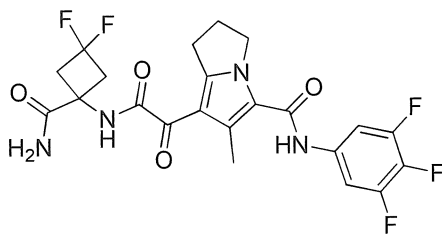
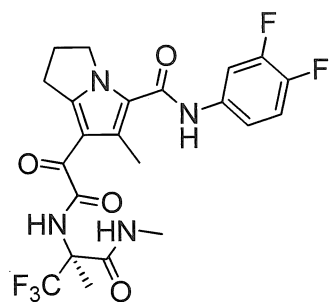
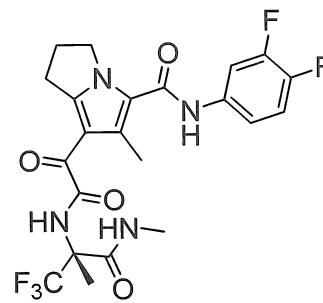
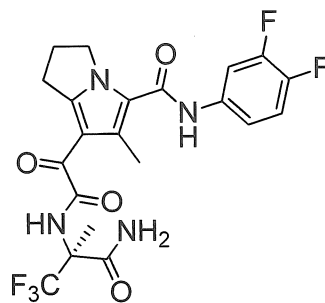
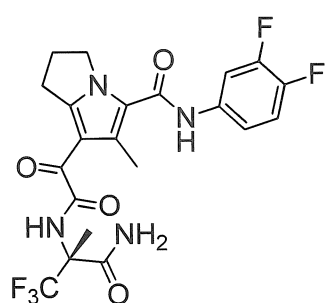
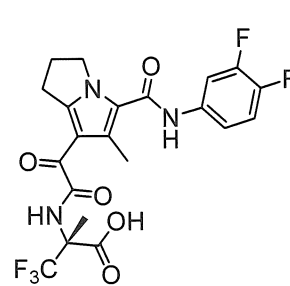
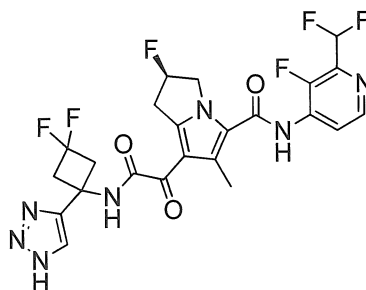
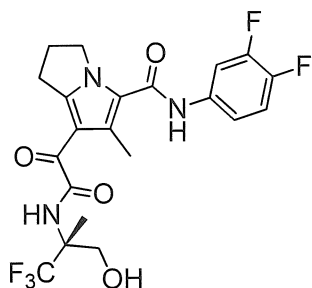
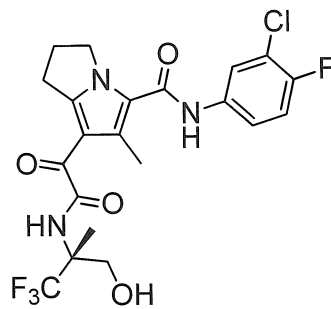
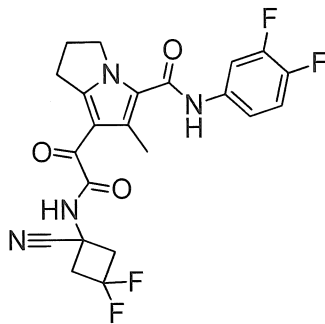
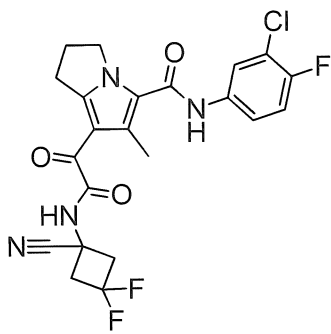






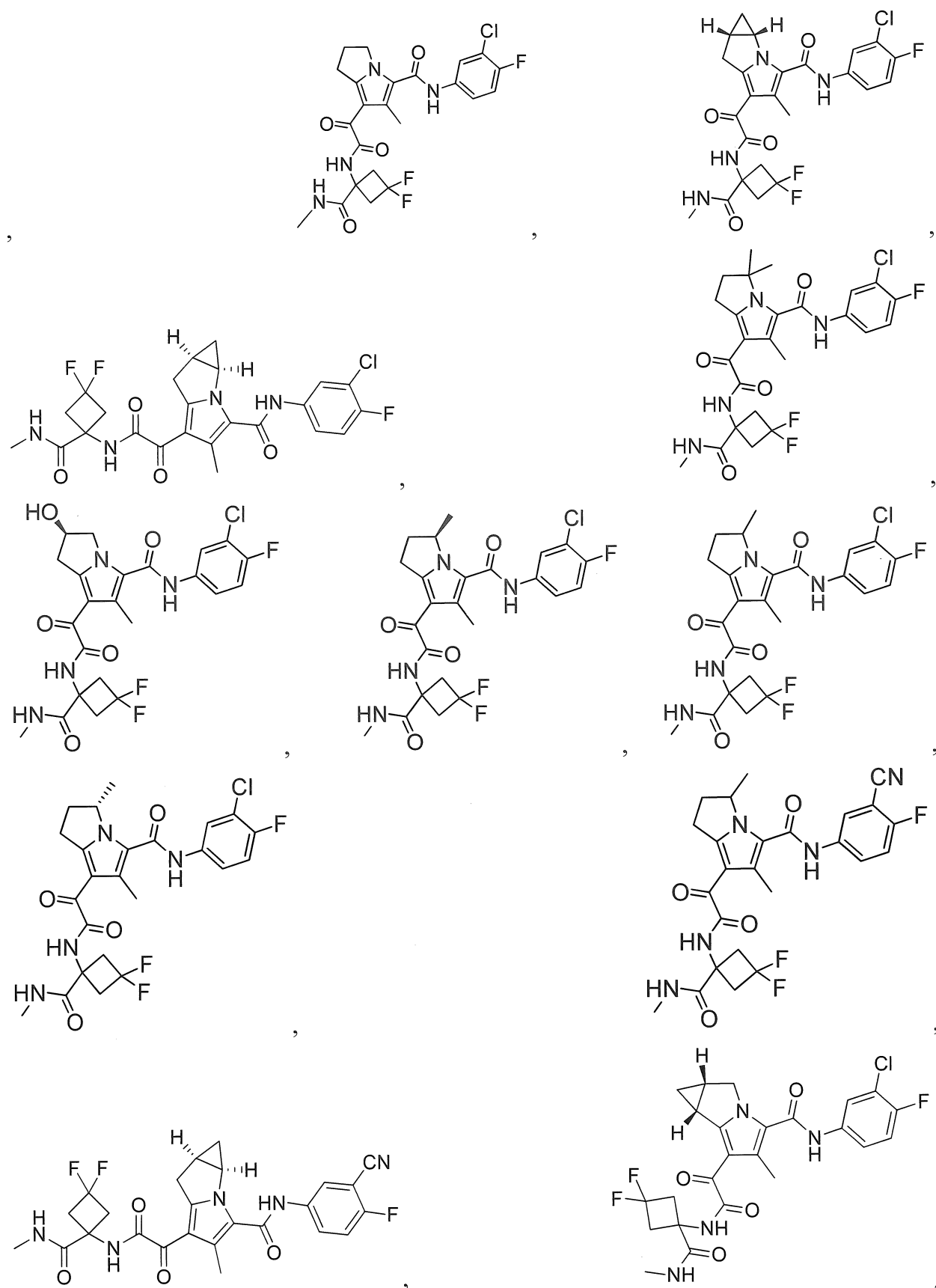


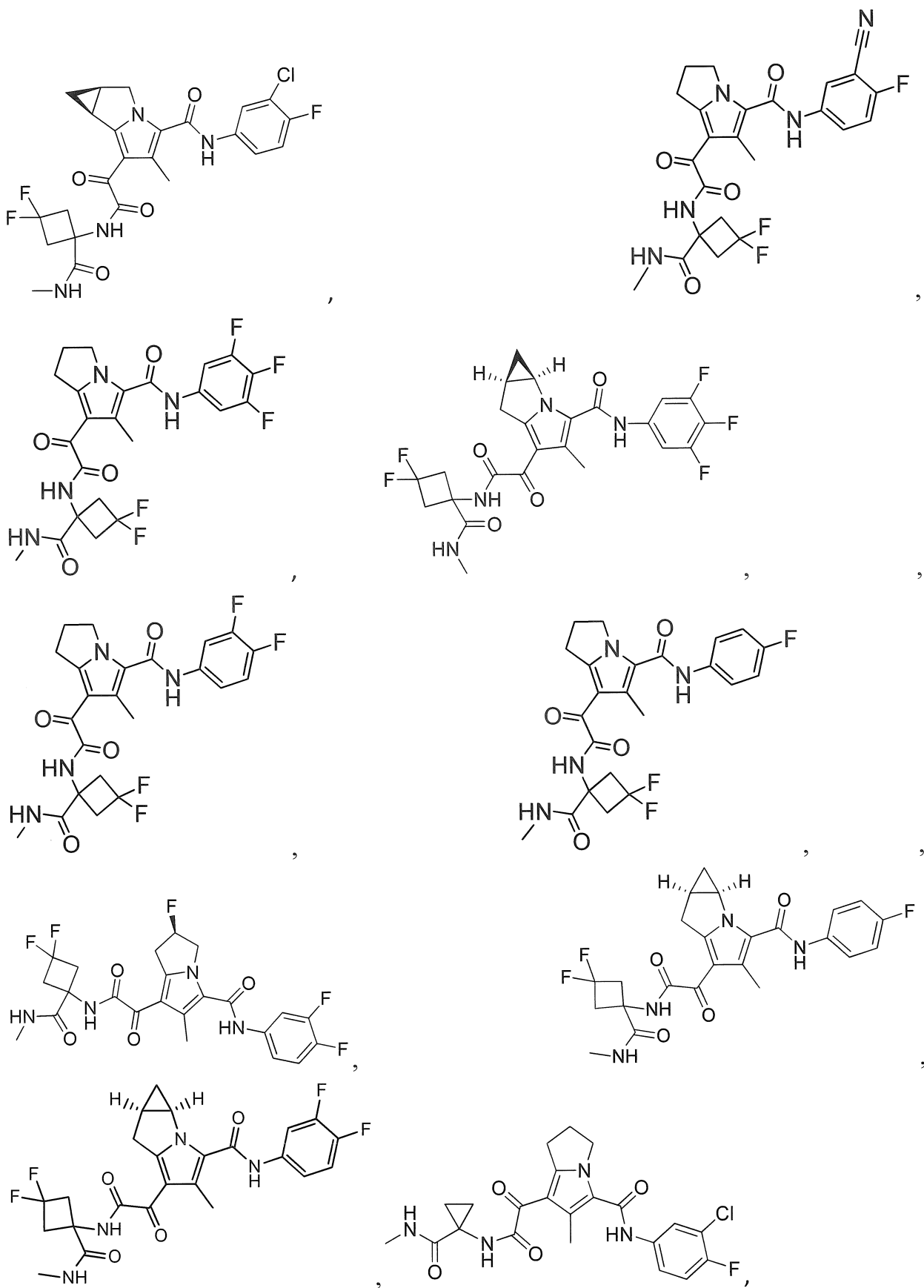


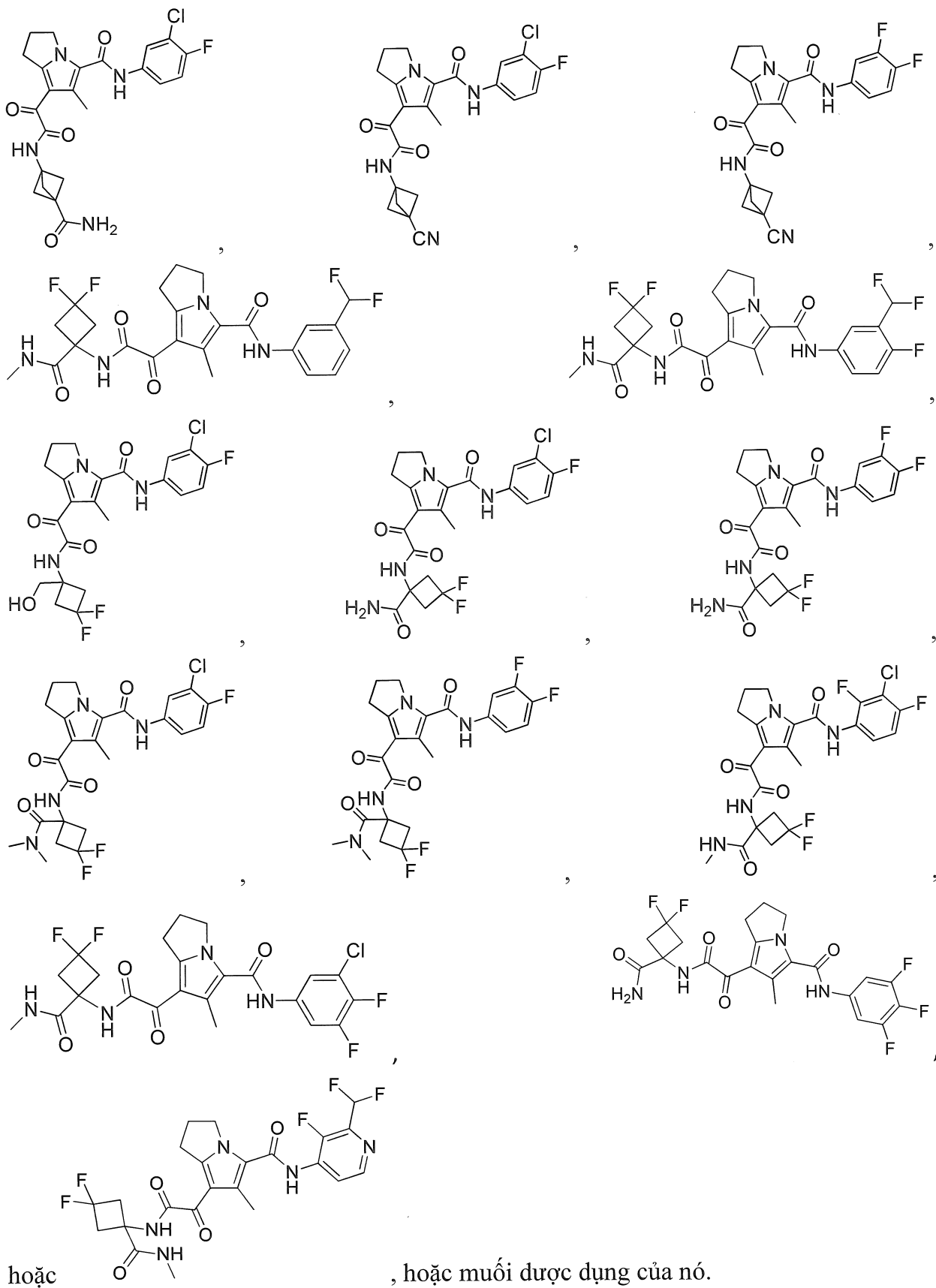


dùng của nó.

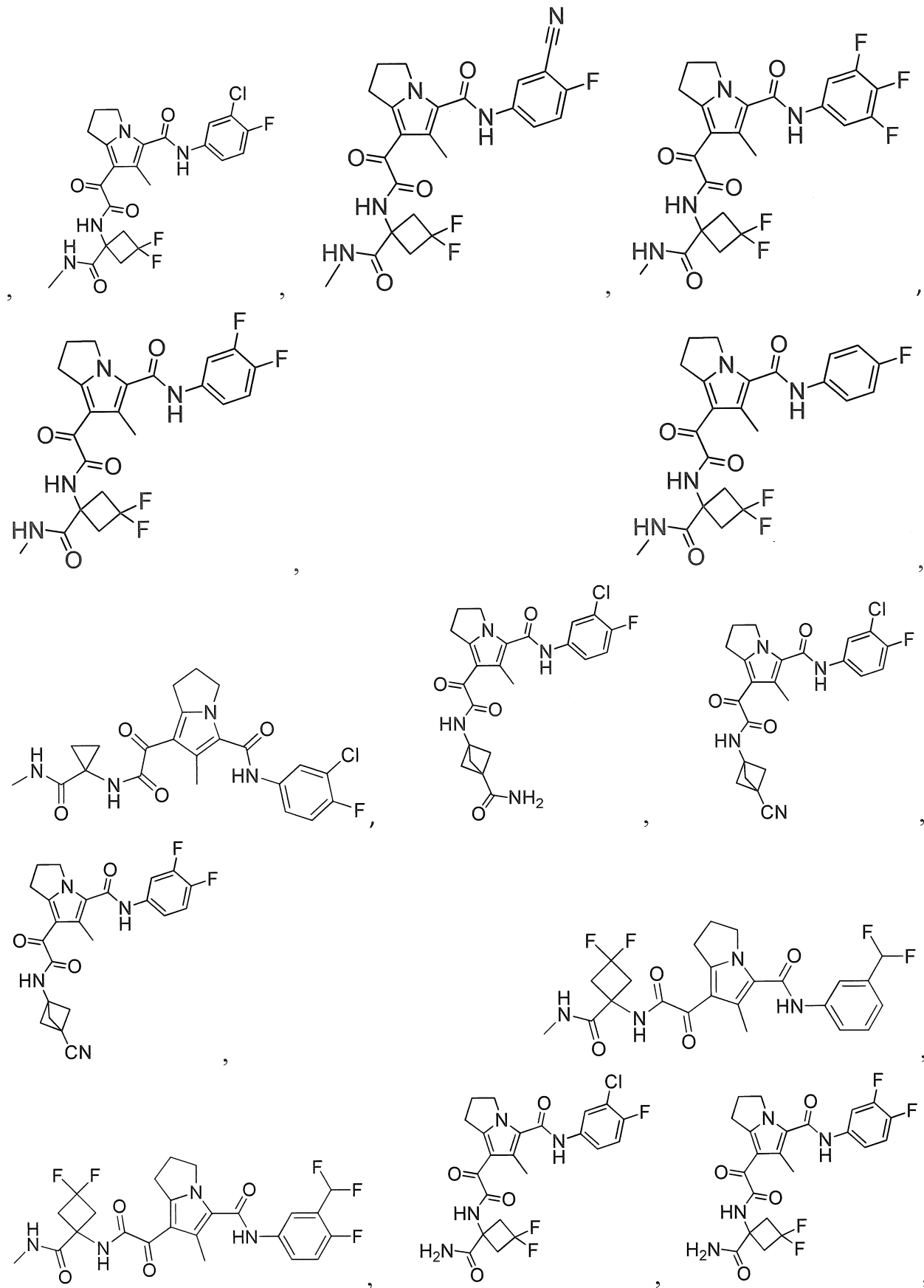
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), là

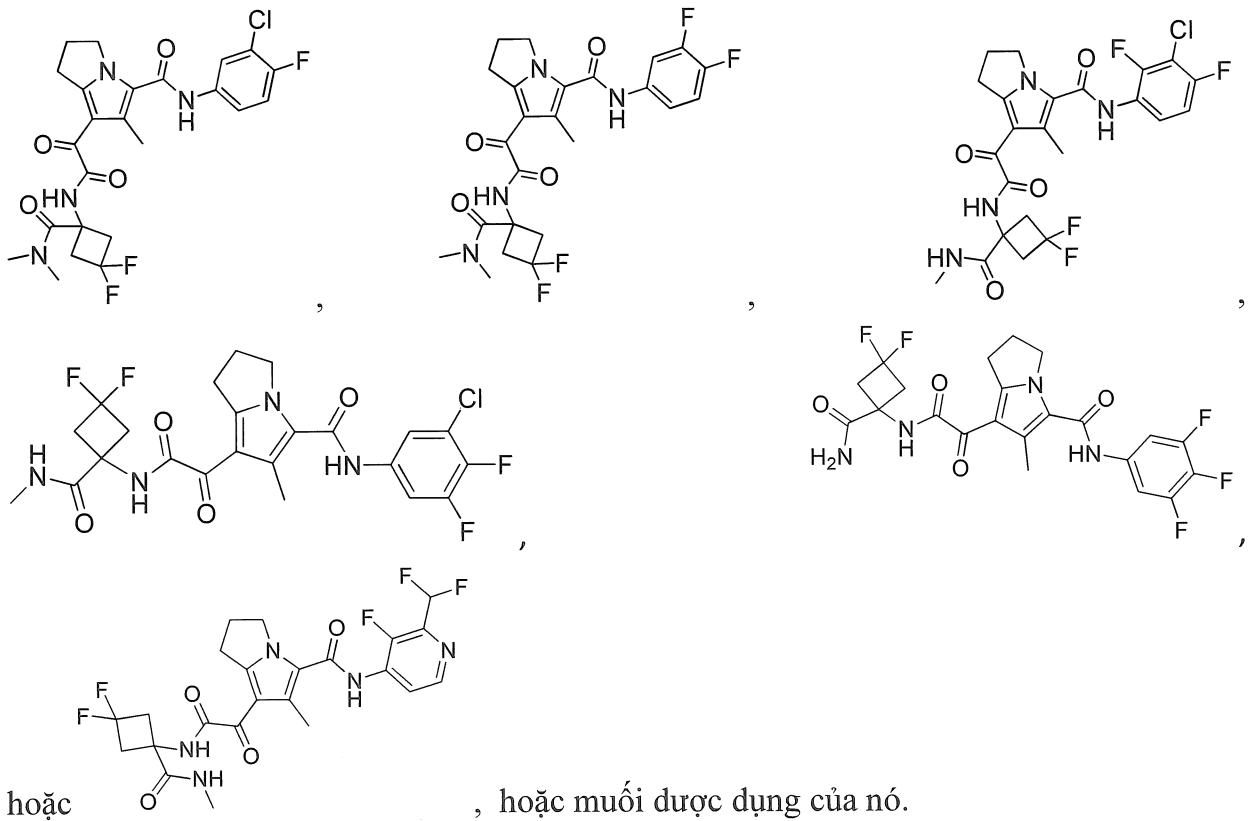




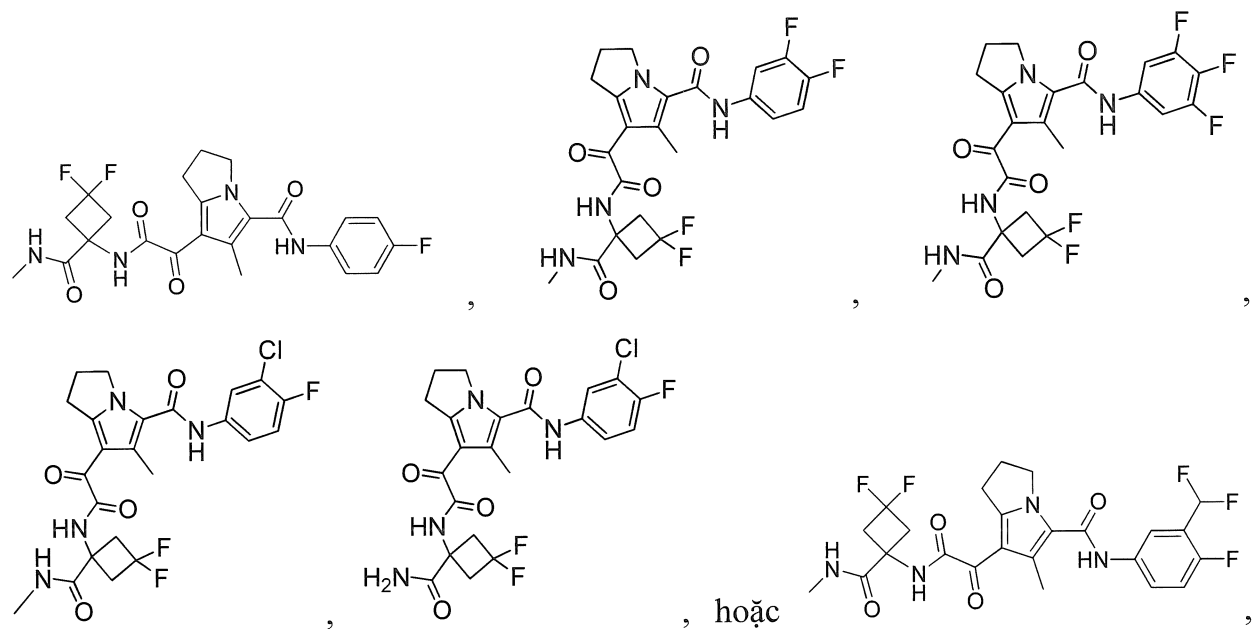


Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



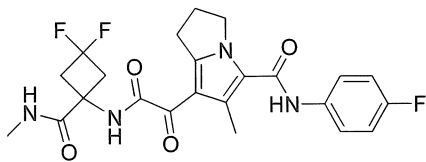


Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



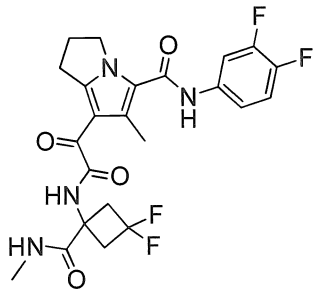
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



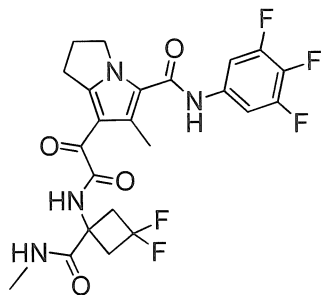
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



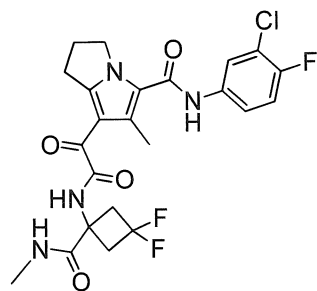
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



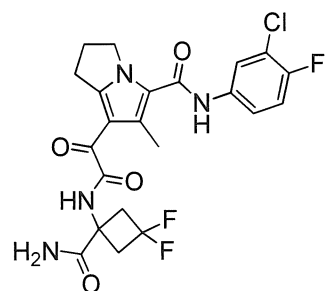
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



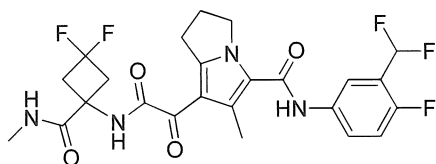
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (IV), là



hoặc muối được dụng của nó.

Cần hiểu rằng mỗi biến trong số các biến (ví dụ R^1 , R^2 , R^3 , R^4) có thể được kết hợp với các biến khác bất kỳ đối với Công thức (I), (II), (III), (IIIa) hoặc (IV) (ví dụ, R^1 , R^2 , R^3 , R^4). Tức là, giá trị bất kỳ trong số các giá trị đối với R^1 có thể được kết hợp với các giá trị khác bất kỳ đối với R^2 , R^3 , R^4 , v.v., được nêu trong bản mô tả này.

III. Chế phẩm

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế (ví dụ hợp chất có công thức (I), (II), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV), hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, như được nêu đầy đủ hơn dưới đây.

Dược phẩm chứa các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, có thể được bào chế với một hoặc nhiều tá dược được dụng có thể được chọn theo sự thực hiện của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các viên nén có thể chứa các tá dược bao gồm tá dược chảy, chất độn, chất kết dính và tương tự. Dược phẩm dạng nước có thể được bào chế ở dạng vô trùng, và khi được dự định để phân phối theo đường khác đường miệng thường có thể là đẳng trương. Tất cả các dược phẩm có thể tùy ý chứa các tá dược như các tá dược nêu trong tài liệu: the Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009. Các tá dược này có thể bao gồm axit ascorbic và chất chống oxy hoá, chất càngh hóa khác như EDTA, hydrat cacbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và tương tự. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được tạo ra ở dạng liều rắn, bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

Dược phẩm bao gồm các dược phẩm thích hợp để dùng qua các đường dùng khác nhau, bao gồm dùng qua đường miệng. Dược phẩm có thể có mặt ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Các phương pháp này bao gồm bước đưa hoạt chất (ví dụ, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó) kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Dược phẩm có thể được bào chế bằng cách đưa đồng đều và riêng biệt hoạt chất vào tá dược lỏng hoặc tá dược rắn nghiền mịn hoặc cả hai loại này, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm. Nói chung, kỹ thuật và phương pháp bào chế được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này là thích hợp để dùng qua đường miệng có thể có mặt ở dạng đơn vị riêng rẽ (dạng liều đơn vị) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở viên nang, viên nhộng hoặc mỗi viên nén này chứa lượng xác định trước của hoạt chất. Theo một phương án, dược phẩm là viên nén.

Dược phẩm bộc lộ trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với tá dược dược dụng và tùy ý các tác nhân trị liệu khác. Dược phẩm chứa hoạt chất có thể là ở dạng bất kỳ thích hợp đối với phương pháp dùng đã định. Khi được sử dụng để dùng cho đường miệng, ví dụ, các viên nén, thuốc viên, viên ngậm, huyền phù trong nước hoặc dầu, bột và hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, sirô hoặc còn ngọt có thể được bào chế. Dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để sản xuất dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tá dược bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm ngon. Các viên nén chứa hoạt chất kết hợp với tá dược dược dụng không độc là thích hợp để sản xuất viên nén có thể chấp nhận được. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất liên kết, như xenluloza, xenluloza dạng vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để trì hoãn quá trình gây rã và hấp thu ở đường dạ dày ruột và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, nguyên liệu trì hoãn theo thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng rẽ hoặc kết hợp với sáp có thể được dùng.

Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với các thành phần bất hoạt để tạo ra dạng liều lượng có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được dự định điều trị và đường dùng cụ

thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều lượng để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa xấp xỉ từ 1 đến 1000 mg hoạt chất được bào chế với lượng thích hợp và thuận tiện của tá dược được dùng. Theo các phương án nhất định, tá dược được dùng thay đổi trong khoảng từ 5 đến 95% toàn bộ dược phẩm (khối lượng:khối lượng).

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế (*ví dụ*, hợp chất có công thức (I), (II), (II), (III), (IIIa), hoặc (IV)), hoặc muối được dùng của nó theo một biến thiên không chứa tác nhân ảnh hưởng tới tốc độ mà tại đó hoạt chất được chuyển hoá. Do đó, cần hiểu rằng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế theo một khía cạnh không chứa tác nhân mà có thể ảnh hưởng tới (*ví dụ*, làm chậm, cản trở hoặc làm trễ) quá trình chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế hoặc hoạt chất khác bất kỳ được dùng riêng rẽ, lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế. Cũng cần phải hiểu rằng phương pháp, kit, vật phẩm sản xuất bất kỳ trong số phương pháp, kit, vật phẩm sản xuất và dạng tương tự nêu chi tiết trong bản mô tả này theo một khía cạnh không chứa tác nhân mà có thể ảnh hưởng tới (*ví dụ*, làm chậm, cản trở hoặc làm trễ) quá trình chuyển hóa hợp chất theo sáng chế hoặc hoạt chất khác bất kỳ được dùng riêng rẽ, lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế.

IV. Phương pháp

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm HBV, bao gồm việc cho cá thể (*ví dụ*, người) bị nhiễm virus gây bệnh viêm gan B dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó. Thông thường, cá thể bị nhiễm bệnh viêm gan B mạn tính, mặc dù nằm trong phạm vi của sáng chế là nhằm điều trị cho người nhiễm HBV cấp tính.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế quá trình sao chép HBV, bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng của nó, cho cá thể (*ví dụ*, người).

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp để làm giảm tải trọng virus có liên quan tới bệnh nhiễm HBV lây nhiễm, trong đó phương pháp bao gồm việc cho cá thể (*ví dụ*, người) bị nhiễm HBV dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng của nó, trong đó lượng hữu hiệu trị liệu là đủ để giảm tải trọng virus HBV ở cá thể.

Như được mô tả đầy đủ hơn trong bản mô tả này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung cho cá thể (*ví dụ*, người) bị nhiễm HBV. (Các) tác nhân trị liệu bổ sung có thể được dùng cho cá thể bị nhiễm (*ví dụ*, người)

đồng thời ở dạng hợp chất theo sáng chế hoặc trước khi hoặc sau khi dùng hợp chất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức (I)), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV.

Như được mô tả đầy đủ hơn trong bản mô tả này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung cho cá thể (ví dụ, người) bị nhiễm HBV. Ngoài ra, theo các phương án nhất định, khi được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa HBV, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn hoặc nhiều) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm thuốc kết hợp HBV, vaccin HBV, chất ức chế ADN polymeaza của HBV, chất điều biến miễn dịch, chất điều biến thụ thể tương tự toll (toll-like receptor - TLR), phối tử thụ thể interferon alpha, chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan b (hepatitis b surface antigen - HBsAg), chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ipi4), chất ức chế cyclophilin, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, mRNA của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa, ARN có thể can thiệp ngắn (short interfering RNA - siARN) và chất điều biến ddRNAi endonucleaza, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên HBV E, chất ức chế ADN vòng khép kín đồng hóa trị (covalently closed circular DNA - cccADN), chất chủ vận thụ thể farnesoid X, kháng thể kháng thể HBV, chất đối kháng CCR2 chemokin, chất chủ vận thymosin, xytokin, chất điều biến nucleoprotein, chất kích thích gen 1 có thể cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích NOD2, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), chất ức chế con đường indolamin-2, 3-dioxyaza (IDO), chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, thymosin alpha-1 tái tổ hợp, chất ức chế tyrosin kinaza của bruton (BTK), chất ức chế KDM, chất ức chế quá trình sao chép HBV, chất ức chế arginaza, và các thuốc HBV khác.

V. Việc dùng

Các hợp chất theo sáng chế (cũng được gọi trong bản mô tả này là các thành phần hoạt tính), có thể được dùng theo đường bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh cần được điều

trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm má và dưới lưỡi), da, âm đạo và ngoài đường ruột (bao gồm dưới da, trong cơ, tĩnh mạch, trong da, trong vỏ và trên màng cứng), và đường dùng tương tự. Cần phải hiểu rằng đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi theo, ví dụ, tình trạng bệnh của người nhận. Ưu điểm của các hợp chất nhất định được liệt kê trong bản mô tả này là chúng có độ sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Hợp chất theo sáng chế, có thể được dùng cho cá thể theo phác đồ dùng liều hữu hiệu trong thời gian hoặc khoảng thời gian mong muốn, như ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc lâu hơn. Theo một cách khác, hợp chất được dùng liệu trình hằng ngày hoặc liệu trình gián đoạn trong thời gian sống của cá thể.

[0002] Liều lượng hoặc tần suất dùng hợp chất theo sáng chế có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị, trên cơ sở đánh giá của thầy thuốc về việc dùng.

Hợp chất có thể được dùng cho cá thể (ví dụ, người) với lượng hữu hiệu. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng một lần một ngày.

Hợp chất có thể được dùng theo đường và cách dùng hữu ích bất kỳ, như dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường ruột (ví dụ, tĩnh mạch). Lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có thể bao gồm nằm trong khoảng từ 0,00001 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày, như nằm trong khoảng từ 0,0001 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg thể trọng/ngày đến 1 mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 1 mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như nằm trong khoảng từ 0,05 mg/kg thể trọng/ngày đến 0,5 mg/kg thể trọng/ngày, hoặc như nằm trong khoảng từ 0,3 mg đến 30 mg/ngày, hoặc như nằm trong khoảng từ 30 mg đến 300 mg/ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung với liều lượng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất). Lượng hữu hiệu trị liệu có thể bao gồm nằm trong khoảng từ 1 mg/liều đến 1000 mg/liều, như nằm trong khoảng từ 50 mg/liều đến 500 mg/liều, hoặc như nằm trong khoảng từ 100 mg/liều đến 400 mg/liều, hoặc như nằm trong khoảng từ 150 mg/liều đến 350 mg/liều, hoặc như nằm trong khoảng từ 200 mg/liều đến 300 mg/liều. Lượng hữu hiệu trị liệu khác của hợp chất theo sáng chế là khoảng 100, 125, 150, 175, 200, 225,

250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, hoặc khoảng 500 mg/liều. Lượng hữu hiệu trị liệu khác của hợp chất theo sáng chế là khoảng 100 mg/liều, hoặc khoảng 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, hoặc khoảng 500 mg/liều. Đơn liều có thể được dùng hằng giờ, hằng ngày, hoặc hằng tuần. Ví dụ, đơn liều có thể được dùng một lần cách nhau 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 giờ hoặc một lần cách nhau 24 giờ. Đơn liều có thể cũng được dùng một lần cách nhau 1, 2, 3, 4, 5, 6 ngày hoặc một lần cách nhau 7 ngày. Đơn liều có thể cũng được dùng một lần cách nhau 1, 2, 3 tuần hoặc một lần cách nhau 4 tuần. Theo các phương án nhất định, đơn liều có thể được dùng một lần cách nhau một tuần. Đơn liều có thể cũng được dùng một lần cách nhau một tháng.

Lượng hữu hiệu trị liệu khác của hợp chất theo sáng chế là khoảng 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hoặc khoảng 100 mg/liều.

Tần suất liều lượng của hợp chất theo sáng chế sẽ được xác định theo nhu cầu của bệnh nhân và có thể là, ví dụ, một lần/ngày hoặc hai lần, hoặc nhiều lần/ngày. Việc dùng hợp chất được tiếp tục cho tới chừng nào mà cần điều trị bệnh nhiễm HBV. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng cho người bị nhiễm HBV trong khoảng thời gian từ 20 ngày đến 180 ngày hoặc, ví dụ, trong khoảng thời gian từ 20 ngày đến 90 ngày hoặc, ví dụ, trong khoảng thời gian từ 30 ngày đến 60 ngày.

Việc dùng có thể là gián đoạn, với khoảng thời gian là vài hoặc nhiều ngày mà trong thời gian đó bệnh nhân nhận liều lượng hằng ngày của hợp chất theo sáng chế, tiếp đó là trong khoảng thời gian là vài hoặc nhiều ngày mà trong khoảng thời gian đó bệnh nhân không nhận liều lượng hằng ngày của hợp chất. Ví dụ, bệnh nhân có thể nhận liều của hợp chất vào mỗi ngày khác nhau, hoặc ba lần/tuần. Ví dụ khác, bệnh nhân có thể nhận liều của hợp chất mỗi ngày trong khoảng thời gian từ 1 đến 14 ngày, tiếp đó là trong khoảng thời gian từ 7 đến 21 ngày mà trong khoảng thời gian đó bệnh nhân không nhận liều của hợp chất, tiếp đó là khoảng thời gian sau đó (ví dụ, từ 1 đến 14 ngày) mà bệnh nhân nhận tiếp liều lượng hằng ngày của hợp chất. khoảng thời gian khác để dùng hợp chất, tiếp đó là không dùng hợp chất, có thể được lặp lại theo yêu cầu về mặt lâm sàng để điều trị cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung, và tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến kit bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ba tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với bốn tác nhân trị liệu bổ sung. Một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung có thể là các tác nhân trị liệu khác nhau được chọn từ cùng nhóm tác nhân trị liệu, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân trị liệu khác nhau.

Theo các phương án nhất định, khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung như được nêu trong bản mô tả này, các hợp phần của chế phẩm được dùng theo phác đồ dùng đồng thời hoặc lần lượt. Khi được dùng lần lượt, dạng kết hợp có thể được dùng trong hai hoặc nhiều lần dùng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung ở dạng liều lượng đơn vị để dùng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được dùng đồng thời với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

VI. Trị liệu kết hợp

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HBV ở người có hoặc có nguy cơ lây nhiễm, bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu trị liệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm HBV ở người có hoặc có nguy cơ lây nhiễm, bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu trị liệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm HBV, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu trị liệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung là thích hợp để điều trị bệnh nhiễm HBV.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ba tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với bốn tác nhân trị liệu bổ sung. Một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung có thể là các tác nhân trị liệu khác nhau được chọn từ cùng nhóm tác nhân trị liệu, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân trị liệu khác nhau.

Việc dùng trị liệu kết hợp HBV

Theo các phương án nhất định, khi hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung như được mô tả trên đây, các hợp phần của chế phẩm được dùng ở dạng phác đồ dùng đồng thời hoặc lần lượt. Khi được dùng lần lượt, dạng kết hợp có thể được dùng ở hai hoặc nhiều lần dùng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung ở dạng liều lượng đơn vị để dùng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định hợp chất có công thức (I) được bào chế ở dạng viên nén, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích để điều trị HBV. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa hoạt chất khác để điều trị HBV.

Theo các phương án nhất định, các viên nén này là thích hợp để dùng liều một lần một ngày.

Theo các phương án nêu trên, tác nhân trị liệu bổ sung có thể là tác nhân kháng HBV. Ví dụ, tác nhân trị liệu bổ sung có thể được chọn từ nhóm bao gồm thuốc kết hợp HBV,

thuốc khác để điều trị HBV, chất ức chế 3-dioxyaza (IDO), mARN của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa, chất điều biến Apolipoprotein A1, chất ức chế arginaza, chất ức chế suy giảm B- và T-lympho bào, chất ức chế tyrosin kinaza của bruton (BTK), chất đối kháng chemokin CCR2, chất ức chế CD137, chất ức chế CD160, chất ức chế CD305, chất chủ vận và điều biến CD4, các hợp chất hướng đích HBcAg, các hợp chất hướng đích kháng nguyên lõi gây bệnh viêm gan B (HBcAg), chất ức chế ADN vòng khép kín đồng hóa trị (cccADN), chất ức chế cyclophilin, xytokin, chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ipi4), chất ức chế ADN polymeaza, chất điều biến endonucleaza, chất cải biến biểu sinh, chất chủ vận thụ thể Farnesoid X, chất cải biến hoặc chỉnh sửa gen, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, kháng thể HBV, chất ức chế ADN polymeaza của HBV, chất ức chế quá trình sao chép HBV, chất ức chế ARNza của HBV, vacxin HBV, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế HBx, chất điều biến protein vỏ ngoài lớn gây bệnh viêm gan B, chất kích thích protein vỏ ngoài lớn gây bệnh viêm gan B, chất điều biến protein cấu trúc gây bệnh viêm gan B, chất ức chế kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan b (HBsAg), chất ức chế tiết hoặc lắp ráp kháng nguyên bề mặt gây bệnh viêm gan B (HBsAg), chất ức chế kháng nguyên E gây bệnh viêm gan B, chất ức chế sao chép virus gây bệnh viêm gan B, chất ức chế protein cấu trúc của virus gây bệnh viêm gan B, chất ức chế transcriptaza nghịch đảo nhóm HIV-1, chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế IAPs, chất chủ vận IL-2, chất chủ vận IL-7, chất chủ vận globulin miễn dịch, chất điều biến globulin miễn dịch G, chất điều biến miễn dịch, indolamin-2, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất chủ vận interferon, chất điều biến phối tử Interferon alpha 1, phối tử Interferon alpha 2, phối tử Interferon alpha 5, phối tử Interferon alpha, phối tử Interferon alpha, phối tử thụ thể interferon alpha, phối tử Interferon beta, phối tử Interferon, chất điều biến thụ thể Interferon, phối tử Interleukin-2, chất ức chế ipi4, chất ức chế lysin demetylaza, chất ức chế histon demetylaza, chất ức chế KDM5, chất ức chế KDM1, chất ức chế thành phần 1 của họ phụ G của thụ thể tương tự lectin của tế bào tiêu diệt, chất ức chế gen 3 hoạt hóa lympho bào, chất hoạt hóa thụ thể lymphotoxin beta, tác nhân trị liệu gen microARN (miARN), chất điều biến của Axl, chất điều biến của B7-H3, chất điều biến của B7-H4, chất điều biến của CD160, chất điều biến của CD161, chất điều biến của CD27, chất điều biến của CD47, chất điều biến của CD70, chất điều biến của GITR, chất điều biến của HEVEM, chất điều biến của ICOS, chất điều biến của Mer, chất điều biến của NKG2A,

chất điều biến của NKG2D, chất điều biến của OX40, chất điều biến của SIRPalpha, chất điều biến của TIGIT, chất điều biến của Tim-4, chất điều biến của Tyro, chất ức chế polypeptit đồng vận chuyển Na^+ -taurocholat (NTCP), chất ức chế thụ thể 2B4 tế bào tiêu diệt tự nhiên, chất kích thích gen NOD2, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến nucleoprotein, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, PEG-Interferon Lambda, chất ức chế peptidylprolyl isomeraza, chất ức chế phosphatidylinositol-3 kinaza (PI3K), protein thụ thể A khứ (SRA) tái tổ hợp, thymosin alpha-1 tái tổ hợp, chất kích thích gen 1 cảm ứng bởi axit retinoic, chất ức chế transcriptaza nghịch đảo, chất ức chế ribonucleaza, chất ức chế ARN ADN polymeaza, ARN có thể can thiệp ngắn (siARN), ARN dạng kép tóc ngắn tổng hợp (sshARN), chất ức chế gen SLC10A1, chất mô phỏng SMAC, chất ức chế Src tyrosin kinaza, chất chủ vận kích thích gen interferon (STING), chất kích thích của NOD1, chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, chất điều biến CD8 glycoprotein bề mặt tế bào T, chất chủ vận thymosin, phối tử Thymosin alpha 1, chất ức chế Tim-3, chất chủ vận TLR-3, chất chủ vận TLR-7, chất chủ vận TLR-9, chất kích thích gen TLR9, chất điều biến thụ thể tương tự toll (TLR), chất ức chế ribonucleotit reductaza của virus, chất cải biến hoặc chỉnh sửa gen như nucleaza ngón tay kềm CRISPR (bao gồm CRISPR Cas9) hoặc nucleaza tổng hợp (TALENs), và dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được bào chế ở dạng viên nén, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích để điều trị HBV. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa hoạt chất khác để điều trị HBV, như chất ức chế 3-dioxyaza (IDO), chất điều biến Apolipoprotein A1, chất ức chế arginaza, chất ức chế suy giảm B- và T-lympho bào, chất ức chế tyrosin kinaza của bruton (BTK), chất đối kháng CCR2 chemokin, các chất ức chế CD137, chất ức chế CD160, chất ức chế CD305, chất chủ vận và điều biến CD4, các hợp chất hướng đích HBcAg, các hợp chất hướng đích kháng nguyên lõi gây bệnh viêm gan B (HBcAg), chất điều biến dị lập thể protein lõi, chất ức chế ADN vòng khép kín đồng hóa trị (cccADN), chất ức chế xyclophilin, chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ipi4), chất ức chế ADN polymeaza, chất điều biến endonucleaza, chất cải biến biểu sinh, chất chủ vận thụ thể Farnesoid X, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, chất ức chế ADN polymeaza của HBV, chất ức chế quá trình sao chép HBV, chất ức chế ARNza của HBV, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế HBx, chất điều biến protein vỏ ngoài lớn gây bệnh viêm gan B, chất kích thích protein vỏ ngoài lớn gây bệnh viêm gan B, chất

điều biến protein cấu trúc gây bệnh viêm gan B, chất ức chế kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan b (HBsAg), kháng nguyên bề mặt gây bệnh viêm gan B (HBsAg) chất ức chế tiết hoặc lắp ráp, chất ức chế kháng nguyên E gây bệnh viêm gan B, chất ức chế sao chép virus gây bệnh viêm gan B, chất ức chế protein cấu trúc của virus gây bệnh viêm gan B, chất ức chế transcriptaza nghịch đảo nhóm HIV-1, chất ức chế hyaluronidaza, các chất ức chế IAPs, chất chủ vận IL-2, chất chủ vận IL-7, chất điều biến miễn dịch, indolamin-2 chất ức chế, chất ức chế của ribonucleotit reductaza, phối tử Interleukin-2, chất ức chế ipi4, chất ức chế lysin demetylaza, chất ức chế histon demetylaza, chất ức chế KDM1, chất ức chế KDM5, chất ức chế thành phần 1 của họ phụ G của thụ thể tương tự lectin của tế bào tiêu diệt, chất ức chế gen 3 hoạt hóa lympho bào, chất hoạt hóa thụ thể lymphotoxin beta, chất điều biến của Axl, chất điều biến của B7-H3, chất điều biến của B7-H4, chất điều biến của CD160, chất điều biến của CD161, chất điều biến của CD27, chất điều biến của CD47, chất điều biến của CD70, chất điều biến của GITR, chất điều biến của HEVEM, chất điều biến của ICOS, chất điều biến của Mer, chất điều biến của NKG2A, chất điều biến của NKG2D, chất điều biến của OX40, chất điều biến của SIRPalpha, chất điều biến của TIGIT, chất điều biến của Tim-4, chất điều biến của Tyro, chất ức chế polypeptit đồng vận chuyển Na⁺-taurocholat (NTCP), chất ức chế thụ thể 2B4 tế bào tiêu diệt tự nhiên, chất kích thích gen NOD2, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến nucleoprotein, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế peptidylprolyl isomeraza, chất ức chế phosphatidylinositol-3 kinaza (PI3K), chất kích thích gen 1 cảm ứng bởi axit retinoic, chất ức chế transcriptaza nghịch đảo, chất ức chế ribonucleaza, chất ức chế ARN ADN polymeaza, chất ức chế gen SLC10A1, chất mô phỏng SMAC, chất ức chế Src tyrosin kinaza, chất chủ vận kích thích gen interferon (STING), chất kích thích của NOD1, chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, chất điều biến CD8 glycoprotein bề mặt tế bào T, chất chủ vận thymosin, phối tử Thymosin alpha 1, chất ức chế Tim-3, chất kích thích gen TLR9, chất điều biến thụ thể tương tự toll (TLR), chất ức chế ribonucleotit reductaza của virus, và dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ thuốc kết hợp HBV, vacxin HBV, chất ức chế ADN polymeaza của HBV, chất điều biến miễn dịch chất điều biến thụ thể tương tự toll (TLR), phối tử thụ thể interferon alpha,

chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ip14), chất ức chế cyclophilin, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, mRNA của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa, ARN có thể can thiệp ngắn (siARN) và chất điều biến dsRNAi endonucleaza, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên HBV E, chất ức chế ADN vòng khép kín đồng hóa trị (cccADN), chất chủ vận thụ thể farnesoid X, kháng thể HBV, chất đối kháng CCR2 chemokine, chất chủ vận thymosin, xytokine, chất điều biến nucleoprotein, chất kích thích gen 1 có thể cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích NOD2, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), chất ức chế con đường indolamin-2, 3-dioxyaza (IDO), chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, thymosin alpha-1 tái tổ hợp, chất ức chế tyrosin kinaza của bruton (BTK), chất ức chế KDM, chất ức chế quá trình sao chép HBV, chất ức chế arginaza, và các thuốc HBV khác.

Thuốc kết hợp điều trị HBV

Ví dụ về thuốc kết hợp điều trị HBV bao gồm TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabine); ABX-203, lamivudine, và PEG-IFN-alpha; ABX-203adefovir, và PEG-IFNalpha; và INO-1800 (INO-9112 và RG7944).

Các thuốc HBV khác

Ví dụ về thuốc điều trị HBV khác bao gồm alpha-hydroxytropolone, amdoxovir, beta-hydroxycytosin nucleosit, CCC-0975, elvucitabine, ezetimibe, cyclosporin A, gentiopiricin (gentiopicroside), JNJ-56136379, nitazoxanide, birinapant, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotide, mivotilate, feron, GST-HG-131, levamisole, Ka Shu Ning, alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, axit oleanolic, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, là A-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picoside, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutathione được khử, RO-6864018, RG-7834, UB-551, và ZH-2N, và các hợp chất được bộc lộ trong US20150210682 (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, và WO2016023877.

Vaccine trị HBV

Vaccine trị HBV bao gồm cả vaccine phòng ngừa và điều trị bệnh. Ví dụ về vaccine phòng HBV bao gồm vaccine Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, DTwP-HBV, Bio-Hep-B,

D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vaccin DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vaccin phòng bệnh viêm gan B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B[®], vaccin tái tổ hợp trị bệnh viêm gan B (trong cơ, Các sản phẩm sinh học Kangtai), vaccin tái tổ hợp trị bệnh viêm gan B (nấm men Hansenal polymorphat, trong cơ, Hualan Biological Engineering), vaccin kháng nguyên bề mặt gây bệnh viêm gan B tái tổ hợp, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vaccin DTP-Hib-HBV, vaccin DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vaccin DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, ADN-001, Shan6, vaccinr hHBsAG, và vaccin DTaP-rHB-Hib.

Ví dụ về vaccin điều trị HBV bao gồm phức chất HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (tĩnh mạch), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vaccin peptit (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02,2, TG-1050, NU-500, HBVax, vaccin im/TriGrid/kháng nguyên, vaccin được hỗ trợ bởi Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vaccin điều trị trên cơ sở VLP tái tổ hợp (nhiễm HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, và Lm HBV.

Chất ức chế ADN Polymeaza của HBV

Ví dụ về chất ức chế ADN polymeaza của HBV bao gồm adefovir (HEPSERA[®]), emtricitabine (EMTRIVA[®]), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD[®]), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarat, tenofovir octadecyloxyetyl este, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE[®]), entecavir maleat, telbivudine (TYZEKA[®]), pradefovir, clevudine, ribavirin, lamivudine (EPIVIR-HBV[®]), phosphazit, famciclovir, fusolin, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxil aspartat, tenofovir disoproxil orotat, và HS-10234.

Chất điều biến miễn dịch

Ví dụ về chất điều biến miễn dịch bao gồm rintatolimod, imidol hydroclorua, ingaron, dermaVir, plaquenil (hydroxycloquin), proleukin, hydroxyurea, mycophenolat mofetil (MPA) và dẫn xuất este của nó mycophenolat mofetil (MMF), WF-10, ribavirin, IL-12, INO-9112, polyme polyetylenimin (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, và IR-103.

Chất điều biến thụ thể tương tự toll (TLR)

Các chất điều biến TLR bao gồm các chất điều biến của TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, và TLR13. Ví dụ về các chất điều biến TLR3 bao gồm rintatolimod, poly-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, và ND-1.1.

Ví dụ về các chất điều biến TLR7 bao gồm GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, và các hợp chất được bộc lộ trong US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), và US20090047249 (Gilead Sciences).

Ví dụ về các chất điều biến TLR8 bao gồm motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, và các hợp chất được bộc lộ trong US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), và US20130251673 (Novira Therapeutics).

[0003] Ví dụ về các chất điều biến TLR9 bao gồm BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), litenimod, và CYT-003-QbG10.

Phối tử thụ thể interferon alpha

Ví dụ về phối tử thụ thể interferon alpha bao gồm interferon alpha-2b (INTRON A®), interferon alpha-2a được pegyl hóa (PEGASYS®), interferon alpha-1b được PEGyl hóa, interferon alpha 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferon alfa-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (interferon gamma), rSIFN-co (hợp chất interferon siêu tái tổ hợp), Ypeginterferon alfa-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, peginterferon alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferon alfa-n1(HUMOFERON®), interferon beta-1a (AVONEX®), Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferone, interferon alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferon-alpha 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), interferon alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow), ropeginterferon alfa-2b, rHSA-IFN alpha-2a (protein dung hợp intereferon alpha 2a của albumin huyết thanh tái tổ hợp của người), rHSA-IFN alpha 2b, interferon alpha-(1b, 2a, 2b), peginterferon alfa-2b (Amega) tái tổ hợp người, peginterferon alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alpha-2b, và Interapo (Interapa).

Chất ức chế hyaluronidaza

Ví dụ về chất ức chế hyaluronidaza bao gồm astodrimer.

Chất ức chế kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg)

Ví dụ về chất ức chế HBsAg bao gồm HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 và REP-006, và REP-9AC'.

Ví dụ về chất ức chế tiết HBsAg bao gồm BM601.

Chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ipi4)

Ví dụ về chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ipi4) bao gồm AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab, và JHL-1155.

Chất ức chế xyclophilin

Ví dụ về chất ức chế xyclophilin bao gồm CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, và các hợp chất được bộc lộ trong US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), và US20130344029 (Gilead Sciences).

Chất ức chế sự đi vào của virus HBV

Ví dụ về chất ức chế sự đi vào của virus HBV bao gồm Myrcludex B.

MARN của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa

Ví dụ về mARN của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa bao gồm ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404.

ARN có thể can thiệp ngắn (siARN) và ddRNAi

Ví dụ về siARN bao gồm TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, và ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Ví dụ về nhiều ARN hướng tới ADN (ddRNAi) bao gồm BB-HB-331.

Chất điều biến endonucleaza

Ví dụ về chất điều biến endonucleaza bao gồm PGN-514.

Chất ức chế ribonucleotit reductaza

Ví dụ về các chất ức chế ribonucleotit reductaza bao gồm Trimidox.

Chất ức chế kháng nguyên HBV E

Ví dụ về chất ức chế kháng nguyên HBV E bao gồm wogonin.

Chất ức chế ADN vòng khép kín đồng hóa trị (cccADN)

[0004] Ví dụ về các chất ức chế cccADN bao gồm BSBI-25, và CHR-101.

Chất chủ vận thụ thể Farnesoid X

Ví dụ về chất chủ vận thụ thể Farnesoid X như EYP-001.

Kháng thể HBV

Ví dụ về kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B bao gồm GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, và kháng thể đơn dòng đầy đủ trị liệu của người (nhiễm virus gây bệnh viêm gan B, Humabs BioMed).

Ví dụ về kháng thể HBV, bao gồm kháng thể đơn dòng và kháng thể đa dòng, bao gồm Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Siêu miễn dịch bệnh viêm gan B), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, bệnh viêm gan B immunoglobulin (tĩnh mạch, pH4, bệnh nhiễm HBV, Shanghai RAAS Blood Products), và Fovepta (BT-088).

[0005] Kháng thể đơn dòng đầy đủ của người như HBC-34.

Chất đối kháng CCR2 chemokin

Ví dụ về chất đối kháng CCR2 chemokin bao gồm propagermani.

Chất chủ vận thymosin

Ví dụ về chất chủ vận thymosin bao gồm Thymalfasin, thymosin alpha 1 tái tổ hợp (GeneScience).

Xytokin

Ví dụ về xytokin bao gồm IL-7 tái tổ hợp, CYT-107, interleukin-2 (IL-2, Immumex), interleukin-2 tái tổ hợp người (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24, và celmoleukin.

Chất điều biến nucleoprotein

Chất điều biến nucleoprotein có thể là chất ức chế protein lõi và capsid HBV. Ví dụ về chất điều biến nucleoprotein bao gồm AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, morphothiadin mesilat, JNJ-379, và DVR-23. Các chất ức chế lắp ráp capsid như AB-423.

Ví dụ về các chất ức chế capsid bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen),

WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

Chất kích thích gen 1 có thể cảm ứng bởi axit retinoic

Ví dụ về chất kích thích gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic bao gồm SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, và ORI-7170, RGT-100.

Chất kích thích NOD2

Ví dụ về chất kích thích NOD2 bao gồm SB-9200.

Chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)

Ví dụ về các chất ức chế PI3K bao gồm idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib natri, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, CAI orotate, perifosine, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, puquitinib mesylat, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, mLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxtalisib, và CLR-1401.

Chất ức chế con đường indolamin-2,3-dioxyaza (IDO)

Ví dụ về các chất ức chế IDO bao gồm epacadostat (INCB24360), resminostat (4SC-201), indoximod, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218, và các hợp chất được bộc lộ trong US20100015178 (Incyte).

Các chất ức chế PD-1

Ví dụ về chất ức chế PD-1 bao gồm nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, và mDX-400.

Các chất ức chế PD-L1

Ví dụ về chất ức chế PD-L1 bao gồm atezolizumab, avelumab, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072, và BMS-936559.

Thymosin alpha-1 tái tổ hợp

Ví dụ về thymosin alpha-1 tái tổ hợp bao gồm NL-004 và thymosin alpha-1 được PEGyl hóa.

Các chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (BTK)

Ví dụ về các chất ức chế BTK bao gồm ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, mL-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, và các hợp chất được bộc lộ trong US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical), và US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Các chất ức chế KDM

Ví dụ về chất ức chế KDM5 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitheraapeutics), US20140371214 (Epitheraapeutics), US20160102096 (Epitheraapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

Ví dụ về chất ức chế KDM1 bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong US9186337B2 (Oryzon Genomics), và GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Các chất ức chế sao chép HBV

Ví dụ về chất ức chế sao chép virus gây bệnh viêm gan B bao gồm isothiafludine, IQP-HBV, RM-5038, và Xingantie.

Chất ức chế arginaza

Ví dụ về các chất ức chế arginaza bao gồm CB-1158, C-201, và resminostat.

Trị liệu kết hợp HBV

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, hoặc một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung và tá được dụng.

Trị liệu kết hợp chất ức chế ADN polymeaza của HBV

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeaza của HBV. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeaza của HBV và ít nhất một tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, phối tử thụ thể interferon alpha, chất ức chế hyaluronidaza, IL-7 tái tổ hợp, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, các hợp chất hướng đích HBcAg, chất ức chế xyclophilin, vaccin HBV, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế NTCP, mARN của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa, siARN, miARN tác nhân trị liệu gen, chất điều biến endonucleaza, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên E gây bệnh viêm gan B, protein SRA tái tổ hợp, chất ức chế src kinaza, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, sshARN, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất đối kháng CCR2 chemokin, chất chủ vận thymosin, xytokin, chất điều biến nucleoprotein (Chất điều biến protein lõi và capsit của HBV), chất kích thích gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích thụ thể tương tự RIG-I, chất kích thích NOD2, chất kích thích NOD1, chất ức chế arginaza, chất chủ vận STING, chất ức chế PI3K, chất hoạt hóa thụ thể lymphotoxin beta, chất ức chế thụ thể 2B4 tế bào tiêu diệt tự nhiên, chất ức chế gen 3 hoạt hóa lympho bào, chất ức chế CD160, chất ức chế protein liên kết với lympho bào T gây độc tế bào (ipi4), chất ức chế CD137, chất ức chế thành phần 1 của họ phụ G của thụ thể tương tự lectin của tế bào tiêu diệt, chất ức chế Tim-3, chất ức chế suy giảm B- và T-lympho bào, các chất ức chế CD305, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, PEG-Interferon Lambda, thymosin alpha-1 tái tổ hợp, các chất ức chế BTK, chất điều biến của TIGIT, chất điều biến của CD47, chất điều biến của SIRPalpha, chất điều biến của ICOS, chất điều biến của CD27, chất điều biến của CD70, chất điều biến của OX40, chất cải biến biểu sinh, chất điều biến của

NKG2D, chất điều biến của Tim-4, chất điều biến của B7-H4, chất điều biến của B7-H3, chất điều biến của NKG2A, chất điều biến của GITR, chất điều biến của CD160, chất điều biến của HEVEM, chất điều biến của CD161, chất điều biến của Axl, chất điều biến của Mer, chất điều biến của Tyro, chất cải biến hoặc chỉnh sửa gen như CRISPR (bao gồm CRISPR Cas9), nucleaza ngón tay kềm hoặc nucleaza tổng hợp (TALENs), các chất ức chế IAPs, chất mô phỏng SMAC, chất ức chế KDM5, các chất ức chế IDO, và chất ức chế sao chép virus gây bệnh viêm gan B.

Theo phương án cụ thể khác, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeaza của HBV, một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, Vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất ức chế cyclophilin, chất kích thích gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2, và một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế NTCP, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B, siARN, miARN tác nhân trị liệu gen, sshARN, chất ức chế KDM5, và chất điều biến nucleoprotein (Chất điều biến protein lõi và capsit của HBV).

Theo phương án cụ thể khác, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế ADN polymeaza của HBV và ít nhất tác nhân trị liệu bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, Vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất ức chế cyclophilin, chất kích thích của gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2.

Trị liệu kết hợp thuốc HBV

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®).

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, trong đó một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®), và ít nhất một tác nhân trị liệu bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, phối tử thụ thể interferon alpha, chất ức chế hyaluronidaza, IL-7 tái tổ hợp, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, các hợp chất hướng đích HBcAg, chất ức chế cyclophilin, vacxin HBV, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế NTCP, mARN của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa, siARN, miARN tác nhân trị liệu gen, chất điều biến endonucleaza, các chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên E gây bệnh viêm gan B, protein SRA tái tổ hợp, chất ức chế src kinaza, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, sshARN, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, và kháng thể tương tự TCR), chất đối kháng CCR2 chemokin, chất chủ vận thymosin, xytokin, chất điều biến nucleoprotein (Chất điều biến protein lõi và capsit của HBV), chất kích thích của gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất kích thích của NOD2, chất kích thích của

NOD1, các chất ức chế IDO, thymosin alpha-1 tái tổ hợp, chất ức chế arginaza, chất chủ vận STING, các chất ức chế PI3K, chất hoạt hóa thụ thể lymphotoxin beta, chất ức chế thụ thể 2B4 tế bào tiêu diệt tự nhiên, chất ức chế gen 3 hoạt hóa lympho bào, chất ức chế CD160, chất ức chế ipi4, các chất ức chế CD137, chất ức chế thành phần 1 của họ phụ G của thụ thể tương tự lectin của tế bào tiêu diệt, chất ức chế Tim-3, chất ức chế suy giảm B- và T-lympho bào, chất cải biến biểu sinh, các chất ức chế CD305, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, PEG-Interferon Lambd, các chất ức chế BTK, chất điều biến của TIGIT, chất điều biến của CD47, chất điều biến của SIRPalpha, chất điều biến của ICOS, chất điều biến của CD27, chất điều biến của CD70, chất điều biến của OX40, chất điều biến của NKG2D, chất điều biến của Tim-4, chất điều biến của B7-H4, chất điều biến của B7-H3, chất điều biến của NKG2A, chất điều biến của GITR, chất điều biến của CD160, chất điều biến của HEVEM, chất điều biến của CD161, chất điều biến của Axl, chất điều biến của Mer, chất điều biến của Tyro, chất cải biến hoặc chỉnh sửa gen như CRISPR (bao gồm CRISPR Cas9), nucleaza ngón tay kềm hoặc nucleaza tổng hợp (TALENs), các chất ức chế IAPs, chất mô phỏng SMAC, chất ức chế KDM5, và chất ức chế sao chép virus gây bệnh viêm gan B.

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®) hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®) và ít nhất một tác nhân trị liệu bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm peginterferon alfa-2b (PEG-INTRON®), MULTIFERON®, interferon alpha 1b (HAPGEN®), interferon alpha-2b (INTRON A®), interferon alpha-2a được pegyl hóa (PEGASYS®), interferon alfa-n1 (HUMOFERON®), ribavirin, interferon beta-1a (AVONEX®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (AXXO), Alfaferone, interferon alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferon-alpha 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow),

peginterferon alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukin-2 (IL-2, Immumex), interleukin-2 tái tổ hợp người (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon, và celmoleukin.

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®), và ít nhất một tác nhân trị liệu bổ sung thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất ức chế xyclophilin, chất kích thích của gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất ức chế arginaza, các chất ức chế PI3K, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, các chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2.

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®); một, hai, hoặc ba tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, Vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất ức chế xyclophilin, chất kích thích của gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, các

chất ức chế PI3K, các chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2; và một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế NTCP, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B, siARN, miARN tác nhân trị liệu gen, sshARN, chất ức chế KDM5, và chất điều biến nucleoprotein (Chất điều biến protein lõi và capsit của HBV).

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®); một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch, chất điều biến TLR, chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, Vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất ức chế cyclophilin, chất kích thích của gen 1 dễ cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế IDO, và chất kích thích của NOD2; và một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế NTCP, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B, siARN, miARN tác nhân trị liệu gen, sshARN, chất ức chế KDM5, và chất điều biến nucleoprotein (Chất điều biến protein lõi và capsit của HBV).

Theo phương án cụ thể, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), hoặc lamivudine (EPIVIR-HBV®); và một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch, TLR7 các chất điều biến, TLR8 các chất điều biến,

chất ức chế HBsAg, chất ức chế tiết hoặc lắp ráp HBsAg, Vacxin điều trị HBV, kháng thể HBV bao gồm kháng thể HBV hướng đích kháng nguyên bề mặt của virus gây bệnh viêm gan B và kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể” (như DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các dẫn xuất Fab, hoặc kháng thể tương tự TCR), chất ức chế cyclophilin, chất kích thích của gen 1 để cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích của thụ thể tương tự RIG-I, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế arginaza, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế IDO, chất kích thích của NOD2 chất ức chế sự đi vào của virus HBV, chất ức chế NTCP, chất ức chế HBx, chất ức chế cccADN, siARN, miARN tác nhân trị liệu gen, sshARN, chất ức chế KDM5, và chất điều biến nucleoprotein (Chất điều biến protein lõi và capsit của HBV).

Theo các phương án nhất định, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I bất kỳ) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung với liều lượng bất kỳ của hợp chất có công thức I (ví dụ, từ 10 mg đến 1000 mg hợp chất).

Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit. Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; hoặc 10-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit. Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 10 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit. Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 25 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I) có thể được kết hợp với các tác nhân nêu trong bản mô tả này với liều lượng bất kỳ của hợp chất (ví dụ, từ 50 mg đến 500 mg hợp chất) là tương tự nhau nếu mỗi việc kết hợp liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 100-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir

disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil. Theo các phương án nhất định, hợp chất bậc lợ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 hoặc 300-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil. Theo các phương án nhất định, hợp chất bậc lợ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil. Theo các phương án nhất định, hợp chất bậc lợ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 250 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil. Theo các phương án nhất định, hợp chất bậc lợ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 150 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil. Hợp chất như được bậc lợ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức I) có thể được kết hợp với các tác nhân nêu trong bản mô tả này với liều lượng bất kỳ của hợp chất (ví dụ, từ 50 mg đến 500 mg hợp chất) là tương tự nhau nếu mỗi cách kết hợp các liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến kit bao gồm hợp chất bậc lợ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn, một hoặc hai, hoặc một đến ba, hoặc một đến bốn) tác nhân trị liệu bổ sung.

VII. Kit

Sáng chế đề cập đến kit bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó. Kit này có thể còn bao gồm hướng dẫn sử dụng để dùng, *ví dụ*, dùng để điều trị bệnh nhiễm HBV. Hướng dẫn sử dụng để dùng thường là hướng dẫn sử dụng viết tay, mặc dù kho lưu trữ điện tử (*ví dụ*, đĩa từ mềm hoặc đĩa quang) chứa hướng dẫn sử dụng cũng có thể chấp nhận được.

Sáng chế cũng đề cập đến kit được phẩm bao gồm một hoặc nhiều vật dụng bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó. Tùy ý liên quan tới (các) vật dụng như vậy có thể là thông báo ở dạng được chỉ định bởi cơ quan chính phủ điều tiết việc sản xuất, sử dụng hoặc bán được phẩm, mà thông báo phản ánh các phê chuẩn bởi cơ quan sản xuất, sử dụng hoặc bán cho việc dùng của người. Mỗi hợp phần (nếu có nhiều hơn một hợp phần) có thể được bao gói trong vật dụng riêng rẽ hoặc một vài hợp phần có thể

được kết hợp trong một vật đựng trong đó cho phép phản ứng chéo và thời gian sử dụng. Kit có thể là ở dạng liều đơn vị, các bao gói dạng khối (*ví dụ*, các bao gói đa liều) hoặc liều cận đơn vị. Kit cũng có thể bao gồm đa liều đơn vị của các hợp chất và hướng dẫn sử dụng để dùng và được bao gói với lượng đủ để cất giữ và sử dụng trong cơ sở được (*ví dụ*, được bệnh viện và được bào chế).

Sáng chế cũng đề cập đến vật phẩm sản xuất bao gồm liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó, trong dạng bao gói thích hợp để dùng trong phương pháp được nêu trong bản mô tả này. Dạng bao gói thích hợp là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm, *ví dụ*, lọ, bình, ống thuốc tiêm, chai, chai, dạng bao gói linh hoạt và dạng tương tự. Vật phẩm sản xuất có thể còn được khử trùng và/hoặc đậy kín.

VIII. Điều chế hợp chất

Các phương án cũng đề xuất các quy trình và sản phẩm trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của chúng.

Nhiều tài liệu viện dẫn nói chung thường đưa ra sơ đồ tổng hợp hóa học và điều kiện đã biết là hữu ích để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế là có sẵn (xem, *ví dụ*, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.)

Các hợp chất như được nêu trong bản mô tả này có thể được tinh chế bằng bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm phương pháp sắc ký, như sắc ký lỏng cao áp (HPLC), phương pháp sắc ký bản mỏng điều chế, sắc ký cột nhanh và sắc ký trao đổi ion. Pha tĩnh thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm các pha thông thường và pha đảo cũng như nhựa ion. Hầu hết các hợp chất thông thường theo sáng chế được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel và/hoặc nhôm oxit. Xem, *ví dụ*, Introduction to Modern Liquid Chromatography 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; and Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

Trong quy trình bất kỳ trong số các quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể là cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm nhạy hoặc hoạt động trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử quan tâm. Điều này có thể đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông thường như được mô tả trong các tài liệu chuẩn, như T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006. Các nhóm

bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn tiếp theo thích hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết từ lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thực thể hóa học được lấy làm ví dụ là hữu ích trong các phương pháp theo các phương án sẽ được mô tả bằng cách viện dẫn tới các sơ đồ tổng hợp minh họa để điều chế chúng thông thường trong bản mô tả này và các ví dụ cụ thể mà được tiến hành. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, để thu được các hợp chất khác nhau trong bản mô tả này, các vật liệu khởi đầu có thể được lựa chọn một cách thích hợp sao cho các phân tử thể mong muốn cuối cùng sẽ có thể được có được thông qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có sự bảo vệ khi thích hợp để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần thiết hoặc mong muốn để sử dụng, ở vị trí của phân tử thể mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp mà có thể có được thông qua sơ đồ phản ứng và được thể khi thích hợp với phân tử thể mong muốn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng sự biến đổi như thể hiện trong các sơ đồ dưới đây có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ mà tương thích với chức năng của các nhóm treo cụ thể. Mỗi phản ứng minh họa trong các sơ đồ chung tốt hơn là hoạt động ở nhiệt độ từ khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ nêu trong bản mô tả này mô tả việc tổng hợp các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cũng như sản phẩm trung gian sử dụng để điều chế các hợp chất này. Cần phải hiểu rằng bước riêng rẽ được nêu trong bản mô tả này có thể được kết hợp với nhau. Cũng cần hiểu rằng các lô hợp chất riêng rẽ có thể được kết hợp và sau đó được tiến hành ở bước tổng hợp tiếp theo.

Trong phần mô tả dưới đây về các ví dụ, các phương án cụ thể được mô tả. Các phương án này được mô tả chi tiết để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện các phương án nhất định theo sáng chế. Các phương án khác có thể được sử dụng và các thay đổi logic và thay đổi khác có thể được tiến hành mà không nằm ngoài phạm vi của phần bộc lộ. Do đó, phần mô tả dưới đây không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các phương pháp theo sáng chế thường tạo ra chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang cụ thể là sản phẩm mong muốn, mặc dù hóa học lập thể của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang không được xác định trong tất

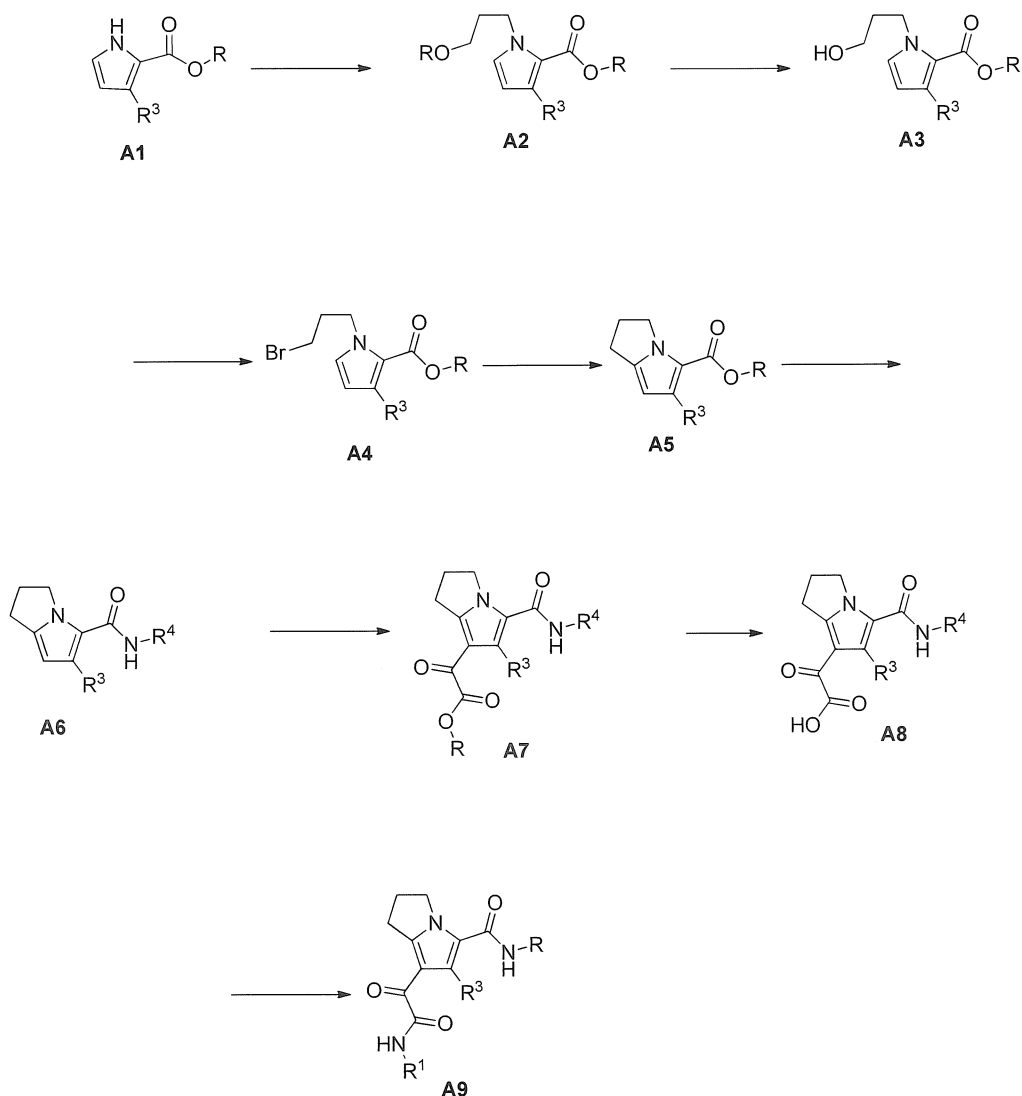
cả các trường hợp. Khi hóa học lập thể của tâm lập thể cụ thể trong chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang không được xác định, thì hợp chất được đưa ra mà không chỉ ra hóa học lập thể bất kỳ ở tâm lập thể cụ thể đó mặc dù hợp chất có thể về cơ bản là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang.

Việc tổng hợp đại diện của các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong các sơ đồ dưới đây, và các ví dụ cụ thể sau đó.

Sơ đồ tổng hợp chung

Các sơ đồ 1–2 được tạo ra ở dạng các phương án khác theo sáng chế và minh họa phương pháp chung mà được sử dụng để điều chế các hợp chất nhất định theo sáng chế và mà có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất bổ sung theo sáng chế. Mỗi biến trong số các biến (ví dụ R^1 , R^2 , R^3 , R^4) có thể có các giá trị như được bộc lộ trong bản mô tả này.

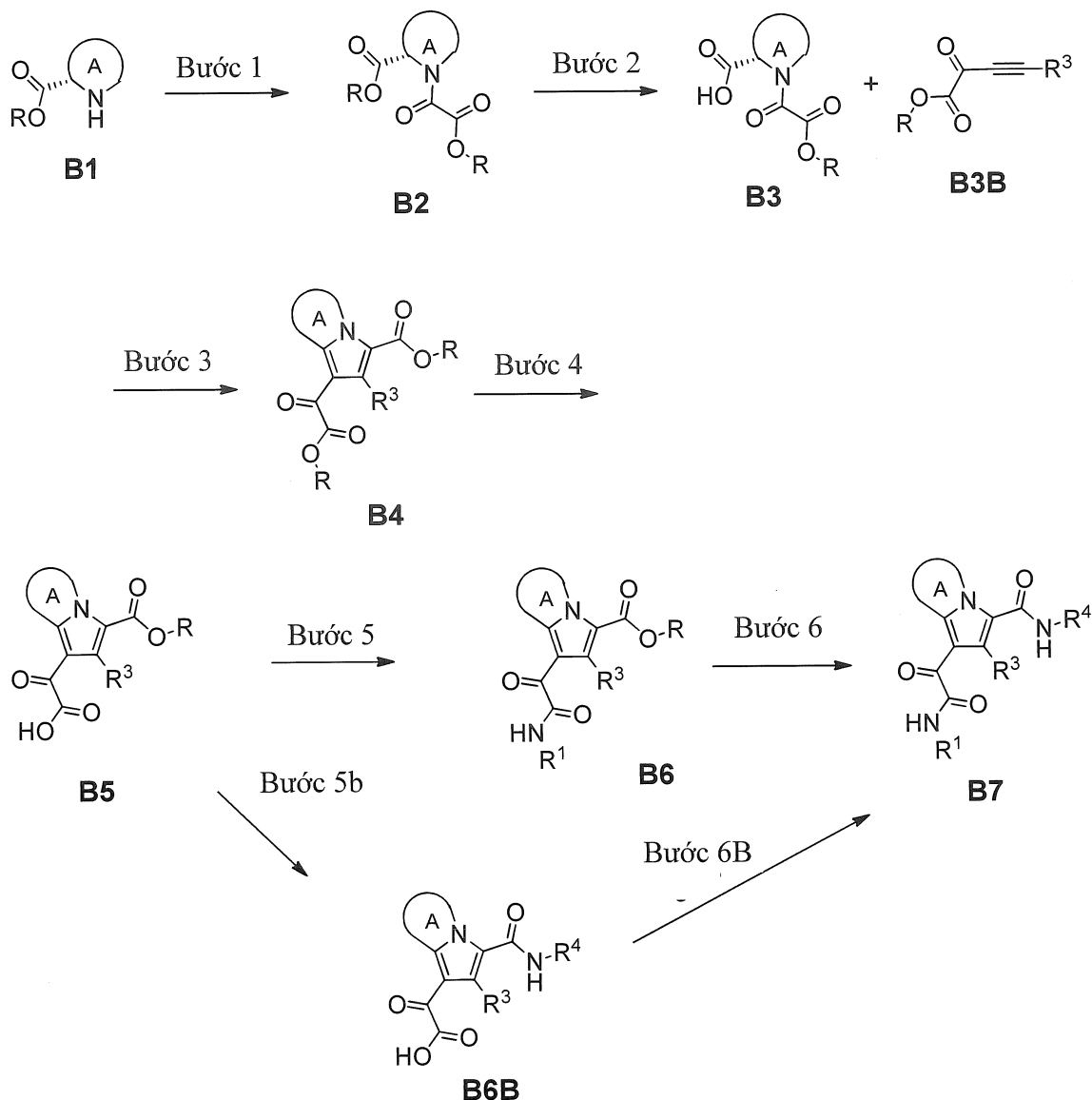
Sơ đồ 1



A1 có thể được chuyển hoá thành **A2** bằng cách cho phản ứng với alkyl halogenua thích hợp như (3-bromopropoxy)(tert-butyl)diphenylsilan với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi diclorua bis(axetonitril). **A2** có thể được chuyển hoá thành **A3** bằng cách khử bảo vệ với chất phản ứng thích hợp như tetrabutylamoni florua và được halogen hóa tiếp thành **A4** với các chất phản ứng thích hợp như cacbon tetrabromua và triphenylphosphin. Việc đóng vòng thành **A5** có thể được thực hiện với chất khơi mào gốc thích hợp như 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) với sự có mặt của các chất phản ứng khác như tributyl thiếc hydrua. Thủy phân este bằng chất phản ứng thích hợp như lithi hydroxit, tiếp đó là tạo amit bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng liên hợp thích hợp như HATU và anilin thích hợp hoặc bằng cách chuyển hoá thành axit clorua bằng chất phản ứng như thionyl clorua hoặc oxalyl clorua tiếp đó là phản ứng với anilin thích hợp thu được **A6**. Anilin có thể được biến đổi trên cơ sở các nhóm R^4 được bộc lộ trong bản mô tả này. Sự tạo thành **A7** có thể được tiến hành bằng cách cho phản ứng với chất

phản ứng thích hợp như oxalyl clorua hoặc etyl 2-clo-2-oxoaxetat và có thể hoặc không thể cần chất xúc tác bổ sung như nhôm clorua. Thủy phân thành **A8** thông qua chất phản ứng thích hợp như lithi hydroxit, tiếp đó là điều chế **A9** bằng cách liên hợp amin thích hợp như 1,1,1-triflopropan-2-amin với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp như HATU. Amin có thể được biến đổi đối với các nhóm R^1 cụ thể được liệt kê trong bản mô tả này.

Sơ đồ 2

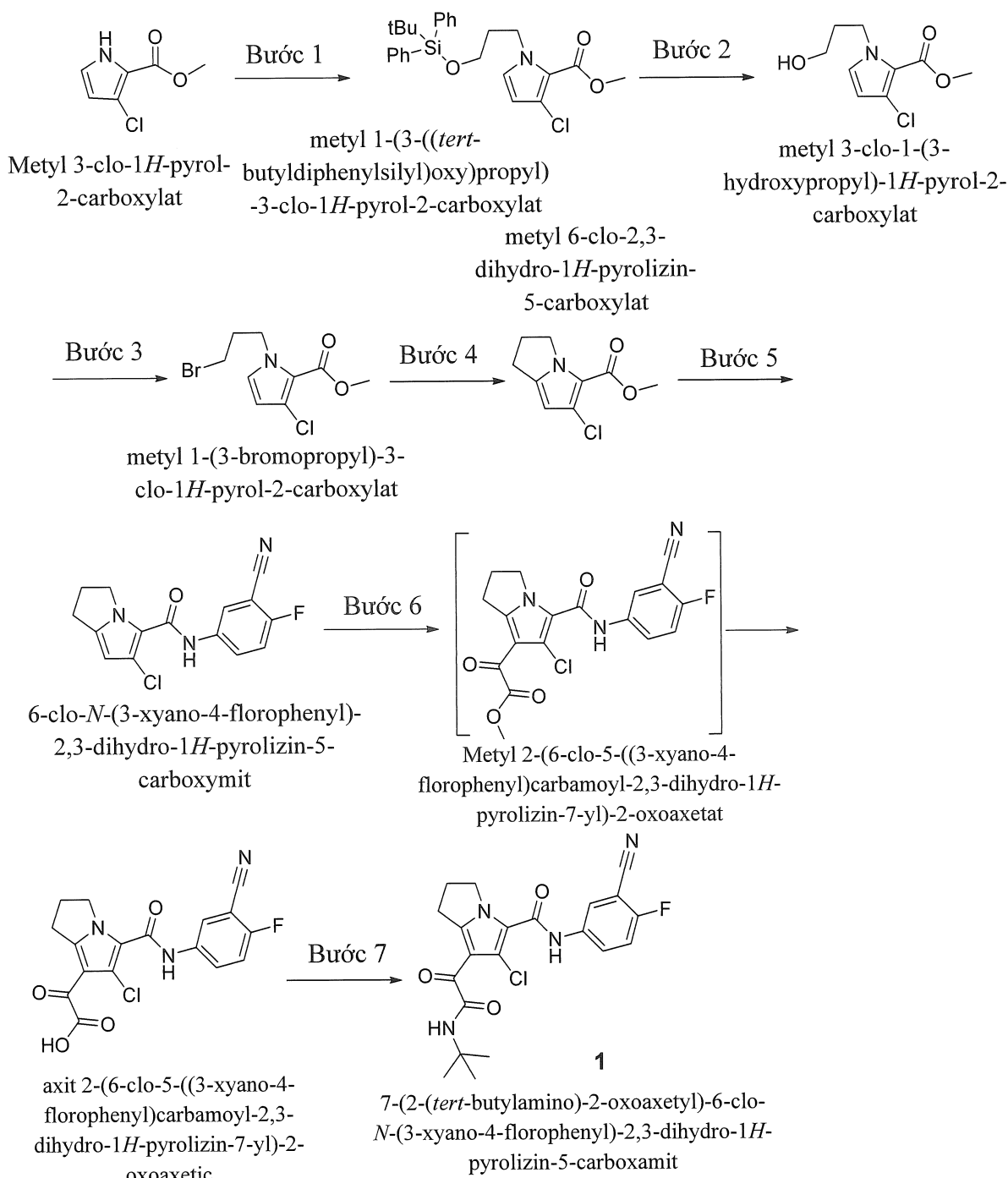


B1 có thể được chuyển hoá thành **B2** bằng cách cho phản ứng với metyl 2-clo-2-oxoaxetat. Quá trình chuyển hoá thành **B3** có thể được thực hiện bằng hydroxit chất phản ứng hydroxit thích hợp như lithi hydroxit hoặc trong một số trường hợp bằng khí hydro và chất xúc tác thích hợp nếu este là benzyl este. **B3** có thể được chuyển hoá thành **B4**

bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng thích hợp như N,N'-diisopropylcarbodiimide và chất phản ứng alkyn **B3B** ở nhiệt độ cao. Theo cách khác, **B3** có thể được cho phản ứng với oxalyl clorua, được xử lý và phản ứng với **B3B** và bazơ thích hợp như 2,6-di-tert-butylpyridin để tạo ra **B4**. Quá trình thủy phân thành **B5** có thể được thực hiện bằng chất phản ứng thích hợp như lithi hydroxit. Quá trình chuyển hoá thành **B6** xảy ra bằng cách bổ sung amin thích hợp (ví dụ, R¹-NH₂) và chất phản ứng liên hợp amit như HATU. **B6** có thể được chuyển hoá thành **B7** mong muốn bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng thích hợp như lithi hydroxit ở nhiệt độ cao, sau đó liên hợp amit thứ hai bằng anilin hoặc heteroaryl amin thích hợp (ví dụ, R⁴-NH₂) và chất phản ứng liên hợp như HATU. Theo cách khác, **B5** có thể được cho phản ứng với anilin hoặc heteroaryl amin với sự có mặt của chất phản ứng như Lithi bis(trimetylsilyl)amit để tạo ra **B6B**, tiếp đó là phản ứng với amin thích hợp và chất phản ứng liên hợp như HATU để tạo ra **B7** mong muốn.

Ví dụ đại diện

Ví dụ 1: 7-(2-(tert-Butylamino)-2-oxoaxetyl)-6-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (1)



Bước 1 Ống phản ứng có gắn máy khuấy được nạp metyl 3-clo-1*H*-pyrrol-2-carboxylat (0,32 g, 2,0mmol), norbornen (0,38 g, 4,0mmol), kali bicacbonat (0,60 g, 6,0mmol), paladi(II) diclorua bis(axetonitril) (0,052 g, 0,2mmol) và (3-bromopropoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (1,51 g, 4mmol) trong dimetylxetamit khan (2mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 24h. Etyl axetat (100mL) được bổ sung và được lọc. Phần lọc được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cột (0-80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl 1-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-3-clo-1*H*-pyrrol-2-carboxylat.

Bước 2 Dung dịch chứa metyl 1-(3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (0,72g, 1,60mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng phần tetra-*n*-butylamoni florua (1 M trong tetrahydrofuran, 1,6mL, 1,6mmol) cho tới khi hoàn thành quá trình khử silyl hóa như được chỉ ra bằng phân tích LC/MS. Dung môi được loại bỏ và phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl 3-clo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-pyrol-2-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H).

Bước 3 Dung dịch chứa metyl 3-clo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-pyrol-2-carboxylat (0,3 g, 1,4mmol) và cacbon tetrabromua (0,59 g, 1,79mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung triphenylphosphin (0,54 g, 2mmol) từng phần và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl 1-(3-bromopropyl)-3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,85 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (dd, $J = 6,4, 5,8$ Hz, 2H), 2,33 – 2,20 (m, 2H).

Bước 4 Hỗn hợp chứa metyl 1-(3-bromopropyl)-3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (0,175 g, 0,624mmol), natri xyanoborohydrit (0,059 g, 0,94mmol) trong *t*-butanol (5mL) được bổ sung tri-*n*-butyltinhydrua (0,02 g, 0,06mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (0,051 g, 0,31mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở hồi lưu trong 7h. natri xyanoborohydrit và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) được bổ sung độc lập trong một giờ cho tới khi HPLC chỉ ra rằng không còn lại nguyên liệu ban đầu. Etyl axetat (150mL) được bổ sung và dung dịch này được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl 6-clo-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 5,92 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,44 (ddd, $J = 14,7, 8,0, 6,9$ Hz, 2H).

Bước 5 Dung dịch chứa metyl 6-clo-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (0,030 g, 0,18mmol) trong THF (2mL), metanol (2mL), và nước (2mL) được bổ sung lithi hydroxit hydrat (0,076 g, 1,8mmol) ở dạng rắn và dung dịch này được gia nhiệt ở 60°C trong 4h, sau đó ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Dung môi hữu cơ được lấy ra bằng cách làm bay hơi và etyl axetat (50mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được axit hóa bằng cách

bổ sung HCl 1N đến độ pH=1. Lốp hữu cơ được tách ra và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ để tạo ra axit 6-clo-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylic được sử dụng mà không cần tinh chế.

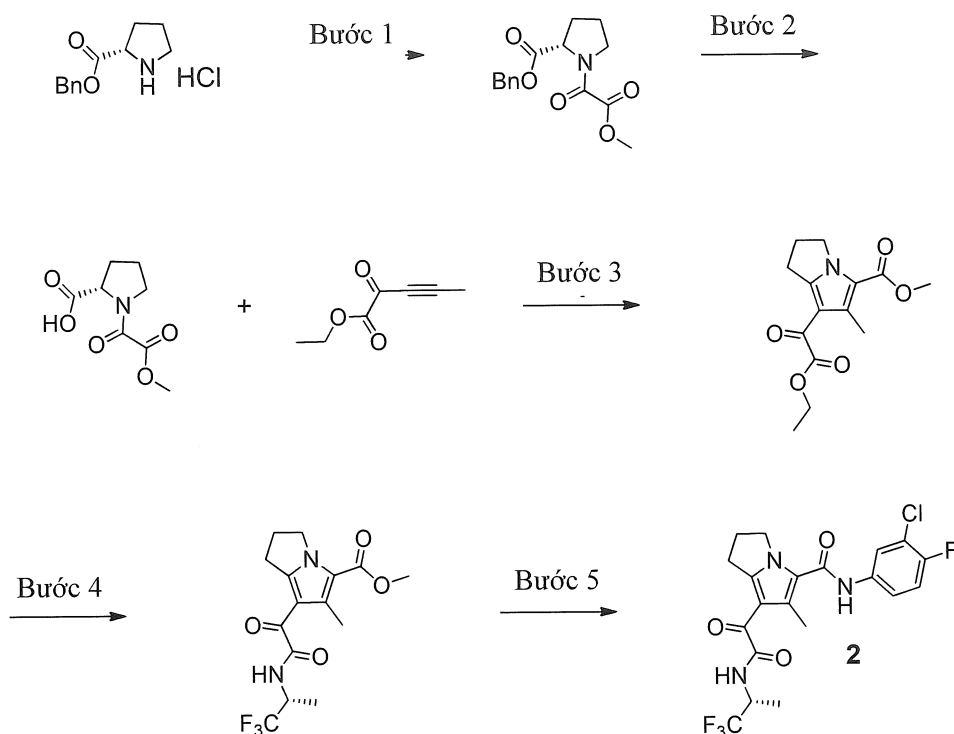
[0006] Hỗn hợp chứa axit 6-clo-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylic (0,015 g, 0,081mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung thionyl clorua (0,2mL) và dung dịch này được gia nhiệt ở 70°C trong 3 h, sau đó 80°C trong 2 h. Dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn được làm bay hơi đồng thời bằng toluen hai lần. Phần lỏng còn được hoà tan trong diclometan (5mL). Dung dịch này được bổ sung triethylamin (3 đương lượng) ở 0°C, tiếp đó là bổ sung anilin và 4-*N,N*-dimetylaminpyridin (20 mg). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4h. Etyl axetat (100mL) được bổ sung và dung dịch này được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 6-clo-*N*-(3-xyano-4-flophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit: ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,58 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 5,5, 2,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 9,1, 4,6, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 8,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,9, 6,5 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H).

6-clo-*N*-(3-xyano-4-flophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (5 mg, 0,016mmol) được hoà tan trong diclometan (5mL) ở 0°C. Dung dịch này được bổ sung từng giọt dung dịch (0,5mL) chứa etyl 2-clo-2-oxoaxetat (0,5mL) trong diclometan (5mL). Dung dịch này được bổ sung nhôm clorua (20 mg, 0,18mmol) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Etyl axetat (150mL) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (10mL). Các dung dịch hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn được hoà tan trong etanol (5mL). Dung dịch trong etyl axetat được bổ sung 2 N natri hydroxit (0,5mL, 1mmol) và dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Dung môi hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được trộn bằng etyl axetat (50mL). Hỗn hợp này được axit hóa bằng cách bổ sung 1N axit clohydric đến độ pH = 1. Dung dịch này hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ để tạo ra axit 2-(6-clo-5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[0007] Bước 7 Dung dịch chứa axit 2-(6-clo-5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-2,3-

dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (6 mg, 0,16mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5mL) được bổ sung vào *t*-butylamin (0,1mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,1mL). Dung dịch này được bổ sung từng phần 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU) và dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dung môi được cô xuống thể tích nhỏ. Etyl axetat (150mL) được bổ sung và dung dịch này được rửa bằng nước muối hai lần và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 7-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxoaxetyl)-6-clo-*N*-(3-xyano-4-flophenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (1).

Ví dụ 2: (R)-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (2)



Bước 1. Dung dịch chứa benzyl L-prolinat hydroclorua (8,83 g, 36,5mmol) và *N*-etyldiisopropylamin (13mL, 75mmol) trong diclometan (150mL) được làm lạnh xuống 0°C được bổ sung từng giọt metyl clooxoaxetat (5,0mL, 54mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách rót vào dung dịch nước lạnh chứa natri bicacbonat bão hoà. Pha nước được chiết ba lần vào diclometan, các pha hữu cơ gom lại

được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra benzyl (2-metoxi-2-oxoaxetyl)-L-prolinat mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Huyền phù chứa benzyl (2-metoxi-2-oxoaxetyl)-L-prolinat (10,6 g, 36,6mmol) và 10% khối lượng paladi trên cacbon (~50% nước, 2,6 g, 1,2mmol) trong etanol (100mL) được khuấy trong một môi trường khí hydro trong 2 h. Khi hoàn thành phản ứng, Hỗn hợp thô này được lọc qua xelit bằng nước rửa etanol và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra (2-metoxi-2-oxoaxetyl)-L-prolin mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

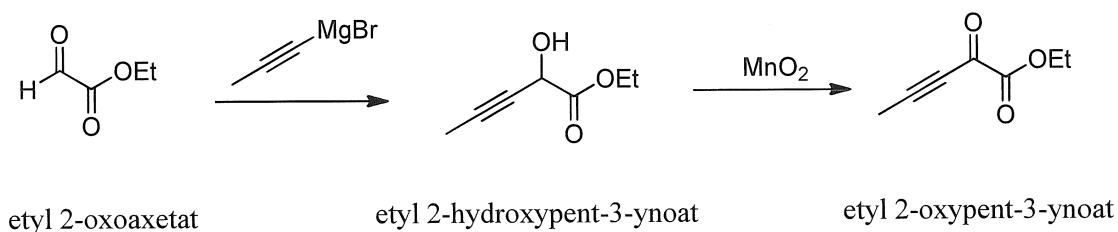
Bước 3. Dung dịch chứa (2-metoxi-2-oxoaxetyl)-L-prolin (0,64 g, 3,2mmol), ethyl 2-oxopent-3-ynoat (475 mg, 3,4mmol), và N,N'-diisopropylcarbodiimide (0,55mL, 3,6mmol) trong N-metyl-2-pyrrolidon (6mL) được khuấy ở 140°C trong điều kiện gia nhiệt vi sóng trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp được rót vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua và pha nước được chiết ba lần vào ethyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được rửa hai lần bằng 5% dung dịch nước lithi clorua tiếp đó là nước muối, sau đó được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (0-50% ethyl axetat trong hexan) để tạo ra methyl 7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 – 4,18 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 4. Dung dịch đã làm lạnh ở 0°C chứa 7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (193 mg, 0,69mmol) trong etanol (2mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,2mL, 0,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 5 phút và được trung hoà bằng cách bổ sung nước hydro clorua loãng. Pha nước được chiết ba lần vào ethyl axetat, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Một nửa phần rắn thu được được hoà tan trong N-metyl-2-pyrrolidon (2mL) và cho phản ứng với 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (160 mg, 0,42mmol), R-trifloisopropylamin (0,04mL, 0,4mmol), và N-etyldiisopropylamin (0,17mL, 0,98mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa liên tiếp bằng 5% dung dịch nước lithi clorua, 5% dung dịch

nước natri bicacbonat, và nước muối. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô trong điều kiện áp suất thấp, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (0-20% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl (R)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,06 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 1H), 4,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (dt, J = 16,6, 7,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (qd, J = 7,8, 7,3, 3,0 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Bước 5. Dung dịch chứa metyl (R)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (58 mg, 0,17mmol) trong etanol (2mL) được cho phản ứng với dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,4mL, 1,6mmol) và được gia nhiệt đến 60°C trong 2 h, sau đó được trung hoà bằng cách bổ sung nước hydro clorua loãng. Pha nước được chiết ba lần vào etyl axetat, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần rắn thu được được hoà tan trong N-metyl-2-pyrrolidon (1mL) và cho phản ứng với 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (88 mg, 0,23mmol), 4-flo-3-cloanilin (67 mg, 0,46mmol), và N-etyldiisopropylamin (0,08mL, 0,43mmol) và được khuấy ở 80°C trong 2 h. Hỗn hợp thô này phản ứng được cho đi qua bơm tiêm được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-100% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra (R)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**2**).

Tổng hợp etyl 2-oxopent-3-ynoat:

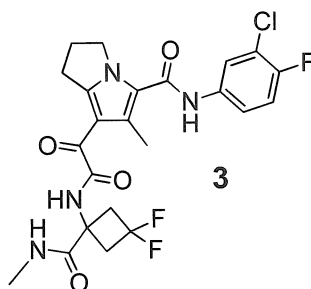


Bước 1. Dung dịch chứa etyl glyoxylat (200 g, 1,96 mol, 1,0 đương lượng) trong toluen (1 L) ở -40°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa propynylmagie bromua (0,5 M trong tetrahydrofuran, 4,28 L, 2,14 mol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -40°C trong 1,5 h, và được làm ấm từ từ đến 0°C trong 1 h. Phản ứng được kiểm tra bằng TLC, được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (1 L). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 1 L). Các pha hữu cơ gom lại được rửa

bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit (diclometan) để cho etyl 2-hydroxypent-3-ynoat: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,77 (q, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

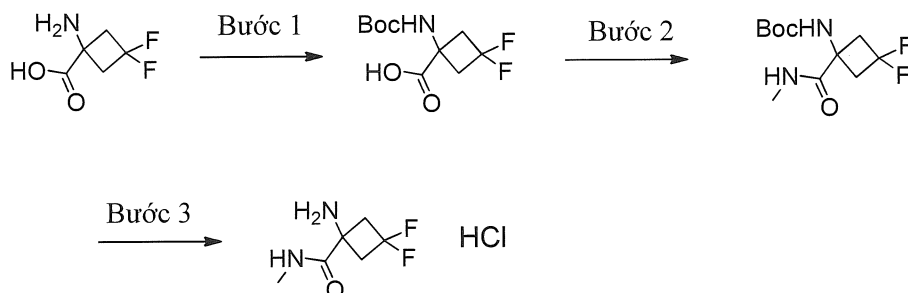
Bước 2. Dung dịch chứa etyl 2-hydroxypent-3-ynoat (90,0 g, 634mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (250mL) được bổ sung mangan dioxit (220 g, 2,53 mol, 4,0 đương lượng) được khuấy trong 5 h ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit, và được rửa bằng diclometan, và được cô trong điều kiện áp suất thấp (cẩn thận để tránh làm mất nguyên liệu do bay hơi sản phẩm). Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (diclometan) để cho etyl 2-oxopent-3-ynoat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 3. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoil)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**3**)



N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoil)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**3**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 1-amino-3,3-diflo-N-metylxcyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho R-trifloisopropylamin.

Tổng hợp 1-amino-3,3-diflo-N-metylxcyclobutan-1-carboxamit hydroclorua.

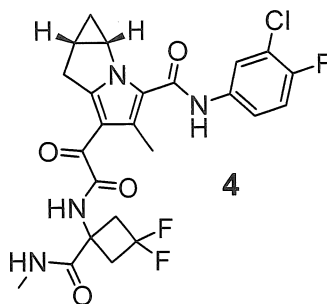


Bước 1. Dung dịch 0°C chứa axit 1-amino-3,3-difloxylobutan-1-carboxylic (990 mg, 6,55mmol) trong metanol (8mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (7mL, 7mmol) tiếp đó là di-tert-butyl dicacbonat (1,8 g , 8,2 g). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường được khuấy trong 14 h, được axit hóa bằng nước hydro clorua loãng, và được chiết vào dietyl ete. Pha ete được rửa bằng nước:nước muối với tỷ lệ 1:1, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để cho axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-difloxylobutan-1-carboxylic mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

[0008] Bước 2. Dung dịch 0°C chứa axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-difloxylobutan-1-carboxylic (1,65 g, 6,6mmol), methanamin hydroclorua (2,28 g, 33,8mmol), và trietylamin (7,4mL, 53mmol) trong N,N-dimetylformamit (24mL) được bổ sung 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (3,75 g, 9,86mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 20 h, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete, được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, 5% dung dịch nước lithi clorua, và nước muối. Sau đó, pha ete được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để cho tert-butyl (3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)carbammat mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

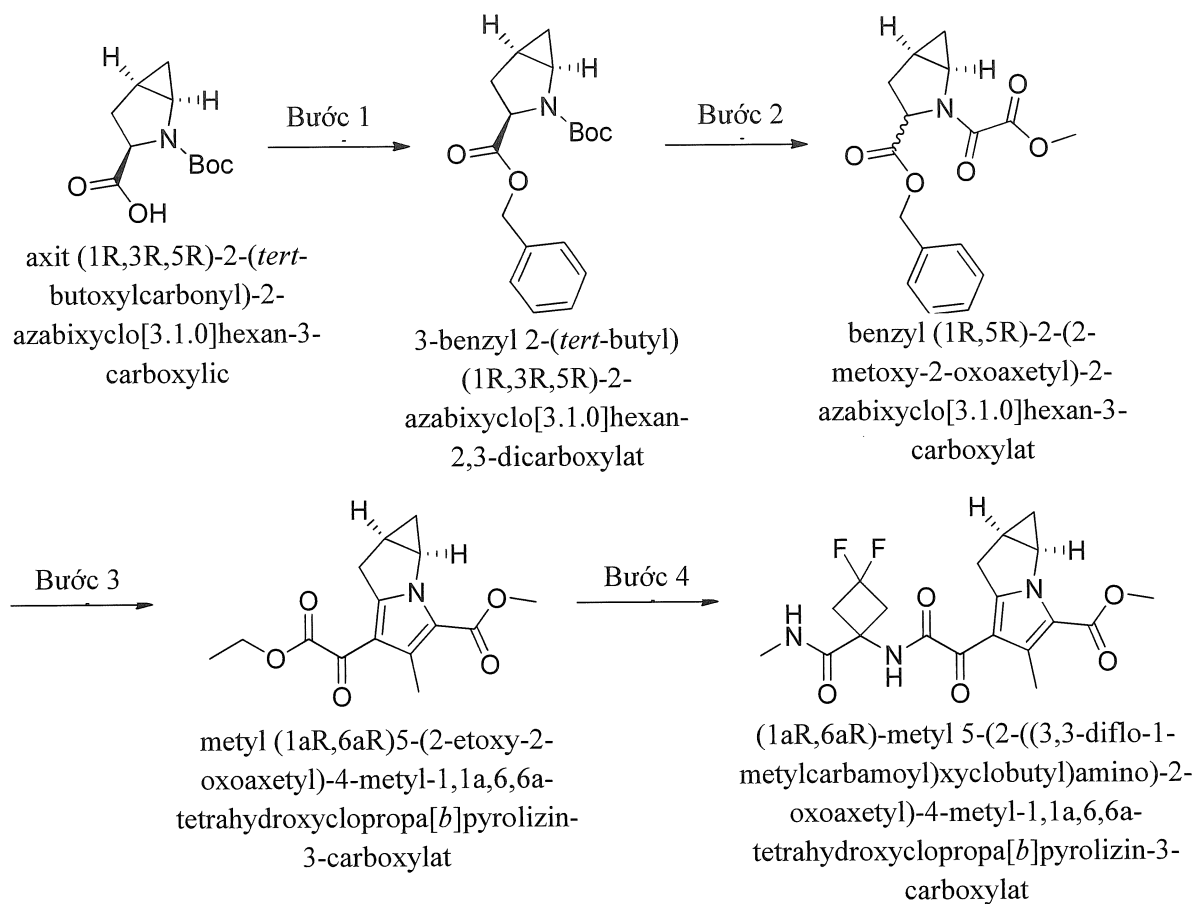
Bước 3. Tert-butyl (3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)carbammat (1,3 g, 4,92mmol) được hoà tan trong dung dịch 4M chứa hydro clorua trong dioxan (20mL, 80mmol) và được khuấy ở 90°C trong 90 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp, làm sôi đẳng phí hai lần bằng toluen, và nguyên liệu thu được được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho 1-amino-3,3-diflo-N-metylxclobutan-1-carboxamit hydroclorua: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 3H), 8,44 (s, 1H), 3,27 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 2H), 3,05 (q, J = 14,3 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 4,5 Hz, 3H).

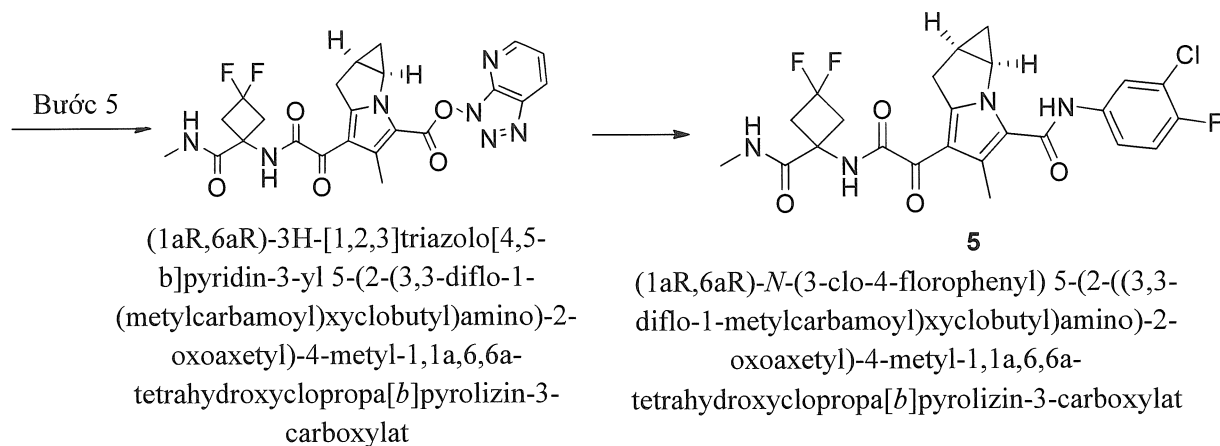
Ví dụ 4. (1aS,6aS)-N-(3-clo-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (4)



(1aS,6aS)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-(2-((3,3-difluoro-1-methylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-methyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid (**4**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 3 sử dụng benzyl (1S,3S,5S)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat thay cho benzyl L-prolinat hydroclorua.

Ví dụ 5 (1aR,6aR)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-(2-((3,3-difluoro-1-methylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-methyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid (**5**)





Bước 1. Huyền phù chứa (axit 1R,3R,5R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylic (500 mg, 2,20mmol), 4-(dimethylamin)pyridin (592 mg, 4,85mmol), và N,N'-dixyclohexylcarbodiimide (918 mg, 4,45mmol) trong diclometan (7mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi rượu benzylic (0,27mL, 2,61mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diethyl ete (30mL), và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút trước khi lọc bỏ các chất rắn. Sau khi phân lọc được cô, phần lỏng còn lại được hoà tan lại trong diethyl ete và được lọc bỏ các chất rắn không hòa tan. (lặp lại 4 lần) Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra 3-benzyl 2-(tert-butyl) (1R,3R,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,34 (m, 5H), 5,25 – 5,03 (m, 2H), 4,68 (dd, $J = 11,6, 3,0$ Hz, 0,4H), 4,55 (dd, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 0,6H), 3,55 (td, $J = 6,3, 2,5$ Hz, 0,6H), 3,46 (td, $J = 6,3, 2,4$ Hz, 0,4H), 2,70 – 2,42 (m, 1H), 2,05 (q, $J = 2,8, 2,0$ Hz, 0,6H), 2,01 (t, $J = 3,6$ Hz, 0,4H), 1,45 - 1,55 (m, 1H), 1,49 (s, 3,6H), 1,34 (s, 5,4H), 0,90 (td, $J = 5,5, 5,1, 2,4$ Hz, 0,6H), 0,87 – 0,80 (m, 0,4H), 0,77 – 0,69 (m, 0,6H), 0,65 (q, $J = 6,7$ Hz, 0,4H): LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 262,11; theo thực tế: 261,81.

Bước 2. Dung dịch chứa 3-benzyl 2-(tert-butyl) (1R,3R,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxylat (564 mg, 1,78mmol) trong diclometan (2mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi axit trifloaxetic (2mL) được bổ sung. Sau 1 h, dung dịch này được cô và phần lỏng còn lại được làm bay hơi đồng thời bằng toluen (x 1) trước khi làm khô bằng cách cô trong chân không trong 1 giờ để thu được muối benzylic của axit (1R,3R,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat trifloaxetic thô: LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 218,12; theo thực tế: 218,05.

Dung dịch chứa benzyl (1R,3R,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat hydroclorua thô nêu trên và N,N-diisopropyletylamin (0,78mL, 4,48mmol) trong diclometan (5mL) được khuấy ở 0°C khi metyl oxalyl clorua (0,18mL, 1,96mmol) được bổ sung. Sau 30 phút ở 0°C, dung dịch thu được được rửa bằng nước. Sau phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat, và các phân đoạn hữu cơ gom lại được làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (0-85% etyl axetat trong hexan) để tạo ra benzyl (1R,5R)-2-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,44 - 7,28 (m, 5H), 5,34 - 5,28 (m, 0,5H), 5,20 - 5,09 (m, 2H), 4,91 (dd, $J = 11,6, 3,3$ Hz, 0,5H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,91 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 2,77 - 2,65 (m, 0,5H), 2,65 - 2,53 (m, 0,5H), 2,34 (dd, $J = 13,6, 2,6$ Hz, 0,5H), 2,09 (dd, $J = 13,7, 3,3$ Hz, 0,5H), 1,72 (dq, $J = 8,9, 6,0$ Hz, 0,5H), 1,61 (dq, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 0,5H), 1,01 (ddd, $J = 6,4, 5,2, 2,6$ Hz, 0,5H), 0,92 - 0,78 (m, 1H), 0,66 - 0,56 (m, 0,5H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 304,12; theo thực tế: 304,01 và 304,03.

Bước 3. Hỗn hợp chứa benzyl (1R,5R)-2-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (504 mg, 1,66mmol) và 20% paladi hydroxit trên cacbon (51 mg) trong etanol (7mL) được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng etanol. Phần lọc được cô và được làm bay hơi đồng thời hai lần bằng toluen và được làm khô trong chân không để tạo ra axit (1R,5R)-2-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylic thô: LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_5$: 214,07; theo thực tế: 213,96.

Dung dịch chứa oxalyl clorua (2mL, 7,11mmol) và 1% DMF trong toluen (1,8mL) trong toluen (10mL) được bổ sung axit (1R,5R)-2-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylic thô (2,32mmol) trong diclometan (4mL) từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dung dịch này được cô và phần lỏng còn lại được làm bay hơi đồng thời bằng toluen (10mL). Phần còn lại thu được được làm khô trong chân không trong 30 phút để tạo ra metyl 2-((1R,5R)-3-(clocarbonyl)-2(1R,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-yl)-2-oxoaxetat thô.

Sau khi metyl 2-((1R,5R)-3-(clocarbonyl)-2(1R,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-yl)-2-oxoaxetat thô nêu trên được hoà tan trong axetonitril (4mL), 2,6-di-tert-butylpyridin

(0,57mL, 2,54mmol) tiếp đó là etyl 2-oxopent-3-ynoat (0,47 mL, 3,62mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Hỗn hợp này được cô và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel, rửa giải với 0 - 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl (1aR,6aR)-5-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 4,43 (tt, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 18,4, 6,8$ Hz, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,13 (dt, $J = 8,7, 6,1$ Hz, 1H), 0,35 (ddd, $J = 6,5, 5,1, 2,1$ Hz, 1H): **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 292,12; theo thực tế: 291,97.

Bước 4. Dung dịch chứa metyl (1aR,6aR)-5-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (322 mg, 1,11mmol) được khuấy trong THF (3mL), MeOH (3mL) và nước (3mL) và LiOH 1N (2,2mL) được bổ sung. Sau 1 h ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được rửa bằng ete (x 1). Phân đoạn nước được axit hóa bằng HCl 1N, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (x 2). Các phần chiết gom lại được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra axit 2-((1aR,6aR)-3-(metoxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetic.

Dung dịch chứa axit 2-((1aR,6aR)-3-(metoxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetic (279 mg, 1,06mmol), 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 605 mg, 1,59mmol) và 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua (255 mg, 1,27mmol) trong DMF (3mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,92mL, 5,28mmol) được bổ sung. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước amoni clorua bão hòa (x 2), nước natri bicacbonat bão hòa (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ

7,68 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,45 (tt, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 - 3,29 (m, 3H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,11 (dt, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 0,30 (ddd, $J = 6,1, 5,0, 2,1$ Hz, 1H): LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{19}H_{22}F_2N_3O_5$: 410,15; theo thực tế: 410,01.

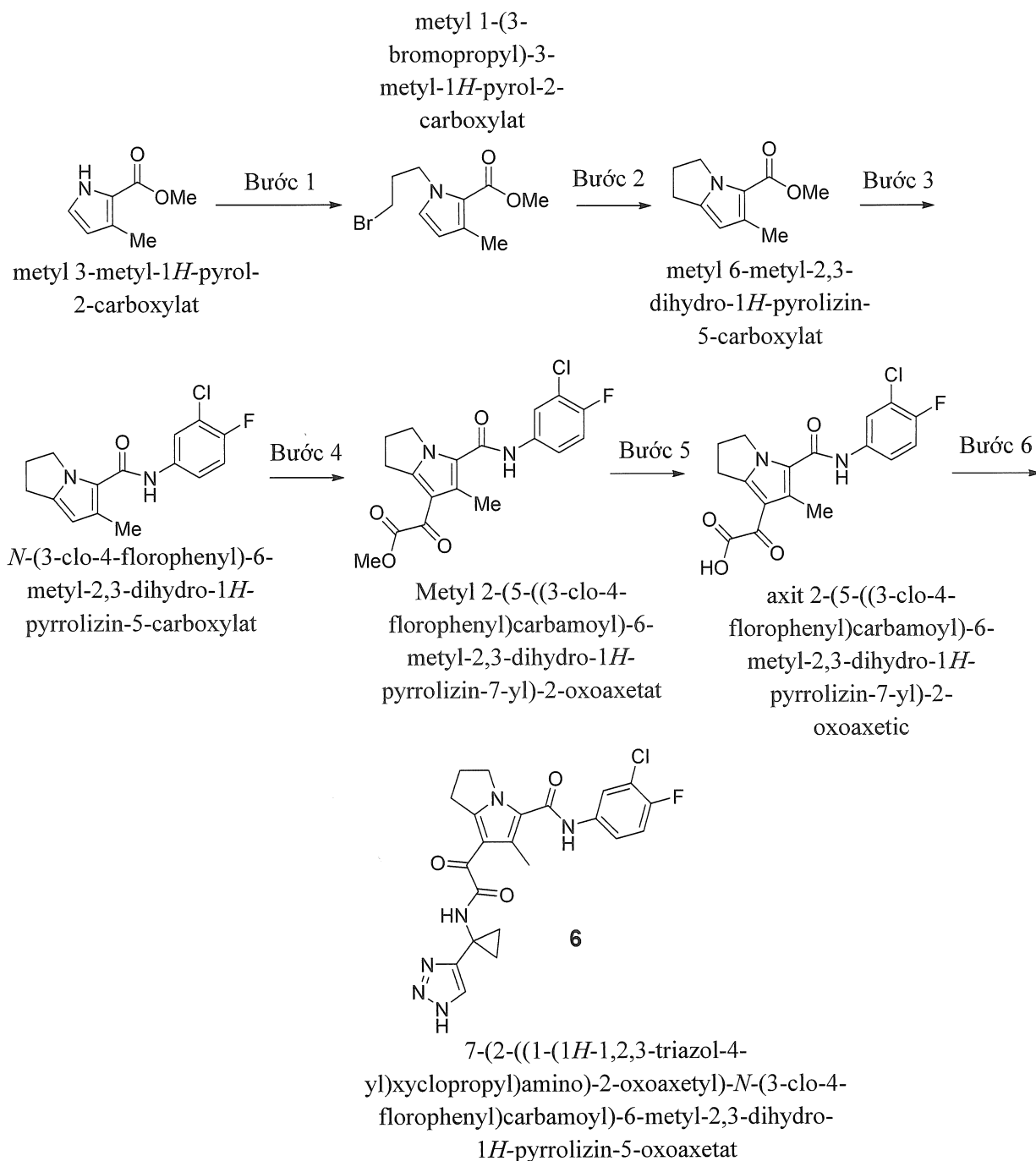
Bước 5. Dung dịch chứa methyl (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(methylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylat (212 mg, 0,52mmol) trong THF (2mL), MeOH (2mL) và nước (3mL) được bổ sung LiOH 1N (1,6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong bể ở 60°C trong 8 h. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được axit hóa bằng HCl 1N, sản phẩm được chiết bằng ethyl axetat (6 x). Các phần chiết gom lại được làm khô bằng magie sulfat, được cô, và được làm khô để tạo ra (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(methylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylic thô: LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{18}H_{20}F_2N_3O_5$: 396,14; theo thực tế: 396,01.

Dung dịch chứa axit (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-methylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylic thô nêu trên và 1-[bis(dimethylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat (HATU, 296 mg, 0,78mmol) trong diclometan (3mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,36mL, 2,07mmol) được bổ sung. Sau 1,25 h ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (30mL) và được rửa bằng nước amoni clorua bão hòa (x 2), nước natri bicacbonat bão hòa (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng ethyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được làm bay hơi đồng thời bằng toluen (x 1) và được làm khô cô trong chân không trong 20 phút thu được 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(methylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylat thô.

Bước 6. Dung dịch chứa 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(methylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-

tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat thô nêu trên và 3-clo-4-floanilin (233 mg, 1,60mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (5mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi 2,6-lutidin (0,24mL, 2,06mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy trong bể 50°C trong 20 h tiếp đó là 75°C trong 70 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra (1aR,6aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**5**) và 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat không tinh khiết.

Ví dụ 6 7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (**6**)



Bước 1. Metyl 3-metyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylat (1000,0 mg, 7,186mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được cho phản ứng với bằng kali hexametyldisilazan (1M trong tetrahydrofuran, 22mL, 22mmol) ở -10°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào dung dịch chứa 1,3-dibrompropan (14,51 g, 71,86mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ này. Dung dịch này được bổ sung nước muối (30mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30mL x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (0-7% etyl axetat / hexan) để tạo ra metyl 1-(3-

bromopropyl)-3-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{10}H_{15}BrNO_2$: 259,0; theo thực tế: 259,1.

Bước 2. Metyl 1-(3-bromopropyl)-3-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat (1450 mg, 5,574mmol) trong toluen (364mL) được cho phản ứng với tri-*n*-butyltinhydrua (3233,6 mg, 11,15mmol) với sự có mặt của 1,1'-(diazen-1,2-diyl)bis(xyclohexan-1-cacbonitril) (408,6 mg, 1,672mmol, 0,3 đương lượng) ở 120°C trong 2 h. Toluene được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được bổ sung nước 8% kali florua (100mL) và diethylete (100mL) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 h. Sau khi lọc để loại bỏ kết tủa không màu, hỗn hợp này được chiết bằng diethylete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-7% etyl axetat / hexan) để tạo ra metyl 6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{10}H_{14}NO_2$: 180,1; theo thực tế: 180,1.

Bước 3. Metyl 6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (165,0 mg, 0,921mmol) và 3-clo-4-floanilin (268,0 mg, 1,841mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) được cho phản ứng với lithi hexametyldisilazan (1M trong tetrahydrofuran, 2,76mL, 2,76mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (30mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và Hỗn hợp thô này được tái kết tinh lại từ etyl axetat và hexan để tạo ra N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{15}H_{15}ClFN_2O$: 293,1; theo thực tế: 293,1.

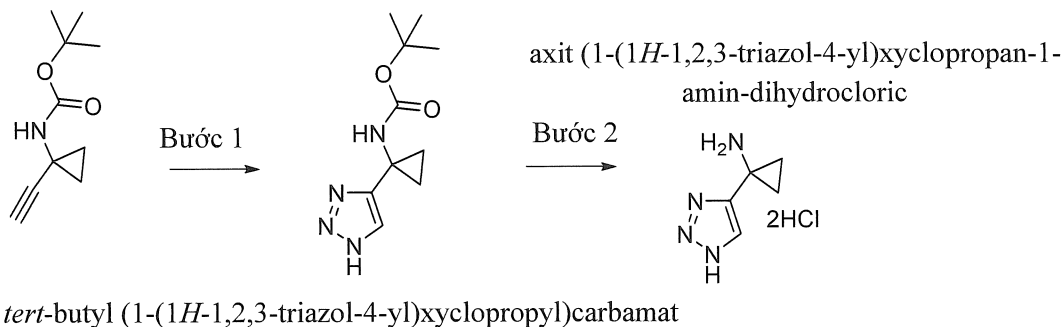
Bước 4. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (189,6 mg, 0,648mmol) và metyl 2-clo-2-oxoaxetat (238,0 mg, 1,943mmol) trong 1,2-dicloroetano (10mL) được cho phản ứng với nhôm clorua (431,8 mg, 3,238mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 h. Xelit (3 g), nước (0,5mL) và tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc qua xelit (3 g) sử dụng etyl axetat (80mL). Dung môi được loại bỏ để tạo ra metyl 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat thô LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{18}H_{17}ClFN_2O_4$: 379,1; theo thực tế: 379,1.

Bước 5. Metyl 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat (245,5 mg, 0,648mmol) được cho phản ứng với nước 2N-lithi hydroxit (3mL) trong tetrahydrofuran (3mL) và metanol (6mL) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng nước axit clohydric 1N (7mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ để tạo ra axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic thô LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₇H₁₅ClFN₂O₄: 365,1; theo thực tế: 365,1.

Bước 6. Axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (100,0 mg, 0,274mmol) được cho phản ứng với 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 312,7 mg, 0,822mmol) với sự có mặt của *N,N*-diisopropyletylamin (212,6 mg, 1,645mmol) trong 1,2-dicloetan (2mL) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Hỗn hợp này được chuyển vào bình cầu khác đã được nạp axit 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric (108,1 mg, 0,548mmol, 2 đương lượng) trong 1,2-dicloetan (2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung nước (30mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3x30mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hỗn hợp thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra 7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**6**).

Tổng hợp axit 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric:

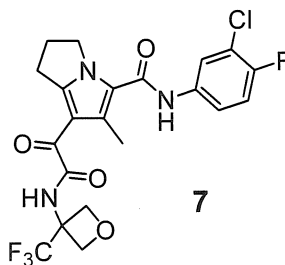
tert-butyl (1-etylnylxyclopropyl)carbamát



Bước 1 *tert*-Butyl (1-etylnylxyclopropyl)carbamát (200,0 mg, 1,104mmol) được cho phản ứng với azidotrimetylsilan (508,6 mg, 4,414mmol, 4 đương lượng) với sự có mặt của đồng iodua (21,0 mg, 0,11mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1mL) và metanol (1mL) và được khuấy ở 110°C trong 2 h. Sau khi làm lạnh, tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) thu được *tert*-butyl (1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)carbamát. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₀H₁₇N₄O₂: 225,1; theo thực tế: 225,1.

Bước 2 *tert*-Butyl (1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)carbamát (243,2 mg, 1,084mmol) được cho phản ứng với hydro clorua (4N trong 1,4-dioxan, 4mL) trong metanol (2mL) và được khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra axit 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₅H₉N₄: 125,1; theo thực tế: 125,1.

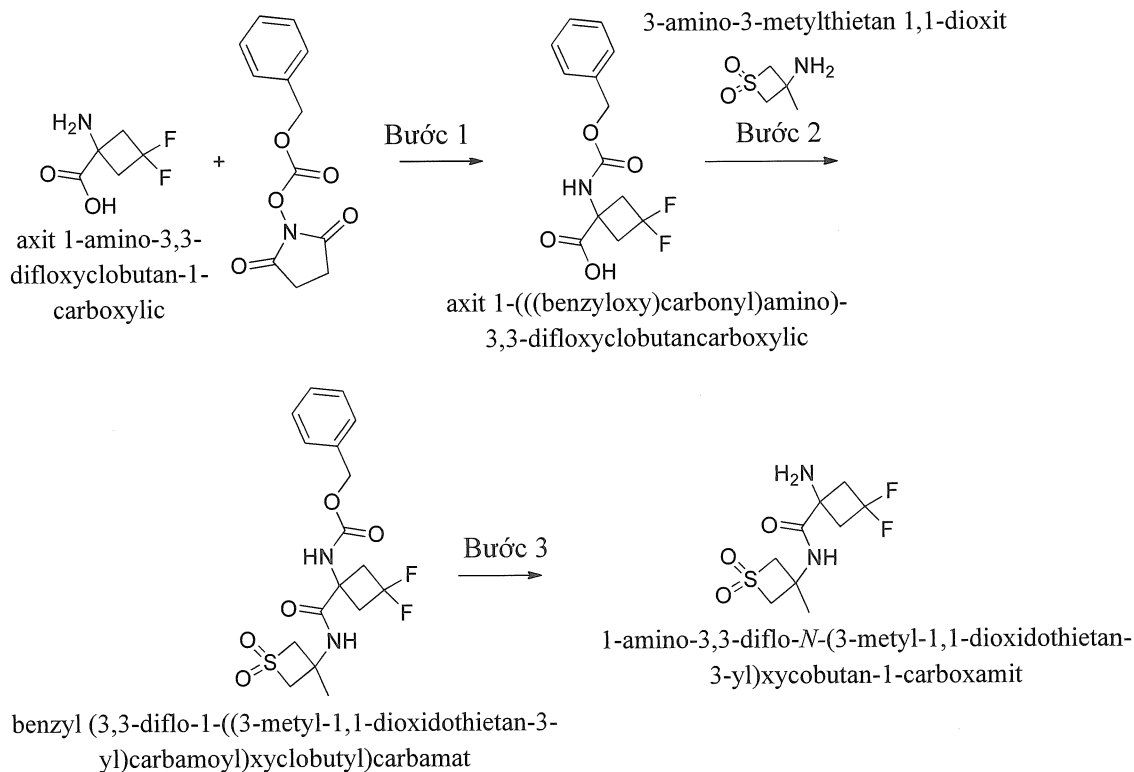
Ví dụ 7. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (7)



N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (7) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng 3-(triflometyl)oxetan-3-amin thay cho R-trifloisopropylamin.

Ví dụ 8 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-(((3,3-diflo-1-(((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)metyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (8)

benzyl (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) cacbonat



Bước 1 Huyền phù chứa axit 1-amino-3,3-difloxy-4-fluorobutan-1-carboxylic (300,0 mg, 1,99mmol) và benzyl (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) cacbonat (593,7 mg, 2,38mmol, 1,2 đương lượng) trong axetonitril (6mL) ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung diisopropyletylamin (796,8 mg, 5,96mmol, 3 đương lượng) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (30mL) và toàn bộ được chiết bằng etyl axetat (30mL x3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung

môi được loại bỏ để tạo ra axit 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,3-difloxylobutan-1-carboxylic thô (580 mg). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.: LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{13}H_{13}F_2NNaO_4$: 308,1; theo thực tế: 308,0.

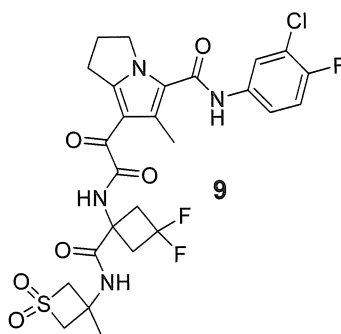
Bước 2 Axit 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,3-difloxylobutan-1-carboxylic (566,2 mg, 1,985mmol) và 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit (268,3 mg, 1,985mmol, 1 đương lượng) được cho phản ứng với 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (2,80 g, 11,91mmol, 6 đương lượng) với sự có mặt của *N,N*-diisopropyletylamin (1,54 g, 11,91mmol, 6 đương lượng) trong dicloetan ở nhiệt độ môi trường trong 90 phút. Dung dịch này được bổ sung nước muối (30mL) và toàn bộ được chiết bằng etyl axetat (30mL x3). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp pha đảo điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra benzyl (3,3-diflo-1-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)xylobutyl)carbammat (356,4 mg). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{17}H_{21}F_2N_2O_5S$: 403,1; theo thực tế: 403,1.

Bước 3 Benzyl (3,3-diflo-1-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)xylobutyl)carbammat (218,8 mg, 0,54mmol) được cho phản ứng với 10% paladi cacbon (210,0 mg) trong metanol (10mL) trong môi trường khí hydro (1 at (100 kPa)) ở nhiệt độ môi trường trong 90 phút. Hỗn hợp này được lọc qua xelit (3 g) sử dụng metanol (70mL). Loại bỏ dung môi ra khỏi phần lọc dưới áp suất giảm thu được 1-amino-3,3-diflo-N-(3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)xylobutan-1-carboxamit. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_9H_{15}F_2N_2O_3S$: 269,1; theo thực tế: 269,0.

Bước 4 1-Amino-3,3-diflo-N-(3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)xylobutan-1-carboxamit (30,0 mg, 0,112mmol) được cho phản ứng với diisopropylaluminum hydrua (1M trong tetrahydrofuran, 0,6mL, 0,60mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào Xelit (3 g), nước (0,5mL) và EtOAc (70mL) để khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc qua xelit (3 g) sử dụng EtOAc (30mL). Loại bỏ dung môi thu được 3-(((1-amino-3,3-difloxylobutyl)metyl)amino)-3-metylthietan 1,1-dioxit thô (20,9 mg). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_9H_{17}F_2N_2O_2S$: 255,1; theo thực tế: 255,1.

Bước 5 Axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (15,0 mg, 0,041mmol) được cho phản ứng với 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 93,8 mg, 0,247mmol, 6 đương lượng) với sự có mặt của diisopropyletylamin (31,9 mg, 0,247mmol, 6 đương lượng) trong 1,2-dicloetan (2mL) ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Hỗn hợp này được chuyển vào bình cầu khác được nạp 3-(((1-amino-3,3-difloxylobutyl)metyl)amino)-3-metylthietan 1,1-dioxit (20,9 mg, 0,082mmol, 2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung nước (30mL) và toàn bộ được chiết bằng etyl axetat (30mL x3). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp thô. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp pha đảo điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)metyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**8**).

Ví dụ 9. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit

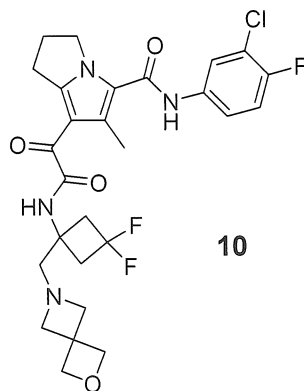


N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit

N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**9**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng 1-amino-3,3-

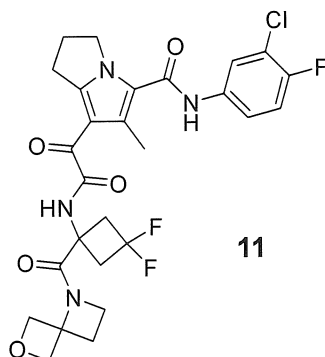
diflo-N-(3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)xcyclobutan-1-carboxamit thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xcyclobutan-1-amin.

Ví dụ 10 7-(2-(((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)-3,3-difloxcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (10)



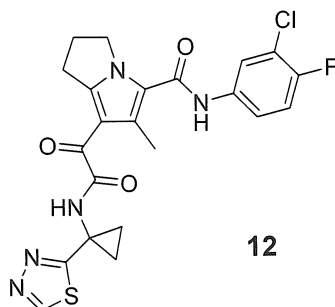
7-(2-(((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)-3,3-difloxcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (10) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 8 sử dụng 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan ở bước 2 thay cho 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit.

Ví dụ 11 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-(((3,3-diflo-1-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-carbonyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (11)



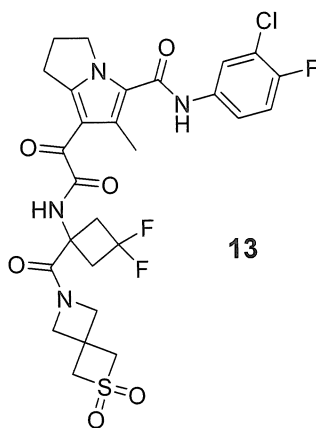
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-(((3,3-diflo-1-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-carbonyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (11) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 8 và 9 sử dụng 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan ở bước 2 thay cho 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit.

Ví dụ 12 7-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (12)



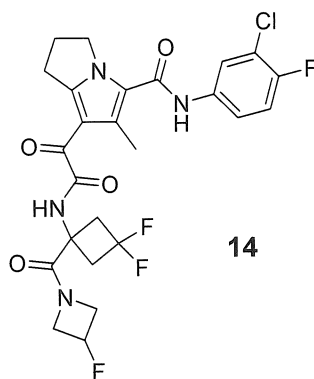
7-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (12) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 6 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylopropan-1-amin thay cho axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropan-1-amin diclohydric.

Ví dụ 13 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (13)



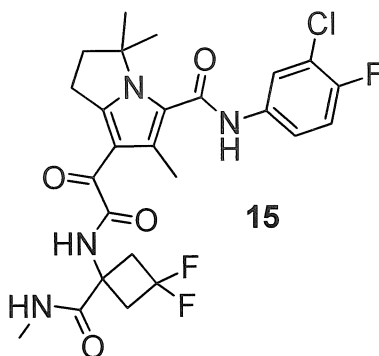
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (13) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 8 sử dụng 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dioxit thay cho 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit.

Ví dụ 14 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(3-floazetidin-1-carbonyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (14)



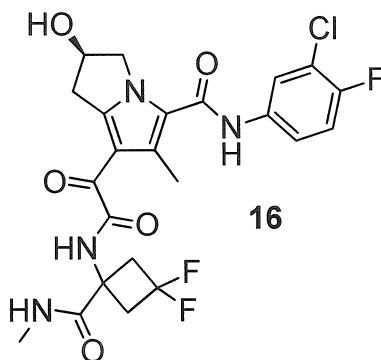
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(3-floazetidin-1-carbonyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**14**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 8 sử dụng 3-floazetidin thay cho 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit.

Ví dụ 15 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-3,3,6-trimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**15**)



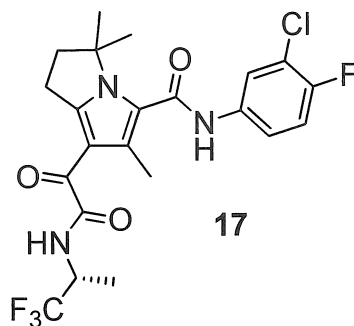
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-3,3,6-trimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**15**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng benzyl (S)-5,5-dimetylpyrolidin-2-carboxylat thay cho benzyl (1R,3S,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat.

Ví dụ 16 (R)-N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-hydroxy-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**16**)



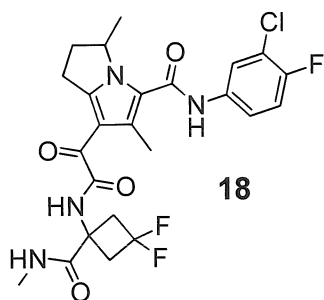
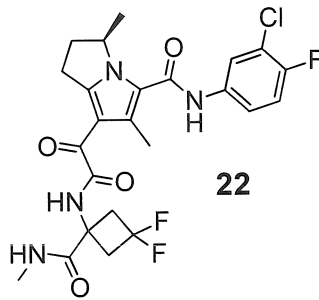
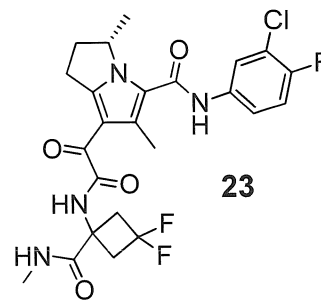
(R)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-((3,3-difluoro-1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**16**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng benzyl (2S,4R)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylat thay cho benzyl (1R,3S,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat.

Ví dụ 17 (R)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3,3,6-trimethyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**17**)



(R)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3,3,6-trimethyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**17**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng benzyl (S)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-carboxylat thay cho benzyl (1R,3S,5R)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat và R-trifloisopropylamin thay cho 1-amino-3,3-difluoro-N-metylxyclobutan-1-carboxamid hydroclorua.

Ví dụ 18 N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-((3,3-difluoro-1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (raxemic) (**18**)

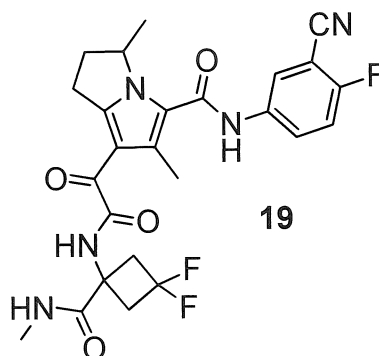
**18****22****23**

Ví dụ 22 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-3,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ) (22)

Ví dụ 23 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-3,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ) (23)

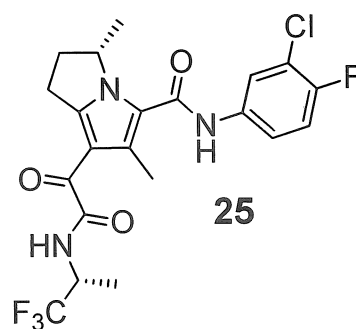
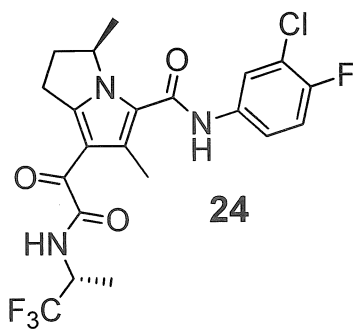
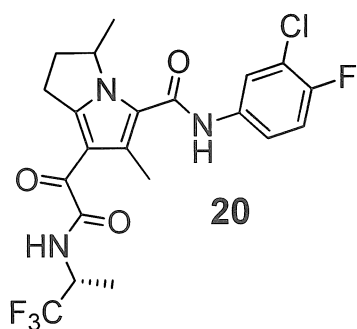
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-3,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**18**) dạng raxemic được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng benzyl (2S)-5-metylpyrolidin-2-carboxylat thay cho benzyl (1R,3S,5R)-2-azabixclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat. Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ này được tinh chế từ nguyên liệu raxemic bằng cách sắc ký lỏng siêu đến hạn không đối xứng (Cột OD-H 4,6x100mm, 3,0ml/phút, 30% isopropanol trong cacbon dioxit). Hợp chất rửa giải thứ nhất (0,85 phút) được ấn định cấu trúc của hợp chất (**22**) và hợp chất rửa giải thứ hai (1,29 phút) được ấn định cấu trúc của hợp chất (**23**).

Ví dụ 19 N-(3-xyano-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-3,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**19**)

**19**

N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-7-(2-((3,3-difluoro-1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**19**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng benzyl (2S)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat thay cho benzyl (1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat và 3-cyano-4-fluorophenyl thay cho 3-clo-4-fluorophenyl.

Ví dụ 20 N-(3-clo-4-fluorophenyl)-3,6-dimethyl-7-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang) (**20**)

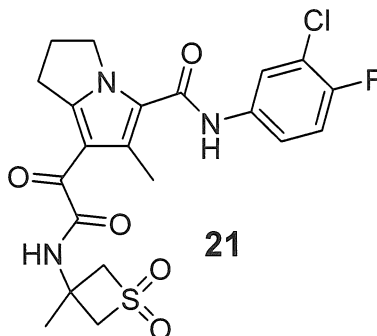


Ví dụ 24 N-(3-clo-4-fluorophenyl)-3,6-dimethyl-7-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (chất đồng phân không đối quang riêng lẻ) (**24**)

Ví dụ 25 N-(3-clo-4-fluorophenyl)-3,6-dimethyl-7-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (chất đồng phân không đối quang riêng lẻ) (**25**)

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang chứa N-(3-clo-4-fluorophenyl)-3,6-dimethyl-7-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**20**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng benzyl (2S)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat thay cho benzyl (1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat và R-trifloisopropylamin thay cho 1-amino-3,3-difluo-N-methylxyclobutan-1-carboxamid hydroclorua. Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ được tinh chế từ hỗn hợp này chứa các chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký lỏng siêu đến hạn không đối xứng (Cột ID, 4,6x150mm, 3,0ml/phút, 30% isopropanol trong cacbon dioxit). Pic thứ nhất 1,06 phút **24**, pic thứ hai 1,79 phút **25**

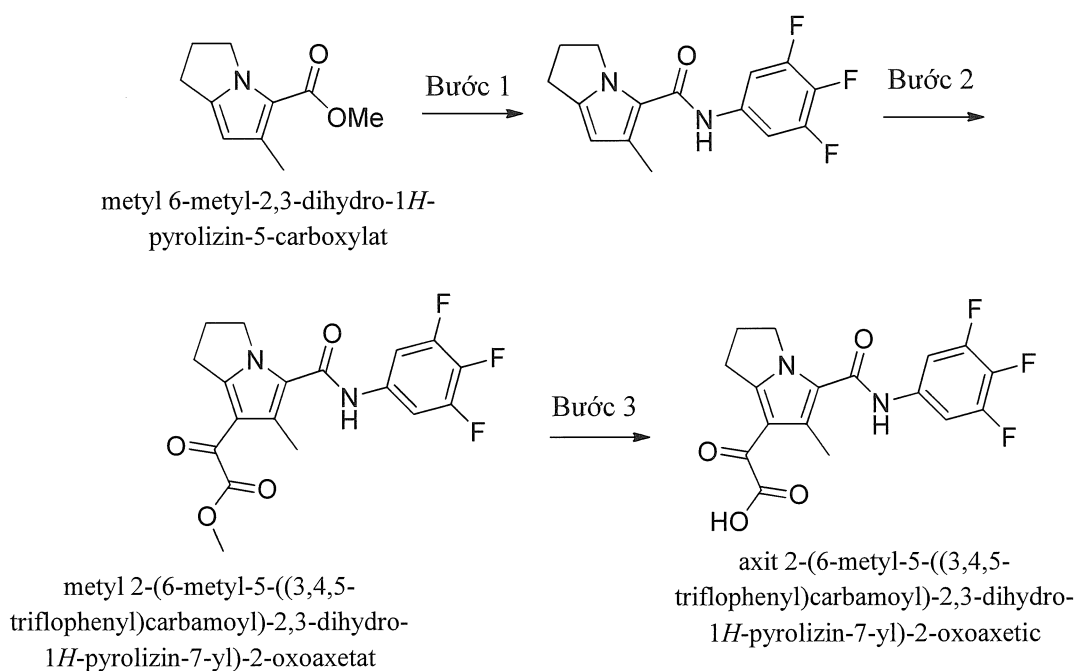
Ví dụ 21 N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (21)

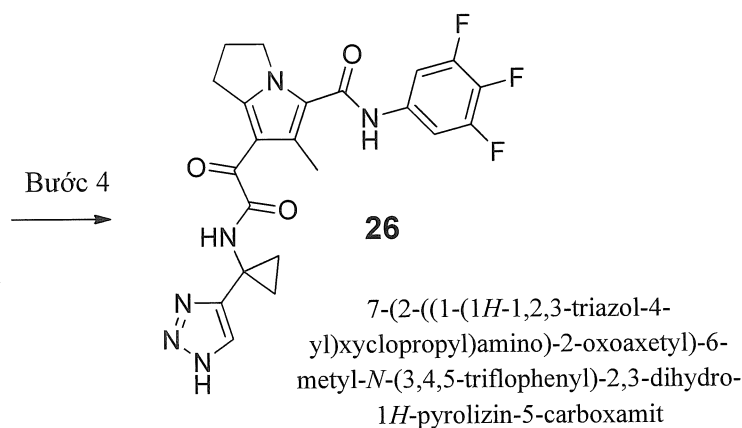


N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**21**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 6 sử dụng 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit thay cho axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric.

Ví dụ 26 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (26)

6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit





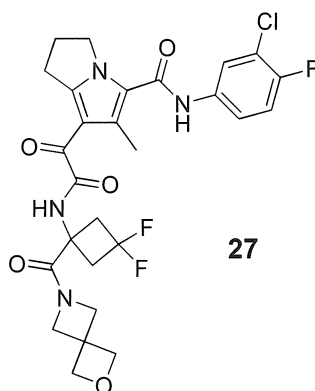
Bước 1 Metyl 6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat (52,1 mg, 0,291mmol) và 3,4,5-trifloanilin (85,5 mg, 0,581mmol, 2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6mL) được cho phản ứng với lithi hexametyldisilazan (1M trong tetrahydrofuran, 0,87mL, 0,87mmol, 3 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (30mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30mL x3). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp pha đảo điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra 6-metyl-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamid LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₅H₁₄F₃N₂O: 295,1; theo thực tế: 295,1.

Bước 2 6-metyl-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamid (54,6 mg, 0,186mmol) được cho phản ứng với metyl 2-clo-2-oxoaxetat (68,2 mg, 0,557mmol) với sự có mặt của nhôm clorua (123,7 mg, 0,928mmol) trong 1,2-dicloetan (2mL) ở nhiệt độ môi trường trong 3,5 h. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào xelit (3 g), nước (0,5mL), tetrahydrofuran (15mL) và EtOAc (80mL) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc qua xelit (3 g) sử dụng etyl axetat (30mL x2). Loại bỏ dung môi, tiếp đó là tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp pha đảo điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) thu được metyl 2-(6-metyl-5-((3,4,5-triflophenyl)carbamoil)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₈H₁₆F₃N₂O₄: 381,1; theo thực tế: 381,1.

Bước 3 Metyl 2-(6-metyl-5-((3,4,5-triflophenyl)carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat (26,6 mg, 0,070mmol) được cho phản ứng với nước lithi hydroxit 2N (1mL) trong metanol (2mL) và tetrahydrofuran (1mL) ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp này được axit hóa bằng axit clohydric 1N (4mL) trong bể nước đá lạnh. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30mL x2) và lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ để tạo ra axit 2-(6-metyl-5-((3,4,5-triflophenyl)carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic thô: **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{17}H_{14}F_3N_2O_4$: 367,1; theo thực tế: 367,1.

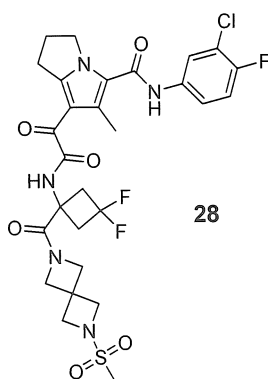
Bước 4 Axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric (20,5 mg, 0,165mmol, 2 đương lượng) và axit 2-(6-metyl-5-((3,4,5-triflophenyl)carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (30,2 mg, 0,082mmol) được cho phản ứng với 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (94,1 mg, 0,247mmol) với sự có mặt của *N,N*-diisopropyletylamin (63,9 mg, 0,495mmol) trong 1,2-dicloetan (2mL) và được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch này được bổ sung nước muối (30mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30mL x3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL) và được làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp pha đảo điều chế (Cột Phenomenex Luna C18, 5% đến 100% gradien axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**26**).

Ví dụ 27 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**27**)



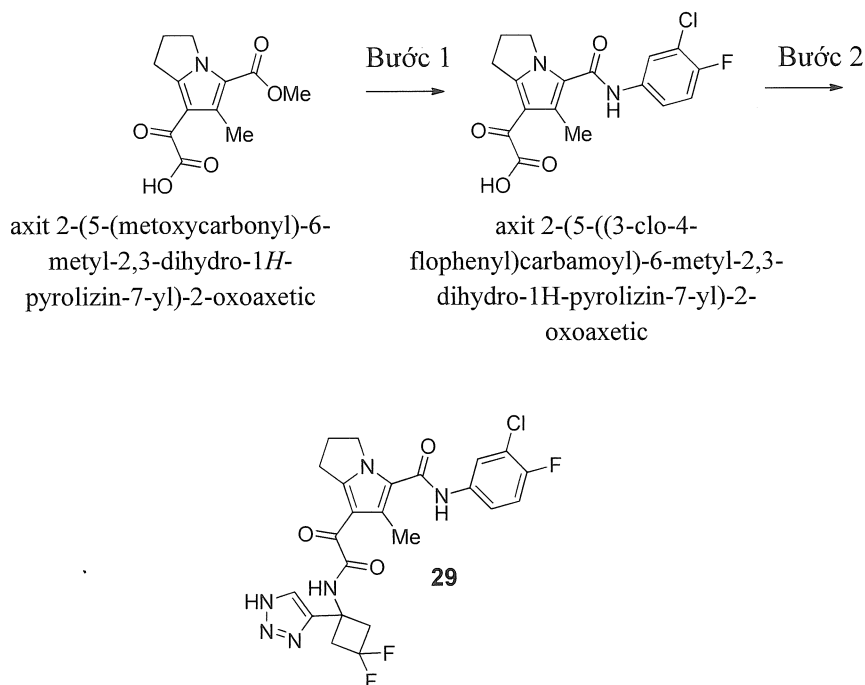
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**27**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 8 sử dụng 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan thay cho 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit.

Ví dụ 28 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(6-(metylsulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**28**)



N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(6-(metylsulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**28**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 8 sử dụng 2-(metylsulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan thay cho 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit.

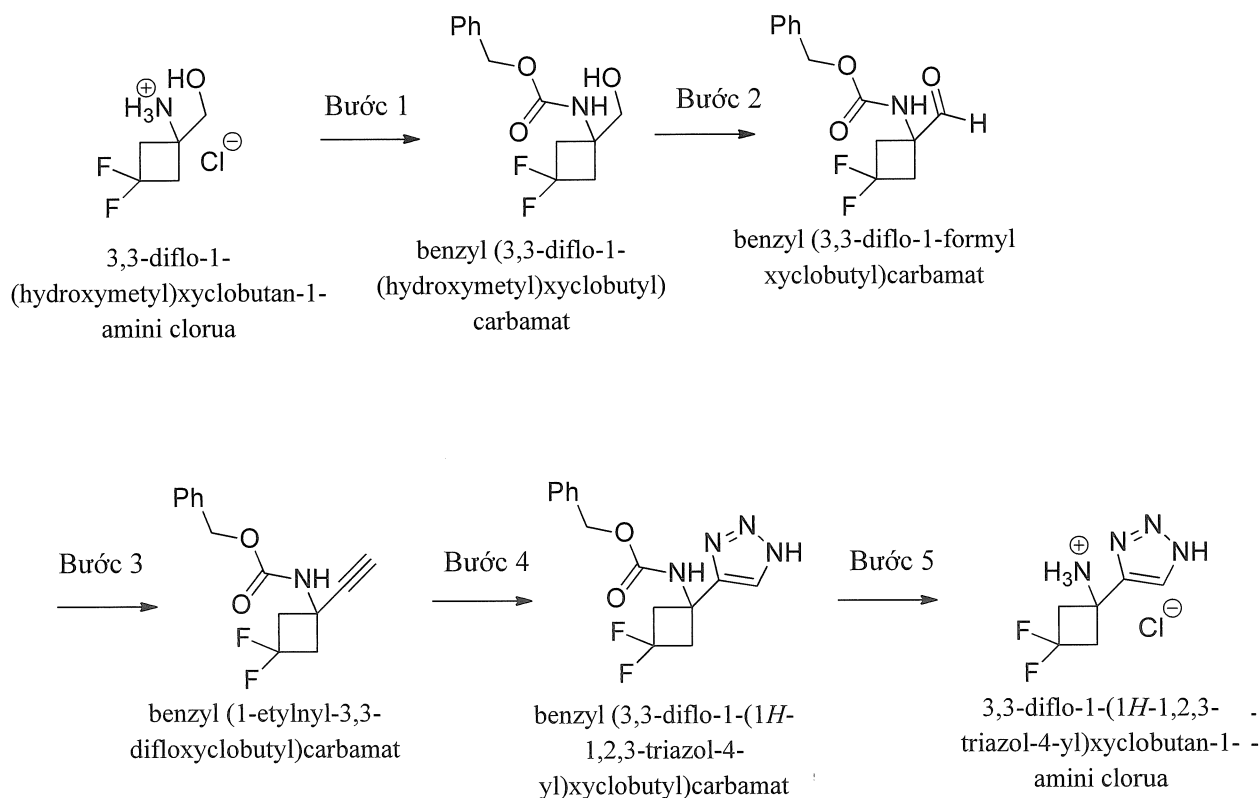
Ví dụ 29 N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**29**)



Bước 1. Dung dịch Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong tetrahydrofuran, 2,39mL, 2,4mmol) được bổ sung qua bơm tiêm trong 2 phút vào hỗn hợp đã được khuấy chứa axit 2-(5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (150 mg, 0,597mmol) và 3-clo-4-floanilin (400 mg, 2,39mmol) trong tetrahydrofuran (5,0mL) ở 0°C. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau 19 h, dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) và dietyl ete (125mL) được bổ sung vào lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước hydro clorua (0,5 M, 2 × 100mL) và nước muối (50mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic.

Bước 2. 1-((Dimetylamin)(dimetyliminio)metyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat(V) (391 mg, 1,03mmol) được bổ sung ở dạng chất rắn vào hỗn hợp đã được khuấy chứa axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (150 mg, 0,411mmol), 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amini clorua (95,3 mg, 0,452mmol), và 4-metylmorpholin (226 µL, 2,06mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,0mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 17 h, piperidin (500 µL) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để tạo ra N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**29**).

Tổng hợp 3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amini clorua



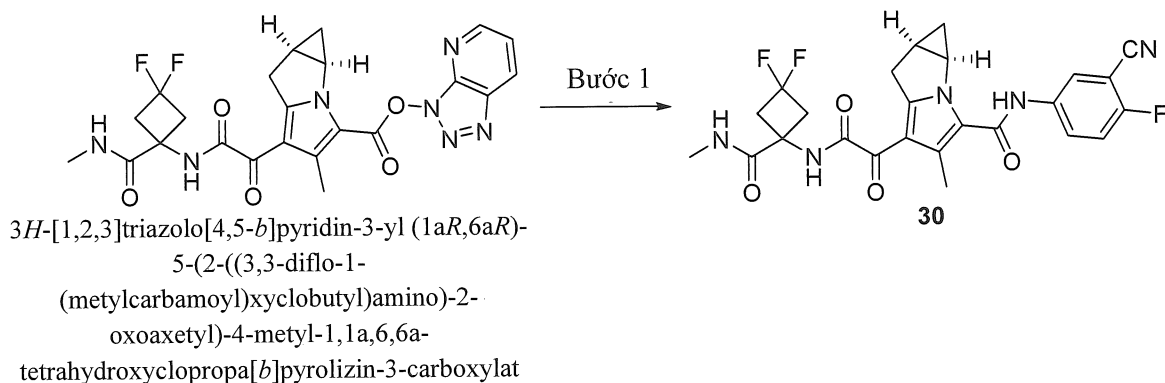
Bước 1–3. Benzyl (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) cacbonat (696 mg, 2,79mmol) được bổ sung ở dạng chất rắn vào hỗn hợp đã được khuấy chứa 3,3-diflo-1-(hydroxymetyl)xyclobutan-1-amini clorua (485 mg, 2,79mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (1,22mL, 6,99mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 19 h, nước (5mL) và dietyl ete (100mL) được bổ sung vào lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước hydro clorua (2 × 70mL) và nước (70mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được hoà tan trong diclometan (20mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Dess–Martin periodinan (1,78 g, 4,19mmol) được bổ sung ở dạng chất rắn. Sau 4 h, dung dịch nước natri thiosulfat (1,0 M, 25mL) và dietyl ete (100mL) được bổ sung vào lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 × 100mL) và nước (100mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được hoà tan trong metanol (20mL), kali cacbonat (1,16 g, 8,38mmol) được bổ sung ở dạng chất rắn, và hỗn hợp không đồng nhất thu được được khuấy ở 0°C. dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (629 µL, 4,19mmol) được bổ sung qua bơm tiêm. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau 15 h, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và bánh lọc được chiết bằng etyl

axetat (80mL). Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp, và phần lắng cặn được hoà tan trong dietyl ete (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel (0 đến 10% etyl axetat trong hexan) để tạo ra benzyl (1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)carbamate.

Bước 4. Azidotrimethylsilan (344 μ L, 2,59mmol) được bổ sung qua bơm tiêm vào hỗn hợp đã được khuấy chứa benzyl (1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)carbamate (491 mg, 1,85mmol) và đồng(I) iodua (17,6 mg, 92,5 μ mol) trong N,N-dimetylformamit (3,5mL) và metanol (0,4mL) ở nhiệt độ môi trường, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100°C. Sau 6 h, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, và dietyl ete (130mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng hỗn hợp chứa nước muối và nước (thể tích 1:1, 100mL) và nước (100mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel (0 đến 40% etyl axetat trong hexan) để tạo ra benzyl (3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutyl)carbamate.

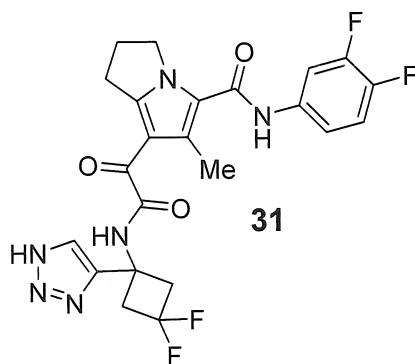
Bước 5. Hỗn hợp không đồng nhất chứa benzyl (3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutyl)carbamate (307 mg, 0,995mmol) và paladi trên cacbon hoạt hóa (10% khối lượng/khối lượng, 248 mg, 23,3 μ mol) trong etanol (10mL) ở nhiệt độ môi trường được đặt trong 1 at (100 kPa) khí hydro và được khuấy mạnh. Sau 1,5 h, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (80mL). Dung dịch hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan, 0,5mL) được bổ sung qua bơm tiêm vào phần lọc, và hỗn hợp thu được được xoay mạnh trong 1 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra 3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutan-1-amini clorua.

Ví dụ 30 (1aR,6aR)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (30)



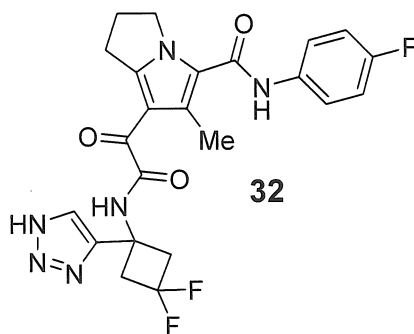
3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat thô từ Ví dụ 5 được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải với 0-10% metanol trong diclometan. Nguyên liệu này được chuyển hóa thành (1aR,6aR)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit mong muốn (**30**) theo cách tương tự như Ví dụ 5, Bước 6 sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 31 7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (31)



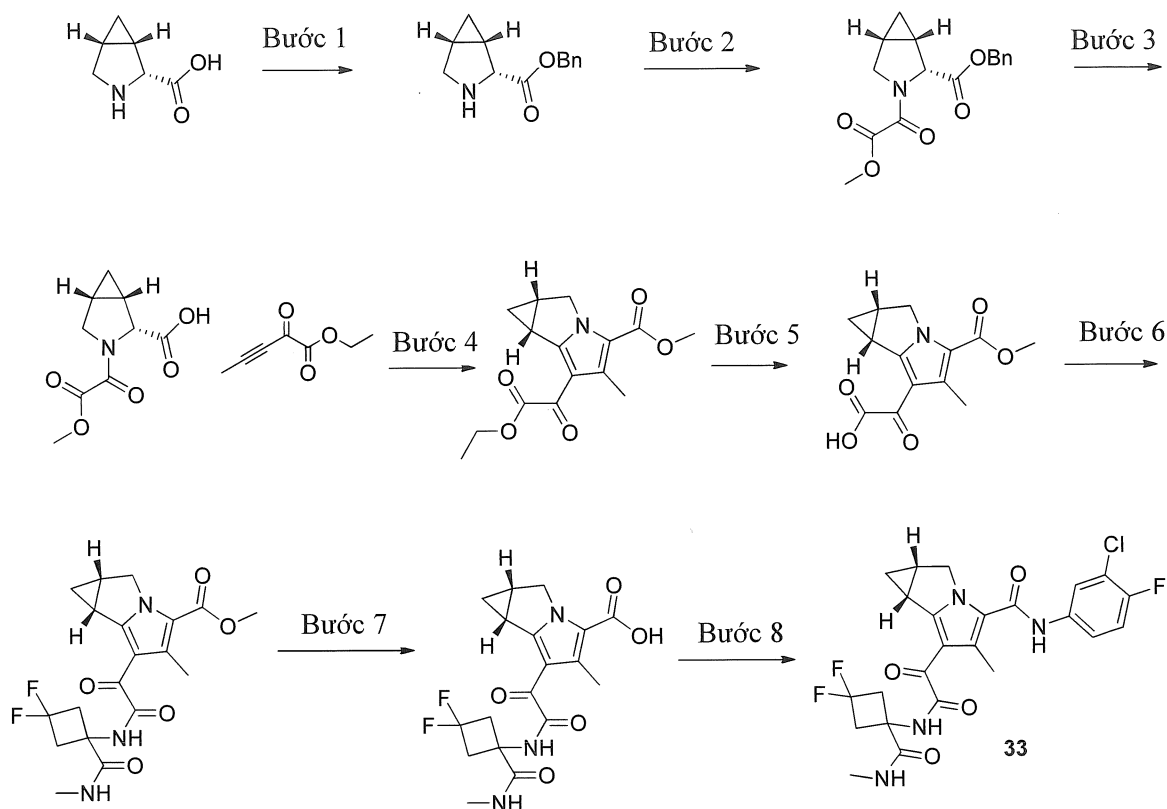
7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**31**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 32 7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**32**)



7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**32**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 4-floanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 33 (1a*S*,6b*R*)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydroxyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxamit (**33**)



Bước 1. Rượu benzylic (4,2 g, 39mmol) được bổ sung vào thionyl clorua (2,0 g, 17,3mmol) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung axit (1*S*,2*R*,5*R*)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (0,5 g, 3,9mmol). Phản ứng được để đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 12 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được phân cách bằng amoni clorua bão hòa và etyl ete. Sau đó nước được lấy ra và bazơ hóa và được chiết

bằng etyl axetat, các chất hữu cơ sau đó được làm khô qua magie sulfat để tạo ra benzyl (1S,2R,5R)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat. Nguyên liệu được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺: 218,05.

Bước 2. Dung dịch chứa benzyl (1S,2R,5R)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat (0,4 g, 1,84mmol) và N-etyldiisopropylamin (0,9mL, 5,5mmol) trong diclometan (20mL) được khuấy ở 0°C khi metyl clooxoaxetat (0,25mL, 2,7mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách rót vào dung dịch nước lạnh chứa natri bicacbonat bão hoà. Sau khi pha nước được chiết ba lần bằng diclometan, các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra benzyl (1S,2R,5R)-3-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat mà được dùng sau đó không cần tinh chế. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺: 303,99.

Bước 3. Huyền phù chứa benzyl (1S,2R,5R)-3-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat (0,44 g, 1,5mmol) và 10% khối lượng paladi trên cacbon (~50% nước, 0,15 g, 0,7mmol) trong etanol (20mL) được khuấy trong một môi trường khí hydro trong 2 h. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thô này được lọc qua xelit bằng nước rửa etanol và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra axit (1S,2R,5R)-3-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺: 213,93.

Bước 4. Dung dịch chứa oxalyl clorua (0,3mL, 3,6mmol) và 1% DMF trong toluen (0,5mL) trong toluen (10mL) được bổ sung từng giọt axit (1S,2R,5R)-3-(2-metoxo-2-oxoaxetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic thô (0,7mmol) trong diclometan (4mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dung dịch này được cô và phần lỏng còn lại được làm bay hơi đồng thời bằng toluen (10mL). Phần còn lại thu được được làm khô trong chân không trong 30 phút để tạo ra thô metyl 2-((1S,2R,5R)-2-(clocarbonyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-oxoaxetat.

Sau khi metyl 2-((1S,2R,5R)-2-(clocarbonyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-oxoaxetat thô nêu trên được hoà tan trong axetonitril (4mL), 2,6-di-tert-butylpyridin (0,24mL, 1,0 mmol) tiếp đó là etyl 2-oxopent-3-ynoat (0,2 mL, 1,53mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Hỗn hợp này được

cô và phần lắng cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải với 0-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl (1aS,6bR)-6-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxylat. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺: 291,96.

Bước 5. Metyl (1aS,6bR)-6-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxylat (0,1 g, 0,4mmol) được hoà tan trong MeOH (5mL), dung dịch này làm lạnh đến 0°C và NaOH 1N (0,5mL) được bổ sung, phản ứng được khuấy trong 30 phút cho đến khi phản ứng hoàn toàn, phản ứng được ngưng tụ xuống và được làm bay hơi hai lần bằng toluen để tạo ra axit 2-((1aS,6bR)-4-(metoxycarbonyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-6-yl)-2-oxoaxetic mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺: 262,05.

Bước 6. Dung dịch chứa axit 2-((1aS,6bR)-4-(metoxycarbonyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-6-yl)-2-oxoaxetic (60 mg, 0,228mmol), 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 129 mg, 0,342mmol) và 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua (37 mg, 0,228mmol) trong DMF (3mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,11mL, 0,68mmol) được bổ sung. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước amoni clorua bão hòa (x 2), nước natri bicacbonat bão hòa (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lắng cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxylat. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺: 408,22.

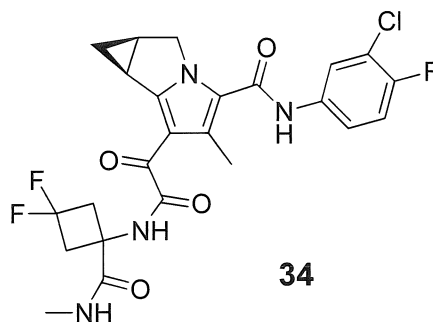
Bước 7. Dung dịch (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxylat (102 mg, 0,25mmol) trong THF (2mL), MeOH (2mL) và nước (3mL) được bổ sung LiOH 1N (1,6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong bể 60°C trong 8 h. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được axit hóa bằng HCl 1N, sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (6 x). Các phần chiết gom lại được làm khô bằng magie

sulfat, được cô, và được làm khô để tạo ra axit (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydroxyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxylic thô: **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺: 394,25.

Bước 8. Dung dịch chứa axit (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydroxyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxylic (99 mg, 0,25mmol), 3-clo-4-flo anilin (35 mg, 0,25mmol) và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 141 mg, 0,38mmol) trong DMF (3mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,13mL, 0,75mmol) được bổ sung. Sau 1,25 h ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (30mL) và được rửa bằng nước amoni clorua bão hòa (x 2), nước natri bicacbonat bão hòa (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Phản ứng được bổ sung 2,6-lutidin (0,1mL, 1,0mmol), hỗn hợp này được ngưng tụ thành màng mỏng và được gia nhiệt cho tới khi phản ứng xảy ra hoàn toàn mà được tinh chế bằng cách HPLC pha đảo 0-100% axetonitril trong nước để tạo ra (1aS,6bR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydroxyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxamit (**33**).

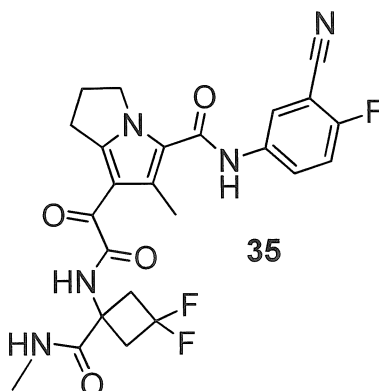
Ví dụ 34 (1aR,6bS)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-5-metyl-1,1a,2,6b-tetrahydrocyclopropa[a]pyrolizin-4-carboxamit (34)

Hợp chất 34 được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 33, sử dụng axit (1R,2S,5S)-3-azabixclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic thay cho axit (1S,2R,5R)-3-azabixclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic.



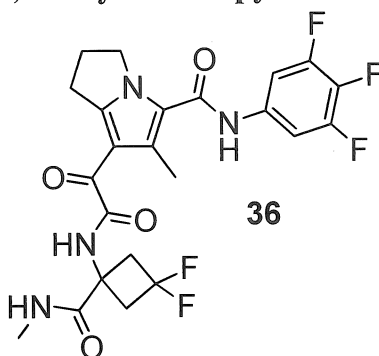
Ví dụ 35 N-(3-xyano-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-

(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (35).



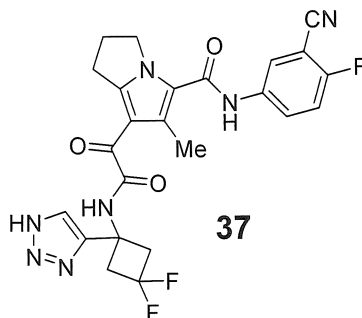
N-(3-xyano-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (35) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 3 sử dụng 3-xyano-4-floanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 36 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (36)



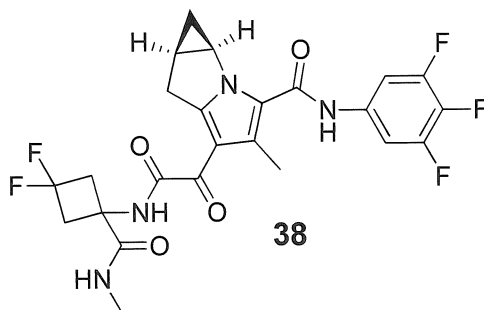
[0009] 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (36) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 3 sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 37 N-(3-xyano-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (37)



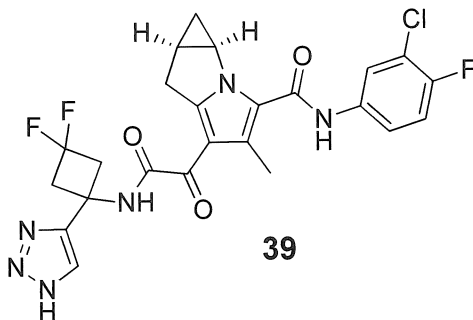
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (**37**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay cho 3-clo-4-floanilin.

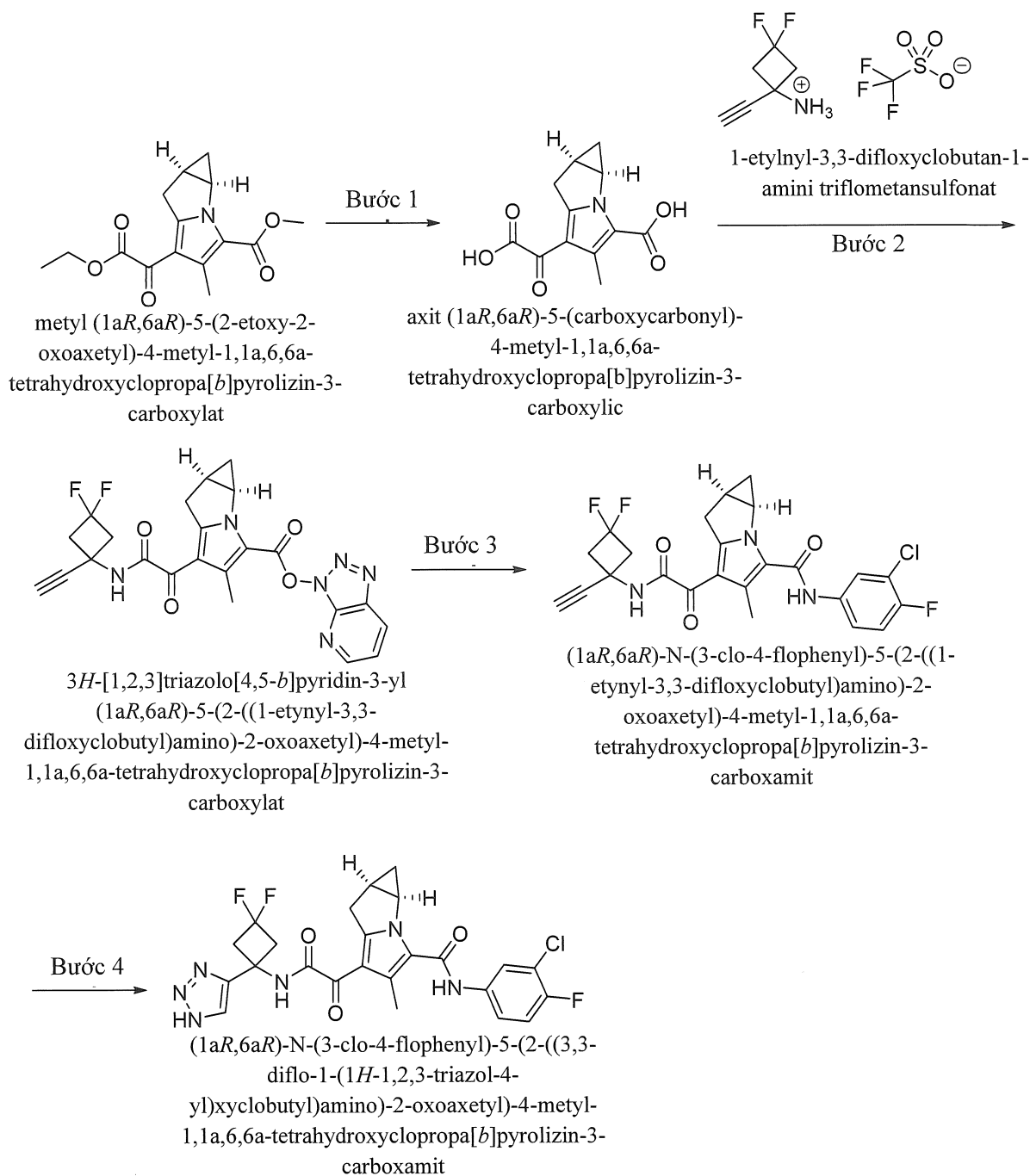
Ví dụ 38. (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydroxyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (**38**)



Ví dụ 38 được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng 3,4,5 triflo anilin thay cho 3-clo-4-flo anilin.

Ví dụ 39 (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydroxyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (**39**).





Bước 1. Dung dịch chứa methyl (1aR,6aR)-5-(2-ethoxy-2-oxoacetyl)-4-methyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylat (2,500 g, 8,58mmol) trong tetrahydrofuran (20mL), metanol (20mL), và nước (20mL) được bổ sung lithi hydroxit 1M (25,75mL). Sau khi hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong 8 h, dung dịch này được cô để loại bỏ dung môi hữu cơ, và dung dịch nước còn lại được pha loãng bằng nước, được axit hóa, và sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Các dịch chiết được làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ để thu được axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-methyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-

carboxylic: **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{12}H_{12}NO_5$: 250,07; theo thực tế: 249,94.

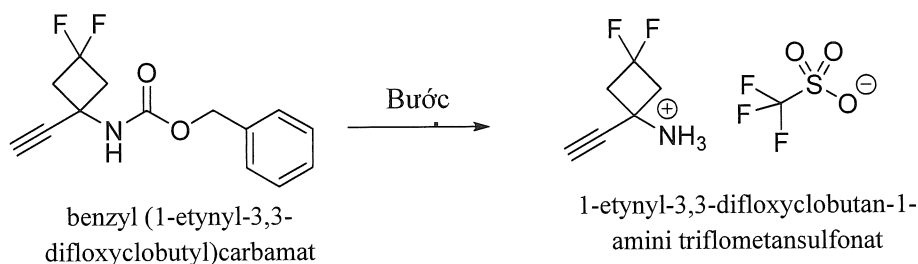
Bước 2. Dung dịch chứa axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylic (230 mg, 0,923mmol), 1-etylnyl-3,3-difloxylobutan-1-amini triflometansulfonat, mà được điều chế từ benzyl (1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)carbammat (291,4 mg, 1,099mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (844,3 mg, 2,221mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) được khuấy ở 0°C khi N,N-diisopropyletylamin (1,6mL, 9,185mmol) được bổ sung. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50mL), được rửa bằng 10% nước xitric axit (x 2), natri bicarbonat bão hoà (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-90% etyl axetat trong hexan để tạo ra 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat: **¹H NMR** (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,76 (dd, $J = 4,5, 1,4$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 4,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 19,3, 6,9$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 3,20 (h, $J = 13,5, 12,9$ Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,14 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,17 (dt, $J = 8,6, 6,1$ Hz, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 1H)): **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{23}H_{19}F_2N_6O_4$: 481,14; theo thực tế: 480,86.

Bước 3. Dung dịch chứa 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (46,2 mg, 0,096mmol) và 3-clo-4-floanilin (50,3 mg, 0,346mmol) trong diclometan (3mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,05mL, 0,429mmol) và hỗn hợp thu được được cô thành dầu. Dầu thu được được gia nhiệt trong bể 100°C trong 22 h. Phần lỏng còn lại được hoà tan trong diclometan và nguyên liệu không hòa tan được lọc bỏ. Sau khi cô phần lọc, phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-20% metanol trong diclometan để tạo ra (1aR,6aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-5-(2-((1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit: **¹H NMR** (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (ddd, $J =$

9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,30 (tt, $J = 5,9, 1,9$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 18,7, 6,8$ Hz, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 5H), 2,79 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,08 (dt, $J = 8,6, 5,8$ Hz, 1H), 0,32 - 0,19 (m, 1H): ^{19}F NMR (376 MHz, Axetonitril- d_3) δ -88,61 (dp, $J = 198,8, 11,1$ Hz, 1F), -93,14 (dp, $J = 198,9, 12,6$ Hz, 1F), -123,80 (ddd, $J = 8,9, 6,8, 4,3$ Hz, 1F): LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 490,11; theo thực tế: 490,17.

Bước 4. Dung dịch chứa (1*R*,6*aR*)-N-(3-clo-4-flophenyl)-5-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (23,8 mg, 0,049mmol) trong N,N-dimetylformamit /metanol (hỗn hợp với tỷ lệ 9:1, 2mL) được khuấy trong bể 0°C đồng thời khí agon được sục trong 30 phút. Dung dịch này được bổ sung đồng iodia (2,00 mg, 0,0105mmol) trong môi trường khí agon và khí agon này được sục tiếp vào hỗn hợp thu được trong 5 phút. Sau khi azidotrimetylsilan (15 mg, 0,130mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, lọ thu được được giữ chặt và hỗn hợp này được khuấy trong bể 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch lithi clorua 5% (x 2). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp và làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel 0-20% metanol trong diclometan để tạo ra (1*R*,6*aR*)-N-(3-clo-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (**39**).

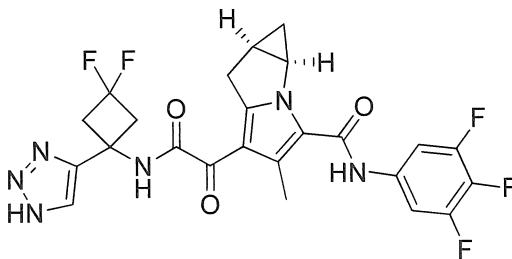
Tổng hợp 1-etynyl-3,3-difloxylobutan-1-amini clorua



Bước Dung dịch chứa benzyl (1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)carbamate (291,4 mg, 1,099mmol) và anisol (0,36mL, 3,312mmol) trong diclometan (4mL) được khuấy trong bể 0°C khi axit triflometanesulfonic (0,2mL, 2,260mmol) được bổ sung. Sau 2 phút, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,25 h. Hỗn hợp phản ứng được pha

loãng bằng nước (~40mL) và được rửa bằng hỗn hợp chứa ete và hexan (1:3, 40mL x 1). Phân đoạn nước thu được được cô sử dụng máy cô quay chân không để thu được 1-etylnyl-3,3-difloxylobutan-1-amini triflometansulfonat thô: **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₆H₈F₂N: 132,06; theo thực tế: 131,91.

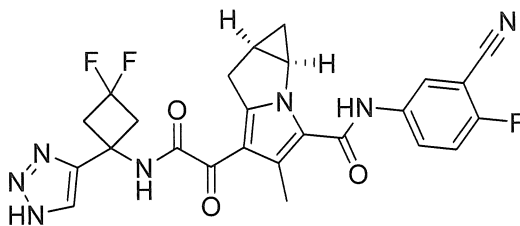
Ví dụ 40 (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydroxyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (40).



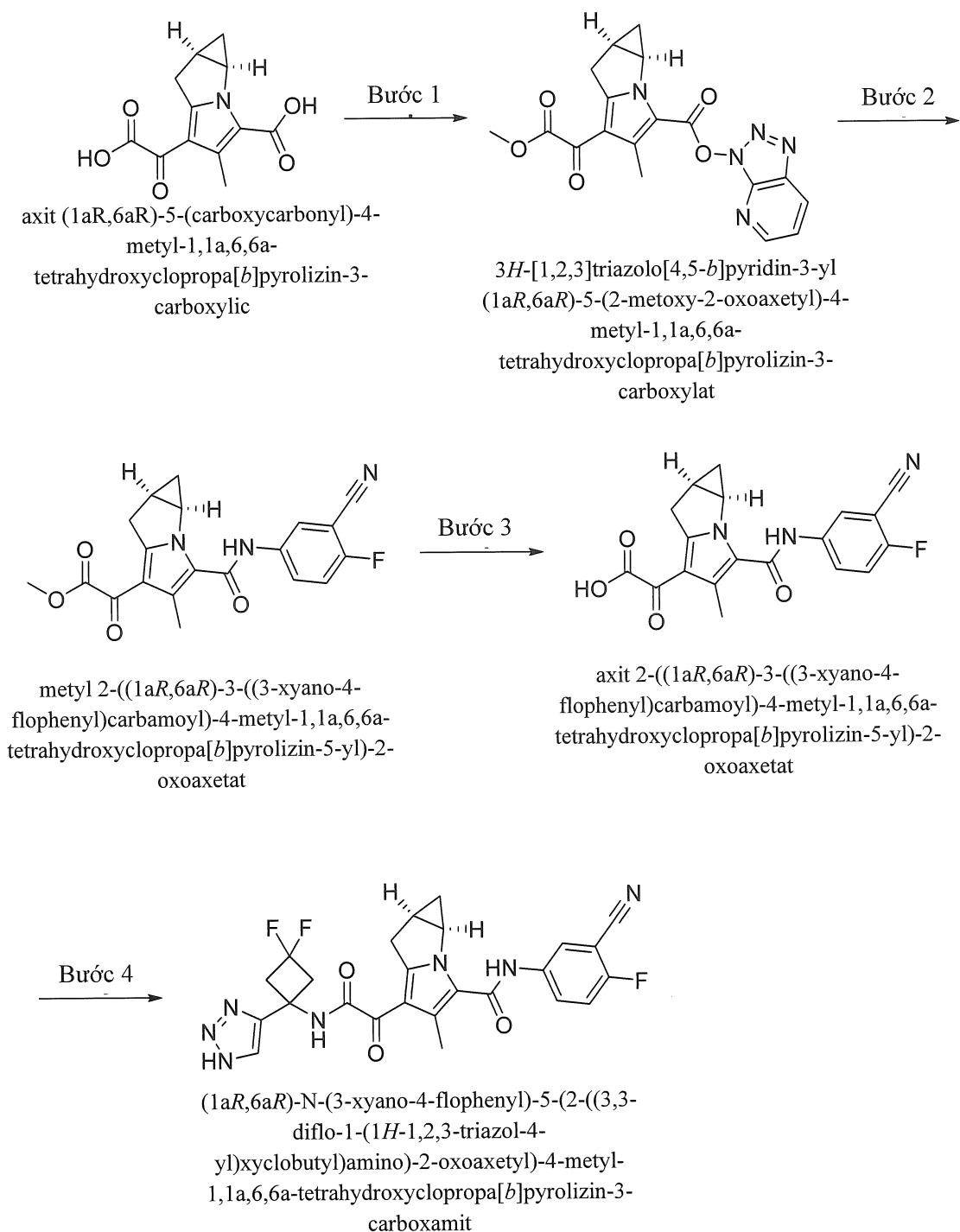
40

(1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-*N*-(3,4,5-triflophenyl)-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydroxyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (40) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 39 sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 41 (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-xyano-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydroxyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (41).



41



Bước 1. Dung dịch chứa axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylic (299,5 mg, 1,202mmol) trong N,N-dimetylformamit (6mL) và metanol (0,6mL) được khuấy trong bể 0°C và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (1150,1 mg, 3,025mmol) tiếp đó là N,N-diisopropyletylamin (1,5mL, 8,612mmol) được bổ sung vào. Sau 2 phút, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch lithi

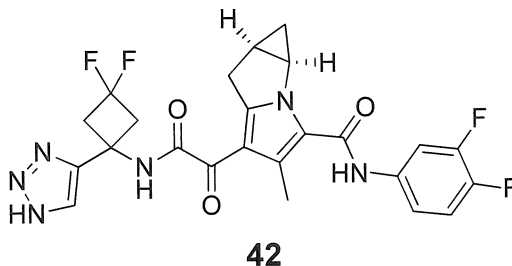
clorua 5% (x 2). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để thu được 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (1*aR*,6*aR*)-5-(2-metoxi-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrrolizin-3-carboxylat: **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₈H₁₆N₅O₅: 382,12; theo thực tế: 381,82.

Bước 2. Dung dịch chứa 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (1*aR*,6*aR*)-5-(2-metoxi-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrrolizin-3-carboxylat (138,7 mg, 0,364mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (153,8 mg, 1,130mmol) trong diclometan (2mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,17mL, 1,460mmol) và dung dịch thu được được cô để tạo ra dầu. Dầu thu được được gia nhiệt trong bể 70°C trong 20 h. Sau khi phần lỏng còn lại được nghiền bằng N,N-dimetylformamit và được lọc, phần lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để thu được metyl 2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoil)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrrolizin-5-yl)-2-oxoaxetat: ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (dd, *J* = 18,2, 6,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,11 (dt, *J* = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 1H): ¹⁹F NMR (376 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ -115,79 - -115,91 (m): **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₂₀H₁₇FN₃O₄: 382,12; theo thực tế: 382,14.

Bước 3. Dung dịch chứa metyl 2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoil)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrrolizin-5-yl)-2-oxoaxetat (105,9 mg, 0,278mmol) trong tetrahydrofuran (5mL), metanol (2mL) và nước (4mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi lithi hydroxit 1N (0,56mL) được bổ sung. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng HCl 1N, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (x 3). Các phần chiết gom lại được làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ để thu được 2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoil)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrrolizin-5-yl)-2-oxoaxit axetic: **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₉H₁₅FN₃O₄: 368,10; theo thực tế: 368,08.

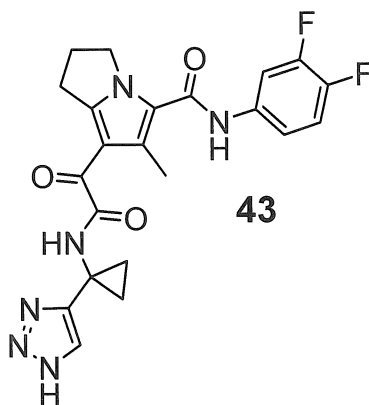
Bước 4. Dung dịch chứa 2-((1*R*,6*R*)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxit axetic (27,6 mg, 75,14 umol), 3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin (14,8 mg, 84,98 umol), và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (65,80 mg, 173,07mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi N,N-diisopropyletylamin (0,1mL, 574,11 umol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (30mL), được rửa bằng amoni clorua bão hòa (x 2), natri bicacbonat bão hoà (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp và làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để thu được (1*R*,6*R*)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (41).

Ví dụ 42 (1*R*,6*R*)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (42)



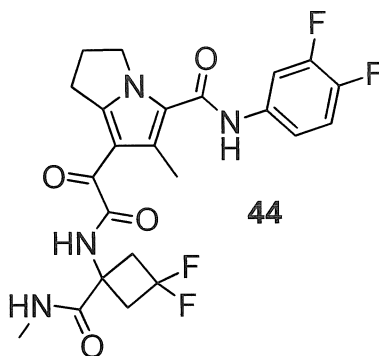
(1*R*,6*R*)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1*a*,6,6*a*-tetrahydrocyclopropa[*b*]pyrolizin-3-carboxamit (42) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 41 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-xyano-4-floanilin.

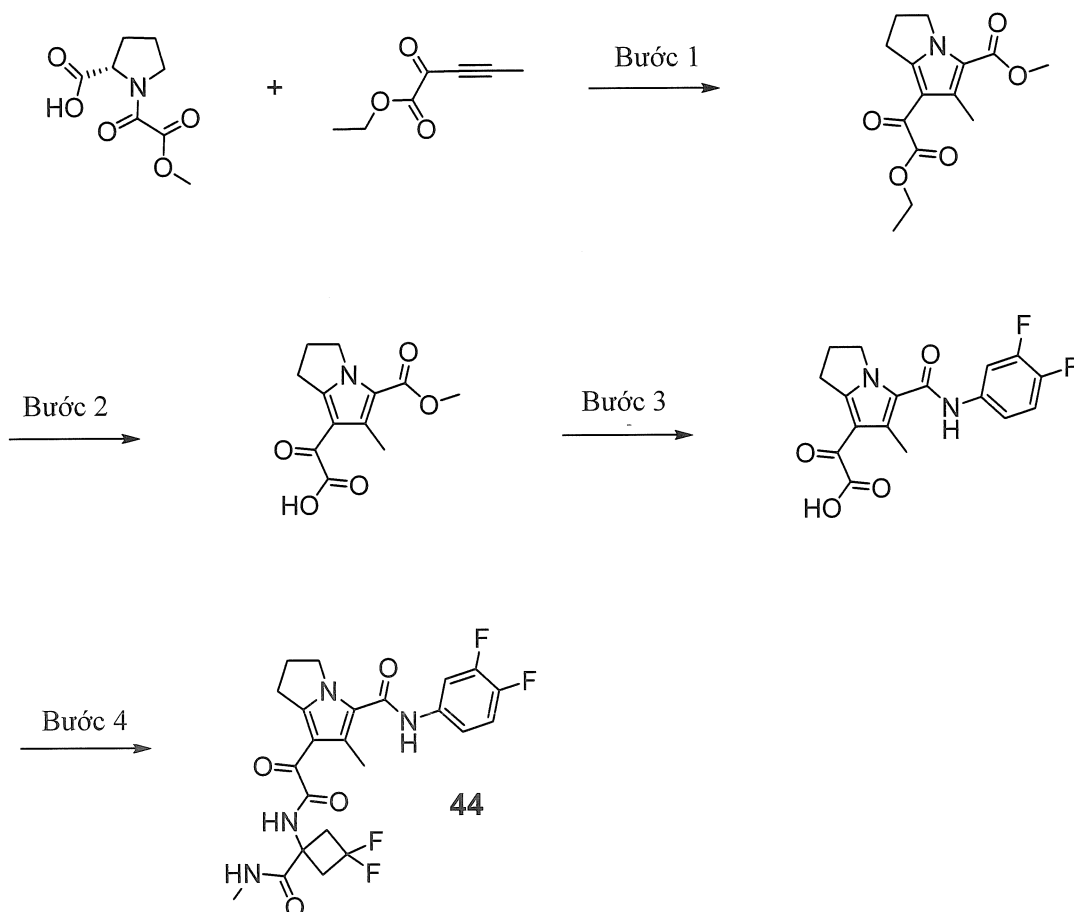
Ví dụ 43 7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (43)



7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)cyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4-difluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**43**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)cyclopropan-1-amin hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)cyclobutan-1-amini clorua và 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 44 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)cyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**44**)





Bước 1. Dung dịch chứa (2-metoxyl-2-oxoaxetyl)-L-prolin (8,75 g, 43,5mmol) trong hỗn hợp 3:1 chứa toluen:diclometan (80mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt oxalyl clorua (7,4mL, 86mmol), tiếp đó là N,N-dimetylformamit (0,1mL). Phản ứng dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ môi trường được khuấy trong 2 giờ, tại thời điểm đó dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp và phần lắng cặn được tái hòa tan trong axetonitril (80mL). Dung dịch này được bổ sung 2,6-lutidin (15mL, 129mmol) tiếp đó là etyl 2-oxopent-3-ynoat (5,1mL, 39mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp, được pha loãng bằng etyl axetat, lần lượt được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa sau đó là natri clorua, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-60% etyl axetat trong hexan để cho metyl 7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carboxylat: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,29 (dd, $J = 8,1, 6,6$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,52 – 2,46 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 280,12; theo thực tế:

280,03.

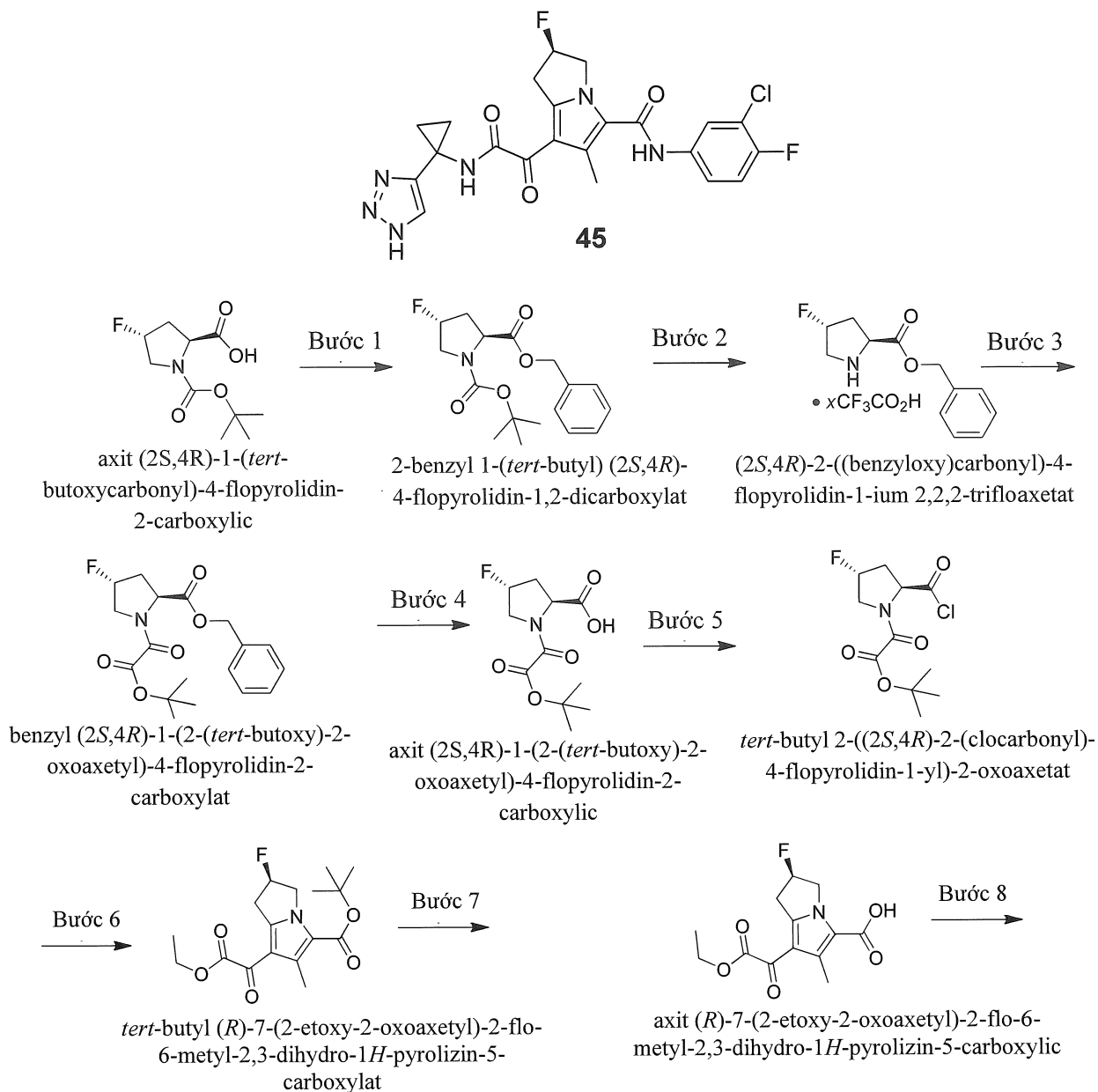
Bước 2. Dung dịch 0°C chứa methyl 7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (5,54 g, 19,8mmol) trong etanol (60mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4N (5mL, 20mmol). Phản ứng dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút, tại thời điểm đó hỗn hợp này được axit hóa bằng cách bổ sung nước axit clohydric loãng. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và pha nước được chiết ba lần vào etyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được axit 2-(5-(metoxycarbonyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,42 (p, $J = 7,6$ Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{12}H_{14}NO_5$: 252,09; theo thực tế: 252,02.

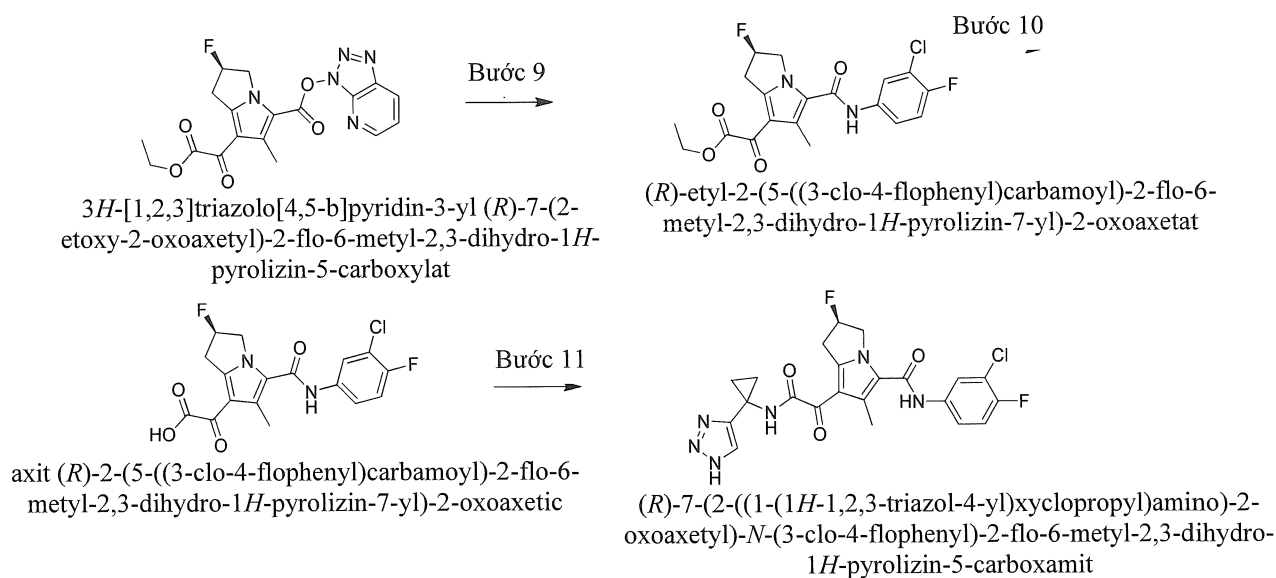
[0010] Bước 3. Dung dịch chứa axit 2-(5-(metoxycarbonyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (210 mg, 0,84mmol) và 3,4-difloanilin (0,12mL, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (2,5mL) được bổ sung dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran (2,5mL, 2,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và sau đó được làm nguội bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần vào dietyl ete và các pha hữu cơ gom lại lần lượt được rửa bằng nước axit clohydric 1M (hai lần), sau đó là nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được axit 2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic mà được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm: LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{17}H_{15}F_2N_2O_4$: 349,10; theo thực tế: 349,13.

Bước 4. Dung dịch axit 2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (449 mg, 1,29mmol), 1-amino-3,3-diflo-N-metylxyclobutan-1-carboxamit (233 mg, 1,42mmol), và N-metylmorpholin (0,55mL, 5mmol) trong dimetylformamit (2mL) được bổ sung 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini-3-oxit hexaflophosphat (0,81 g, 2,1mmol) và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng thô được cho đi qua thiết bị lọc tiêm và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để

thu được 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (44).

Ví dụ 45: (R)-7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin carboxamit (45)





Bước 1 Hỗn hợp chứa axit (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic (15 g, 66mmol) và xesi cacbonat (32 g, 99mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi benzyl bromua (9,4mL, 79mmol) được bổ sung qua bơm tiêm. Sau khi để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (~ 300mL) và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để thu được 2-benzyl 1-(*tert*-butyl) (2*S*,4*R*)-4-flopyrolidin-1,2-dicarboxylat.

[0011]Bước 2 Dung dịch chứa 2-benzyl 1-(*tert*-butyl) (2*S*,4*R*)-4-flopyrolidin-1,2-dicarboxylat (6,4 g, 20mmol) trong diclometan (35mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi axit trifloaxetic (22mL) được bổ sung. Khi phân tích LC/MS chỉ ra rằng nhóm bảo vệ được loại bỏ hoàn toàn, thì hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp và (2*S*,4*R*)-2-((benzyloxy)carbonyl)-4-flopyrolidin-1-ium trifloaxetat được dùng sau đó. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₂H₁₅FNO₂: 224,1; theo thực tế: 224,0

Bước 3 Dung dịch (2*S*,4*R*)-2-((benzyloxy)carbonyl)-4-flopyrolidin-1-ium trifloaxetat (sử dụng 20mmol) trong diclometan khan (100mL) được làm lạnh trong bể nước đá trong điều kiện khí agon. *N,N*-diisopropyletylamin (17mL, 99mmol) được bổ sung qua bơm tiêm, tiếp đó là *tert*-butyl oxalyl clorua (3,79 g, 23mmol). Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp này được để trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội

bằng nước. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra benzyl (2*S*,4*R*)-1-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoaxetyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylat. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₈H₂₃FNO₅: 352,2; theo thực tế: 351,8

Bước 4 Dung dịch chứa benzyl (2*S*,4*R*)-4-flo-1-(2-*tert*-butoxy-2-oxoaxetyl)pyrolidin-2-carboxylat (6,76 g, 19mmol) trong etanol (100mL) được cho phản ứng với thanh băng khô nhỏ và để khuấy cho tới khi hết bọt (để khử khí trong dung môi). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng với 10% paladi trên cacbon (được làm ẩm bằng xấp xỉ 55% nước, 0,55 g, 0,23mmol). Bình được khuấy trong 1 at (100 kPa) khí hydro trong hai giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Xelit chứa đất tảo silic, và phân lọc được cô để tạo ra axit (2*S*,4*R*)-1-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoaxetyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₁H₁₇FNO₅: 262,1; theo thực tế: 261,7

Bước 5 Hỗn hợp chứa oxalyl clorua (5,6mL, 66mmol) và *N,N*-dimetylformamit (5mL 1% (thể tích/thể tích) *N,N*-dimetylformamit trong toluen) trong toluen (60mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa axit (2*S*,4*R*)-1-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoaxetyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic (13mmol) trong diclometan (26mL + 15mL rinsate) qua bơm tiêm trong 60 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút, ở thời điểm đó phân tích LC/MS của phân ước trong metanol chỉ ra rằng có sự tiêu thụ axit khởi đầu đồng thời tạo ra methyl este. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp, và *tert*-butyl 2-((2*S*,4*R*)-2-(clocarbonyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-2-oxoaxetat được dùng sau đó.

Bước 6 *Tert*-butyl 2-((2*S*,4*R*)-2-(clocarbonyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-2-oxoaxetat thô (sử dụng 13mmol) được hoà tan trong axetonitril (50mL) và cho phản ứng với 2,6-di-*tert*-butylpyridin (4,4mL, 20mmol) và sau đó bổ sung từng giọt etyl 2-oxopent-3-ynoat (1,8mL, 14mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ và sau đó được làm lạnh qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra *tert*-butyl (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₇H₂₃FNO₅: 340,2; theo thực tế: 340,0.

Bước 7 *Tert*-butyl (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-

5-carboxylat (0,99 g, 2,9mmol) được hấp thụ trong DCM (15mL) và qua bơm tiêm bằng TFA (3,3mL, 43mmol, 15 đương lượng). Sau 80 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung vào xấp xỉ 100mL dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Pha nước được chiết một lần bằng diclometan và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá và sau đó được axit hóa đến độ pH 2 -3 bằng cách bổ sung từng phần khoảng 20% nước axit sulfuric. Huyền phù thu được được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra axit (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylic. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₃H₁₅FNO₅: 284,1; theo thực tế: 284,0.

Bước 8 Dung dịch chứa axit (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylic (0,58 g, 2,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) lần lượt được cho phản ứng với N,N-diisopropyletylamin (1,1mL, 6,2mmol) và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 0,86 g, 2,3mmol). Sau 30 phút, phần HATU bổ sung (0,10 g, 0,26mmol) được bổ sung vào. Sau 15 phút, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₈H₁₇FN₅O₅: 402,1; theo thực tế: 401,9.

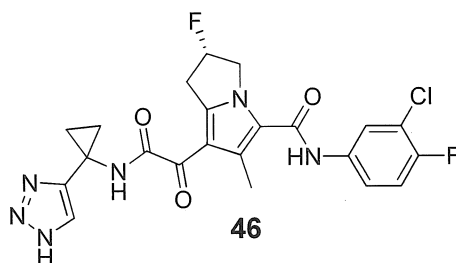
Bước 9 Huyền phù chứa 3-clo-4-floanilin (0,12 g, 0,79mmol) và 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat (0,11 g, 0,26mmol) trong diclometan được cho phản ứng với 2,6-lutidin (0,12mL, 1,1mmol). Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp và sau đó được gia nhiệt qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra etyl (*R*)-2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₄: 411,1; theo thực tế: 411,2.

Bước 10 Dung dịch chứa etyl (*R*)-2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-

2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat (84 mg, 0,20mmol) trong tetrahydrofuran/metanol (1:1, 2mL) được cho phản ứng với nước (0,5mL). Thể tích bổ sung của tetrahydrofuran (4mL) và nước (1,5mL) được bổ sung vào. Huyền phù được gia nhiệt và được siêu âm cho tới khi đồng nhất và sau đó được chuyển vào bể nước đá. Lithi hydroxit monohydrat (13 mg, 0,31mmol) được bổ sung từng phần. Khi phản ứng được coi là xảy ra hoàn toàn bằng cách phân tích LC/MS, nó được axit hóa bằng 20% nước axit sulfuric. Hỗn hợp đã được axit hóa được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra axit (*R*)-2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₇H₁₄ClF₂N₂O₄: 383,1; theo thực tế: 383,1.

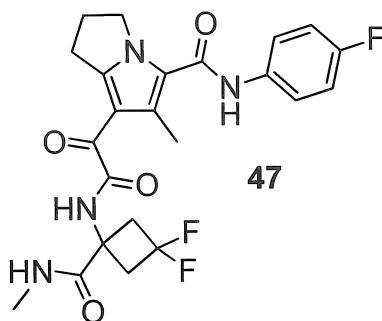
Bước 11 Hỗn hợp chứa 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin dihydroclorua (70 mg, 0,35mmol) và axit (*R*)-2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (78 mg, 0,20mmol) được hấp thụ trong *N,N*-dimetylformamit (3mL) và được cho phản ứng lần lượt với *N,N*-diisopropyletylamin (0,50mL, 2,9mmol) và HATU (170 mg, 0,45mmol). Sau 40 phút, các phần bổ sung của 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin dihydroclorua (70 mg, 0,35mmol) và HATU (170 mg, 0,45mmol) được bổ sung vào. Sau 48 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol (3mL), cho phản ứng với piperidin (0,3mL), và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (5 - 80% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra (*R*)-7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (**45**).

Ví dụ 46 (*S*)-7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (**46**).



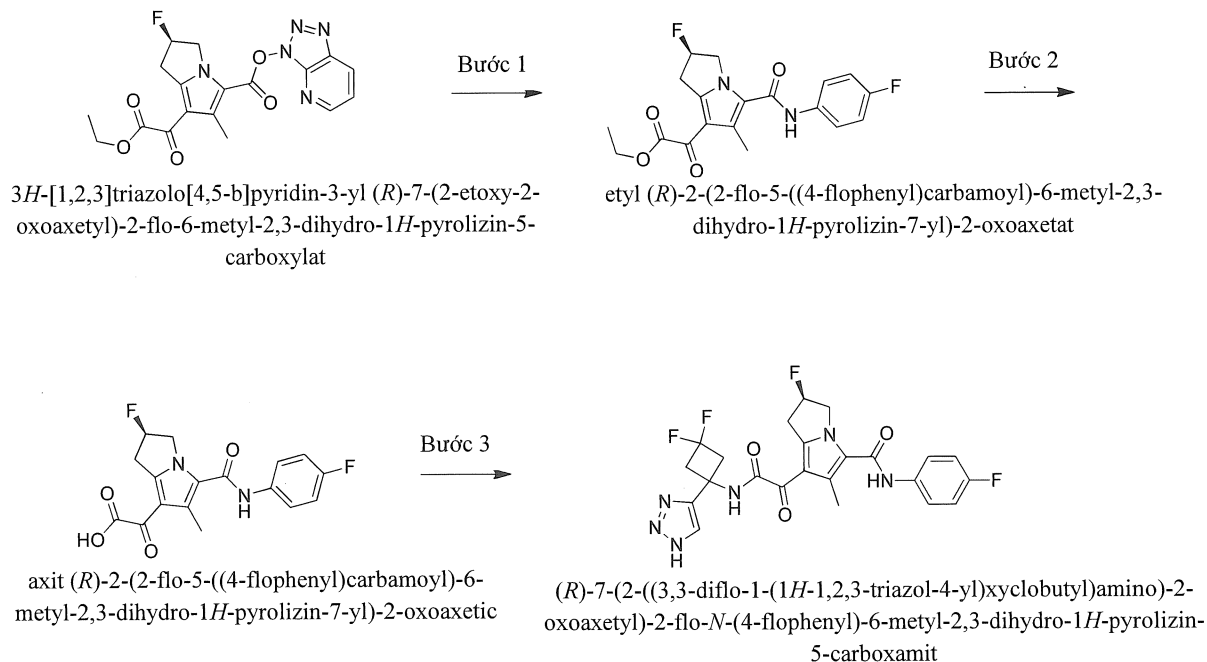
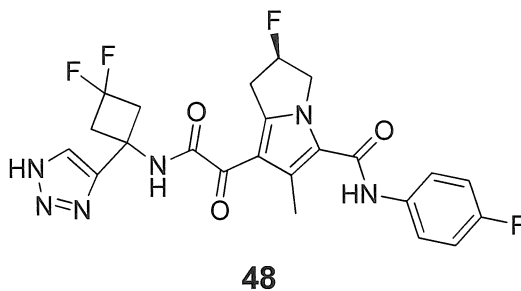
(*S*)-7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xypropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-fluoro-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**46**) được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 45 sử dụng (2*R*,4*S*)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-flopyrolidin-2-axit carboxylic thay cho axit (2*S*,4*R*)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic.

Ví dụ 47 7-(2-((3,3-difluoro-1-(methylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**47**)



7-(2-((3,3-difluoro-1-(methylcarbamoyl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**47**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 4-floanilin thay cho 3,4-difloanilin và sử dụng 1-amino-3,3-difluoro-*N*-metylxyclobutan-1-carboxamid hydroclorua thay cho 3,3-difluoro-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutan-1-amini clorua.

Ví dụ 48: (*R*)-7-(2-((3,3-difluoro-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-fluoro-*N*-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**48**).



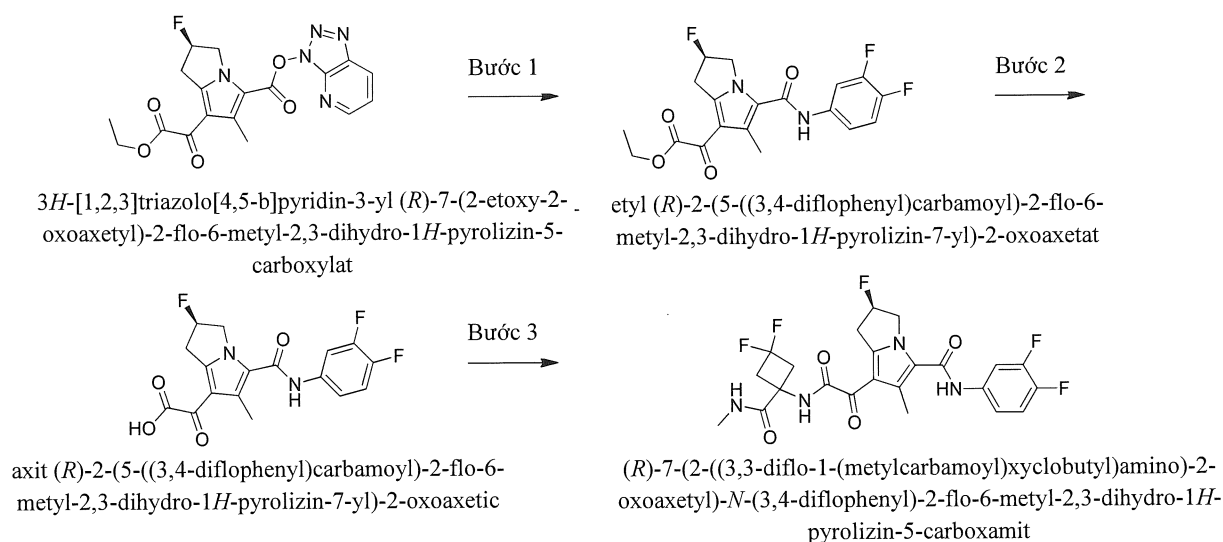
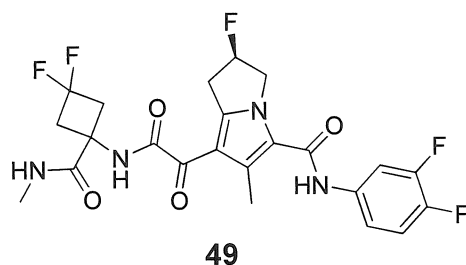
Bước 1 Huyền phù chứa 4-floanilin (98 mg, 0,88mmol) và 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat (0,12 g, 0,29mmol) trong diclometan (5mL) được cho phản ứng với 2,6-lutidin (0,14mL, 1,2mmol). Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp và sau đó được gia nhiệt qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra etyl (*R*)-2-(2-flo-5-((4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₉H₁₈F₂N₂O₄: 377,1; theo thực tế: 377,2.

Bước 2 Dung dịch chứa etyl (*R*)-2-(2-flo-5-((4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat (83 mg, 0,22mmol) trong tetrahydrofuran/nước (1:1, 6mL) được cho phản ứng với lithi hydroxit monohydrat (11 mg, 0,27mmol). Khi phản ứng được coi là xảy ra hoàn toàn bằng phân tích LC/MS, thì nó được axit hóa bằng 20% nước axit sulfuric. Hỗn hợp đã được axit hóa được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các

phần chiết gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra (*R*)-2-(2-flo-5-((4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxit axetic. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₇H₁₅F₂N₂O₄: 349,1; theo thực tế: 349,1.

Bước 3 Hỗn hợp chứa 3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin (52 mg, 0,30mmol) và axit (*R*)-2-(2-flo-5-((4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (76 mg, 0,22mmol) được hấp thụ trong *N,N*-dimetylformamit (3mL) và được cho phản ứng lần lượt với *N,N*-diisopropyletylamin (0,30mL, 1,7mmol) và HATU (0,24 g, 0,64mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol (~ 3mL), cho phản ứng với 10 giọt piperidin, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10 – 80% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra (*R*)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-*N*-(4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (**48**).

Ví dụ 49: (*R*)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(3,4-diflophenyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (**49**).



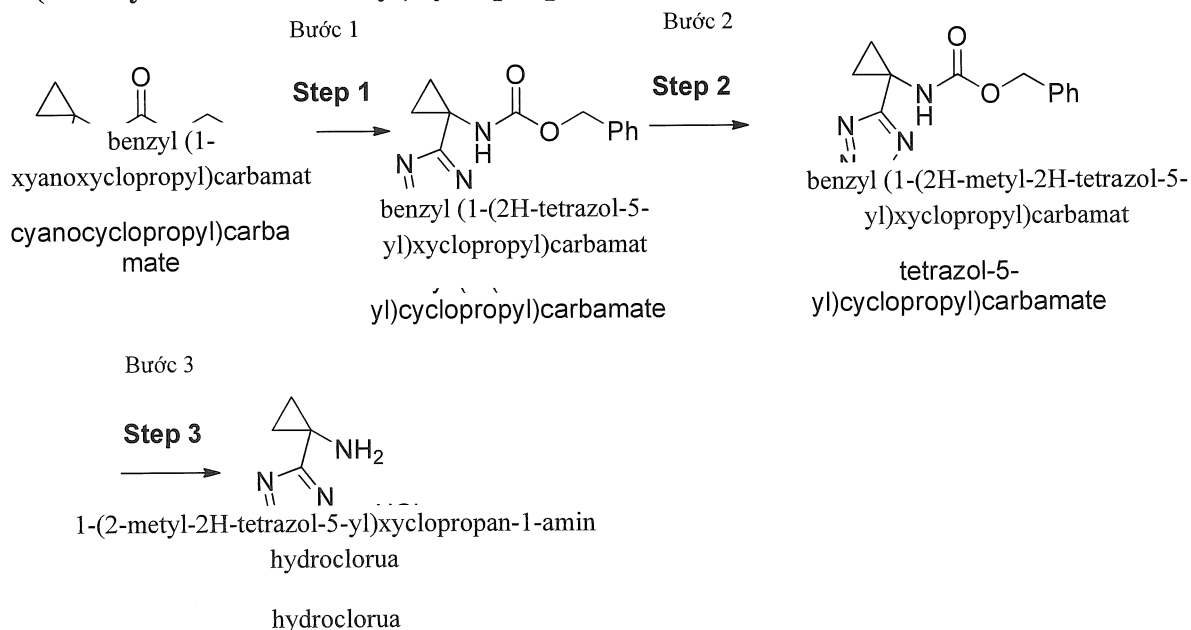
Bước 1 Huyền phù chứa 3,4-difloanilin (0,11mL, 1,1mmol) và 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat (0,14 g, 0,35mmol) trong diclometan (5mL) được cho phản ứng với 2,6-lutidin (0,16mL, 1,4mmol). Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp và sau đó được gia nhiệt qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra etyl (*R*)-2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₉H₁₈F₃N₂O₄: 395,1; theo thực tế: 395,2.

Bước 2 Dung dịch chứa etyl (*R*)-2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetat (0,14 g, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran/nước (5:2, 7mL) được cho phản ứng với lithi hydroxit monohydrat (30 mg, 0,72mmol). Khi phản ứng được coi là xảy ra hoàn toàn bằng phân tích LC/MS, nó được axit hóa bằng 20% nước axit sulfuric. Hỗn hợp đã được axit hóa được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra axit (*R*)-2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₁₇H₁₄F₃N₂O₄: 367,1; theo thực tế: 367,1.

Bước 3 Hỗn hợp chứa 1-amino-3,3-diflo-*N*-metylxyclobutan-1-carboxamit (100 mg, 0,50mmol) và axit (*R*)-2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (125 mg, 0,34mmol) được hấp thụ trong *N,N*-dimetylformamit (3mL) và được cho phản ứng lần lượt với *N,N*-diisopropyletylamin (0,30mL, 1,7mmol) và HATU (0,26 g, 0,68mmol). Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, các pha hữu cơ gom lại được rửa lần lượt bằng 10% nước axit clohydric, nước, và hỗn hợp 1:1 chứa các dung dịch nước natri hydro cacbonat và natri clorua bão hòa. Các pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, được cô, và được cô. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (15 – 90% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra (*R*)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(3,4-diflophenyl)-2-flo-6-metyl-

2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (49).

1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin hydroclorua

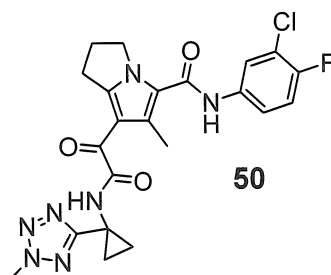


Bước 1. Hỗn hợp đã được khuấy mạnh chứa benzyl (1-xyanoxyclopropyl)carbamate (1,92 g, 8,89mmol), natri azit (870 mg, 13mmol), và amoni clorua (710 mg, 13mmol) trong *N,N*-dimethyformamit (20mL) được gia nhiệt đến 110°C trong bể cát. Sau 16 h, hỗn hợp thu được được để nguội tới nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để tạo ra benzyl (1-(2H-tetrazol-5-yl)xyclopropyl)carbamate.

Bước 2–3. Dung dịch Diazometyltrimetylsilan (2,0 M trong hexan, 5,1mL, 10mmol) được bổ sung qua bơm tiêm trong 5 phút vào dung dịch đã khuấy chứa benzyl (1-(2H-tetrazol-5-yl)xyclopropyl)carbamate (2,20 g, 8,49mmol) trong toluen (70mL) và metanol (20mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 20 phút, axit axetic được bổ sung từng giọt qua bơm tiêm cho tới khi ngừng thoát khí và màu vàng được tiêu tán từ hỗn hợp phản ứng. Phần lắng cặn được hoà tan trong etanol (70mL), paladi trên cacbon hoạt hóa (10% khối lượng/khối lượng, 2 g, 2mmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường. Sau 2 phút, hỗn hợp thu được được đặt trong 1 at (100 kPa) khí hydro. Sau 90 phút, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (80mL). Dung dịch hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan, 3,0mL) được bổ sung qua bơm tiêm vào phần lọc, và hỗn hợp thu được được xoay mạnh trong 1 phút và sau đó

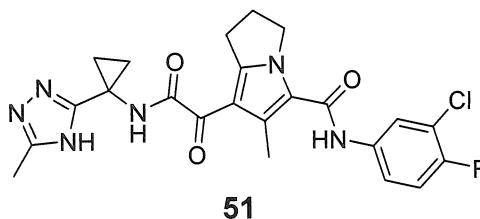
được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra 1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin hydroclorua.

Ví dụ 50. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit

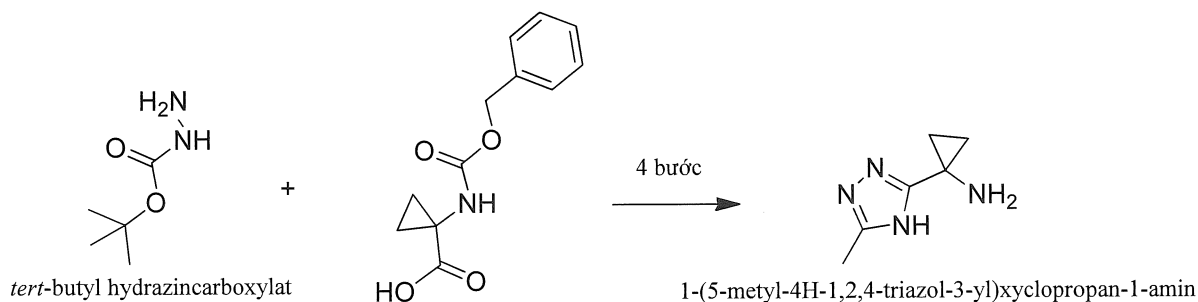


N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**50**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng hỗn hợp chứa 1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và 1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin hydroclorua thay cho (*R*)-trifloisoprylamin.

Ví dụ 51. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



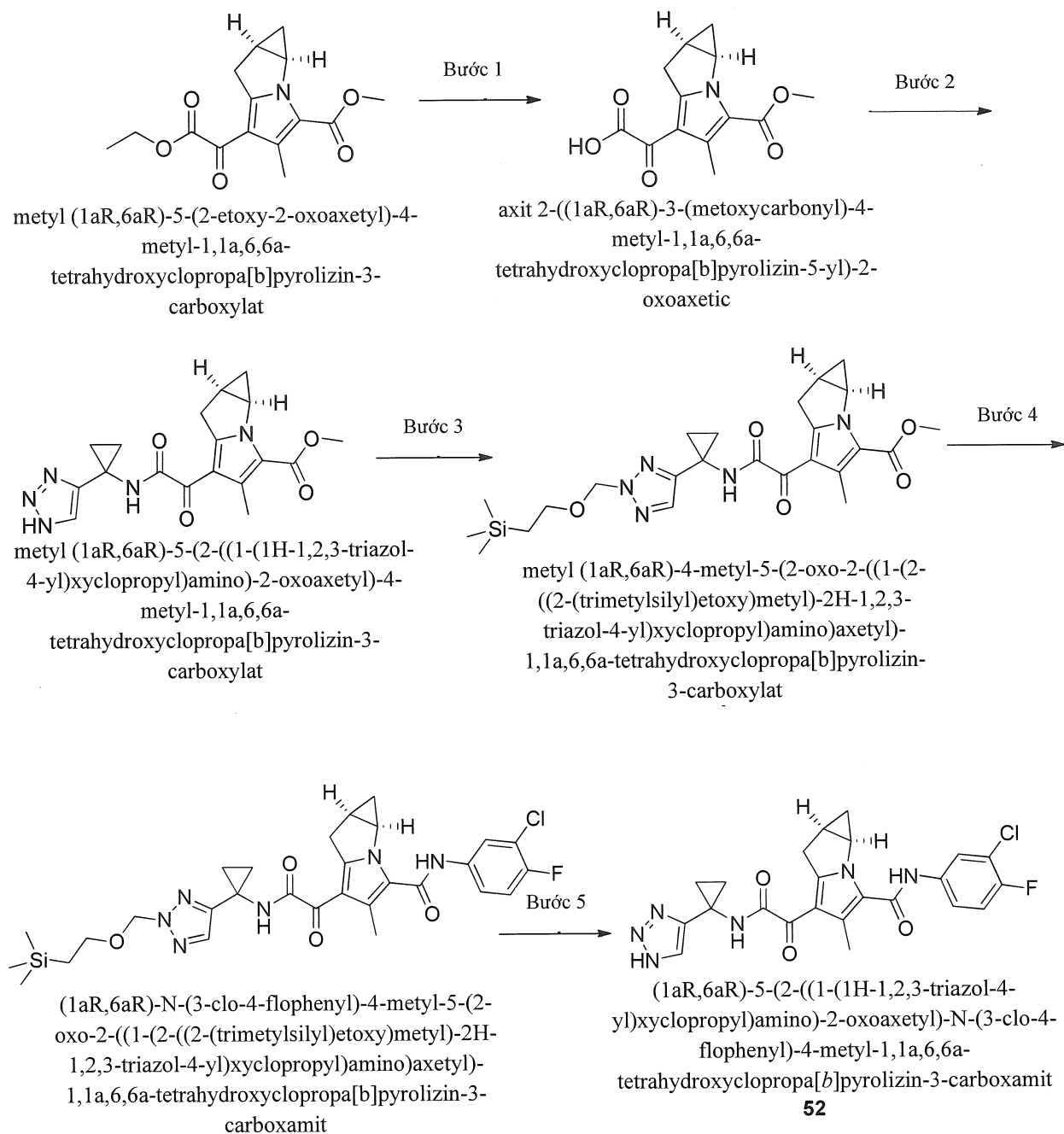
1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)xyclopropan-1-carboxylic



1-(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclopropan-1-amin được tổng hợp từ tert-butyl hydrazinecarboxylat và axit 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)xyclopropan-1-carboxylic trong 4 bước theo quy trình mô tả trong WO 2009070485A1.

N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**51**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 6 Bước 6 sử dụng 1-(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclopropan-1-amin thay cho axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric.

Ví dụ 52 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



Bước 1 và 2 Metyl (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 54, bước 4, sử dụng 1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xyclopropyl)amin hydroclorua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,09 (s, 1H), 0,29 (s, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$: 370,2; theo thực tế: 370,1.

Bước 3 Hỗn hợp chứa metyl (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (56,5 mg, 0,153mmol) và kali cacbonat (42,3 mg, 0,306mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (32 μL , 0,184mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước(x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ gom lại được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra chất đồng phân chính tinh khiết là ((2-(trimetylsilyl)etoxy)được metyl hóa metyl (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,43 (ddt, $J = 6,0, 3,8, 1,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,51 (dd, $J = 19,0, 6,9$ Hz, 1H), 3,24 (dt, $J = 19,1, 1,2$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,36 - 1,29 (m, 2H), 1,07 (dt, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,28 (ddd, $J = 6,4, 5,1, 2,0$ Hz, 1H), -0,03 (s, 9H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$: 500,2; theo thực tế: 500,0.

Bước 4 Dung dịch chứa chất đồng phân chính tinh khiết nêu trên là ((2-(trimetylsilyl)etoxy)được metyl hóa metyl (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (29,9 mg, 0,060mmol) trong

tetrahydrofuran (0,5mL), metanol (0,5mL) và nước (1mL) được khuấy khi lithi hydroxit 1N (0,185mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được hồi lưu ở 70°C bề trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, được axit hóa bằng axit clohydric 1N (~0,19mL), và được chuyển đến phễu tách sử dụng nước muối và etyl axetat. Sau khi hai phân đoạn được tách, phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1). Các phân đoạn hữu cơ gom lại được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ để tạo ra axit (1aR,6aR)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((1-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylic thô. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₃H₃₂N₅O₅Si: 486,2; theo thực tế: 486,0.

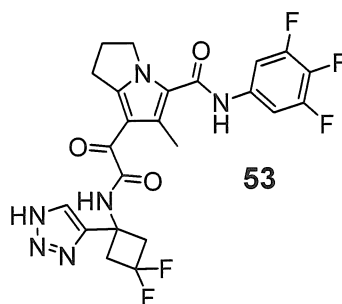
Dung dịch chứa axit (1aR,6aR)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((1-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylic thô (0,060mmol) và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (35,6 mg, 0,094mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,05mL, 0,287 mmol) được bổ sung. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước amoni clorua (x 2), nước natri bicacbonat (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được làm bay hơi đồng thời bằng toluen (x 2), được làm khô cô trong chân không trong 30 phút để tạo ra 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((1-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat thô. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₈H₃₄N₉O₅Si: 604,3; theo thực tế: 604,0.

Dung dịch chứa 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((1-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat thô và 3-clo-4-floanilin (36 mg, 0,247mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (2mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,05 mL, 0,429mmol) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp thu được được giữ chặt và được gia nhiệt ở 80°C trong 111,5 h. Sau hỗn hợp phản ứng được cô, phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để thu được somewhat sản

phẩm không tinh khiết. Sản phẩm không tinh khiết được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-6% metanol trong diclometan để tạo ra (1aR,6aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((1-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit chứa các tạp chất không đáng kể: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,81 (dd, $J = 6,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,51 (dd, $J = 19,0, 6,9$ Hz, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,06 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,10 (dt, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), 0,35 - 0,26 (m, 1H), -0,03 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -120,73 (ddd, $J = 8,7, 6,5, 4,1$ Hz). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClF}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$: 613,2; theo thực tế: 613,0.

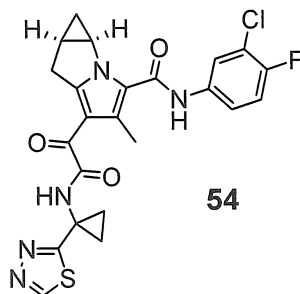
Bước 5 (1aR,6aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((1-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (11,4 mg, 0,019mmol) được hoà tan trong diclometan (1mL) và etanol (0,1mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi axit trifloaxetic (0,25mL, 3,265mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 9 h. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô, phần lỏng cạn được hoà tan trong N,N-dimetylformamit, được lọc, và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) rửa giải 10-90% axetonitrle (0,1% TFA) trong nước (0,1% TFA). Sản phẩm chứa phân đoạn được kết hợp và freeze-được làm khô để tạo ra (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit.

Ví dụ 53. 7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



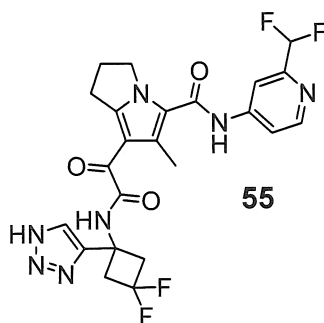
7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**53**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **29** sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 54. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**54**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **5** sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

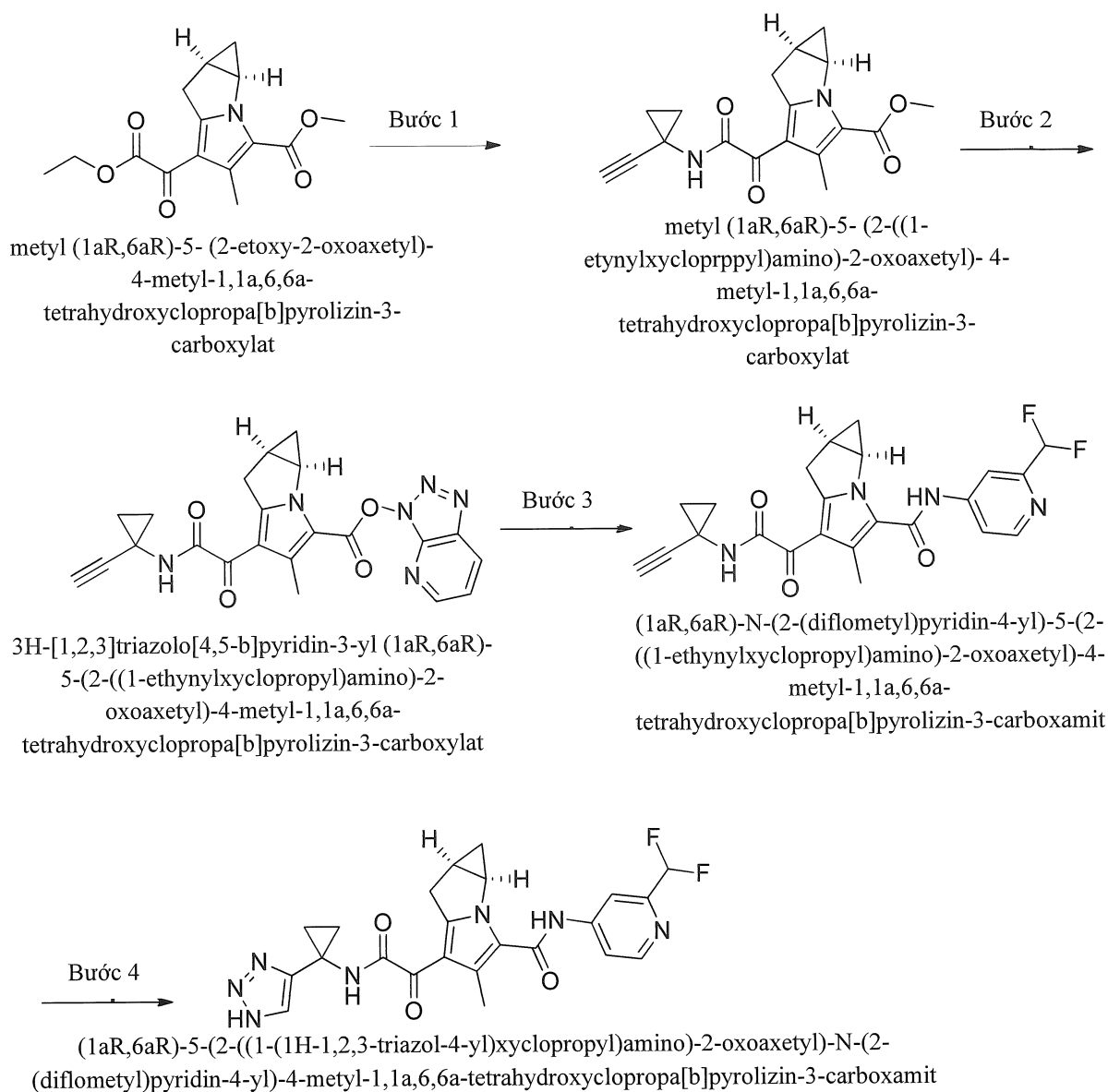
Ví dụ 55. 7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**55**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **29** sử dụng 2-(diflometyl)pyridin-4-amin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 56 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-

carboxamit.



56

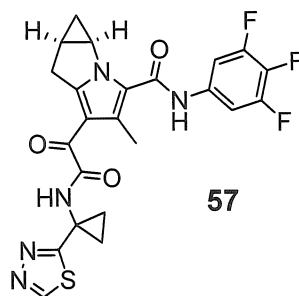
Bước 1 và 2 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((1-ethynylxyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylat được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5, bước 4 và 5, sử dụng 1-etylnylxyclopropan-1-amin hydroclorua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 4,47 (tt, J = 5,9, 1,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 19,4, 6,9 Hz, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 3H), 0,45 (ddd, J = 6,5, 5,2, 2,1 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z):

$[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{22}H_{19}N_6O_4$: 431,2; theo thực tế: 430,9.

Bước 3 Dung dịch chứa 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (59,6 mg, 0,138mmol) và 2-(diflometyl)pyridin-4-amin (61,2 mg, 0,425mmol) trong diclometan (3mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,07mL, 0,601mmol) và hỗn hợp thu được được cô thành dầu. Dầu thu được được gia nhiệt trong bể 60°C trong 4 h, và trong bể 100°C trong 17 h. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-20% metanol trong diclometan để thu được (1aR,6aR)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-5-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit: 1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,63 (t, $J = 55,4$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 6,9, 5,0$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 19,2, 6,9$ Hz, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,20 - 1,06 (m, 3H), 0,32 (ddd, $J = 6,4, 5,1, 2,1$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -116,58 (d, $J = 55,3$ Hz). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$: 439,2; theo thực tế: 439,2.

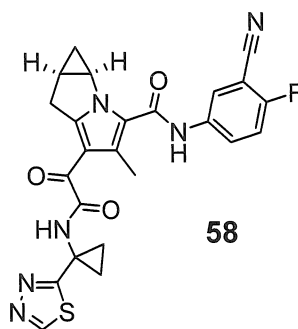
Bước 4 Dung dịch chứa (1aR,6aR)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-5-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (22,2 mg, 0,051mmol) trong N,N-dimetylformamit / metanol (9:1 hỗn hợp, 2mL) được đặt trong ống có thành dày chứa đồng iodua (1,4 mg, 7,351 μ mol) và azidotrimetylsilan (30 mg, 0,260mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Ống thu được được giữ chặt và hỗn hợp này được khuấy trong bể 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước (x 2). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-14% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm không tinh khiết. Sản phẩm không tinh khiết này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) rửa giải 10-90% axetonitril (0,1% TFA) trong nước (0,1% TFA) để thu được (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit.

Ví dụ 57. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



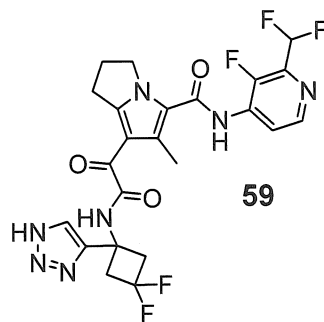
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**57**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 38 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Ví dụ 58. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**58**)



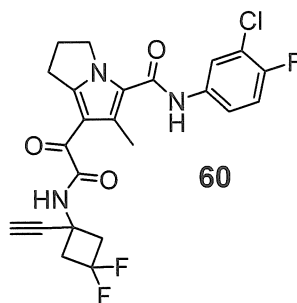
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**58**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 30 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Ví dụ 59. 7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



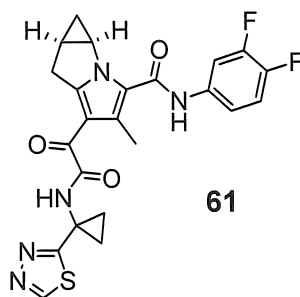
7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (59) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-amin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 60. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



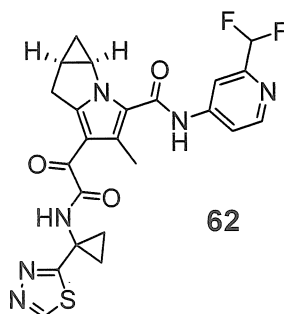
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (60) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 1-etynyl-3,3-difloxyclobutan-1-amin triflometansulfonat thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

Ví dụ 61. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



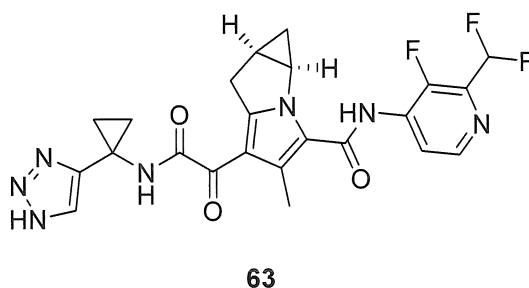
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (61) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 42 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Ví dụ 62. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



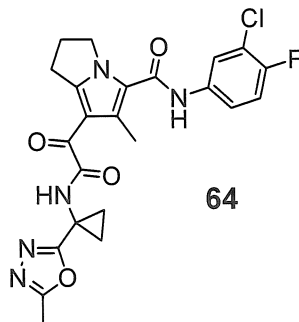
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (62) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 56 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Ví dụ 63 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (63)



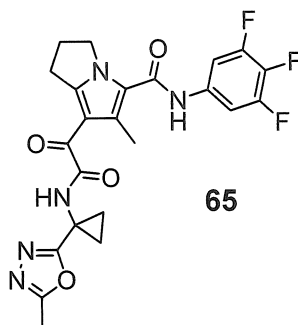
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (63) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 56 sử dụng 2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-amin thay cho 2-(diflometyl)pyridin-4-amin.

Ví dụ 64. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



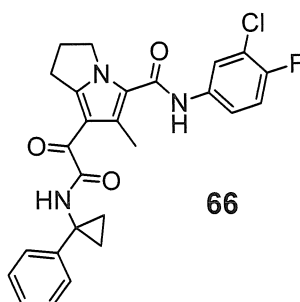
N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**64**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng 1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin thay cho R-trifloisopropylamin.

Ví dụ 65. 6-metyl-7-(2-((1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



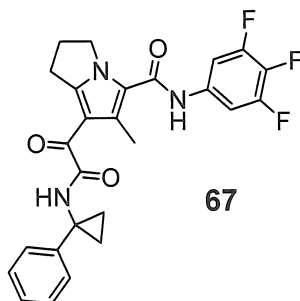
6-metyl-7-(2-((1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**65**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 64 sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 66. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



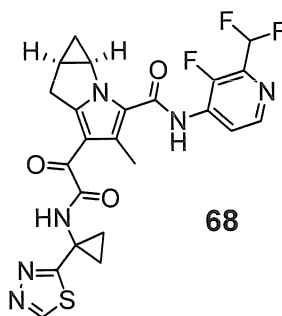
N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**66**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng 1-phenylxyclopropan-1-amin thay cho R-trifloisopropylamin.

Ví dụ 67. 6-metyl-7-(2-oxo-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)axetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



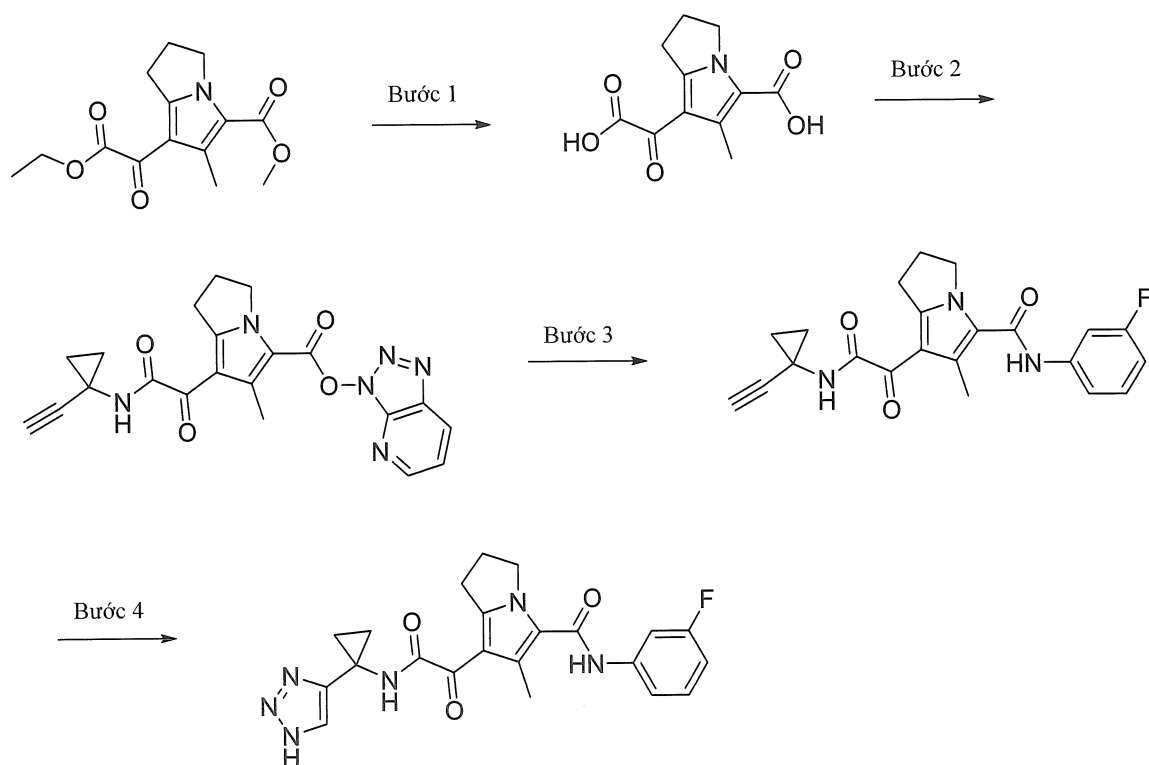
6-metyl-7-(2-oxo-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)axetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**67**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 66 sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 68. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**68**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 63 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Ví dụ 69. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**69**)



Bước 1: Lithi hydroxit (1N, 12,9mL, 12,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (1,2 g, 4,29mmol) trong metanol. Hỗn hợp này được làm ấm và tất cả các nguyên liệu được hòa tan. Dung dịch này được gia nhiệt ở 60°C trong 8h. Phản ứng được pha loãng bằng nước (10mL) và phần lớn metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Pha nước được axit hóa bằng axit clohydric (1N, 14mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các phần chiết axit gom lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được làm bay hơi đồng thời bằng etyl axetat (2 x 20mL) và được cho vào môi trường chân không cao trong 2h, tạo ra axit 7-(carboxycarbonyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylic. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,72 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H).

Bước 2: N,N-Diisopryletylamin (1,83mL, 10,5mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit 7-(carboxycarbonyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylic (500 mg, 2,11mmol) và 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (1,76 g, 4,64mmol) trong diclometan. Sau 2 phút, 1-etylnylxyclopropan-1-amin 2,2,2-trifloaxetat (617 mg, 3,16mmol) được bổ sung. Sau 30m phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50mL) và được rửa bằng nước (20mL), amoni clorua bão hòa

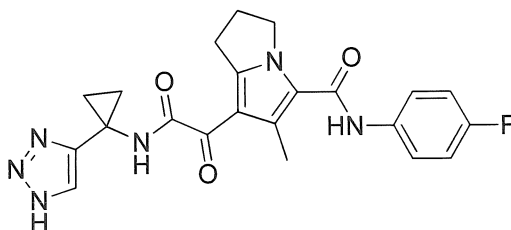
(3 x 20mL), natri bicacbonat bão hoà (3 x 20mL) và nước muối (20mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn được tiến hành sắc ký nhanh (0 - 100% etyl axetat / hexan). Phần đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp, thu được 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl 7-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,21 – 1,11 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 2H).

Bước 3: 2,6-Lutidin (55,5 uL, 0,4785mmol) 3-floanilin (34,5 uL, 0,358mmol) và 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl 7-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (50 mg, 0,119mmol) được hòa tan trong diclometan (3mL). Phần lớn diclometan được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Dầu được gia nhiệt nguyên chất ở 100°C trong 18h – chất rắn được tạo thành. Diclometan (3mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện đồng nhất. Phần rắn được phân lập bằng cách lọc và được cho vào môi trường chân không cao trong 30 phút, thu được 7-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,36 (dt, J = 22,9, 8,1 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 5H), 1,19 – 1,11 (m, 2H), 1,07 – 0,97 (m, 2H).

Bước 4: Azidometyl pivalat (15,2 uL, 0,0995mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 7-(2-((1-etylnylxyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (35,6 mg, 0,0905mmol) Đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (3,45 mg, 0,00181mmol) trong metanol (2mL) và dimetylformamit (1mL). Sau 30 phút, natri hydroxit (1N, 136 uL, 0,136mmol) được bổ sung. Sau 15 phút, phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric (1N, 136 uL, 0,00181mmol). Các chất dễ bay hơi được loại ra trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn được hoà tan trong N,N-dimetylformamit. Dung dịch được lọc qua bơm tiêm và được tiến hành HPLC điều chế (eluant: 0,1% axit trifloaxetic trong nước / 0,1% axit trifloaxetic trong axetonitril). Phần đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được đông khô để thu được 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-

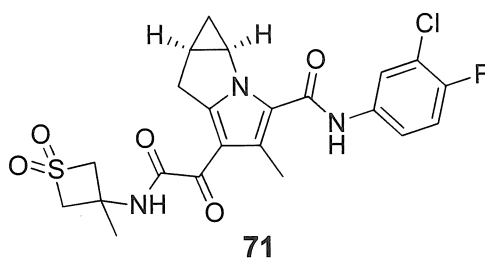
yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 6,89 (td, J = 8,5, 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,20 (t, J = 3,2 Hz, 2H).

[0012] Ví dụ 70. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (70)



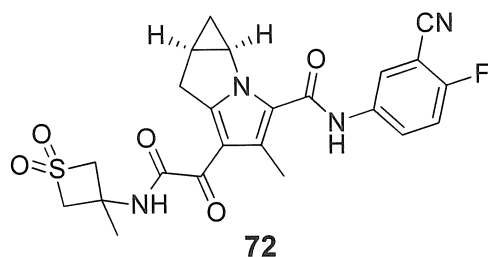
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 4-floanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 71. (1aR,6aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-5-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



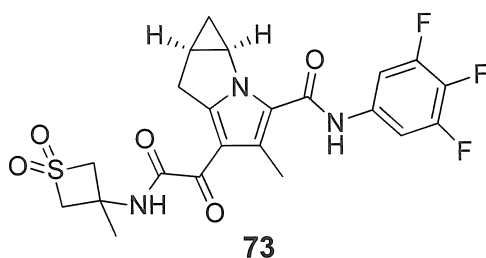
(1aR,6aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-4-metyl-5-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (71) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng 3-amino-3-metylthietan 1,1-dioxit thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Ví dụ 72. (1aR,6aR)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-metyl-5-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



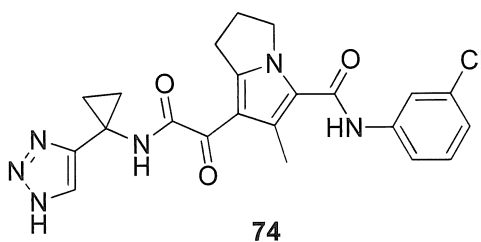
(1aR,6aR)-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-4-methyl-5-(2-((3-methyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoacetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid (72) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua và 5-amino-2-flobenzonitril thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 73. (1aR,6aR)-4-metyl-5-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid



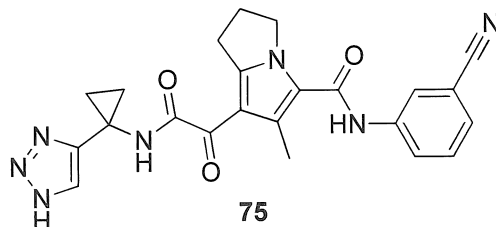
(1aR,6aR)-4-metyl-5-(2-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid (73) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng 1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropan-1-amin hydro bromua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua và 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

[0013] **Ví dụ 74.** 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3-clophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carboxamid



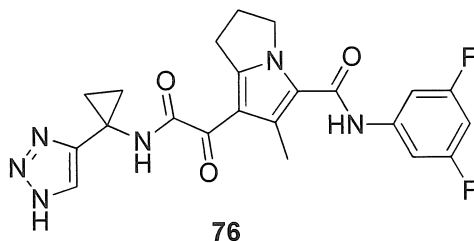
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 26 sử dụng 3-cloanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 75. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyanophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



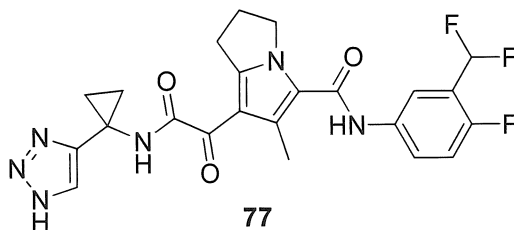
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyanophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3-xynoanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 76. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,5-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



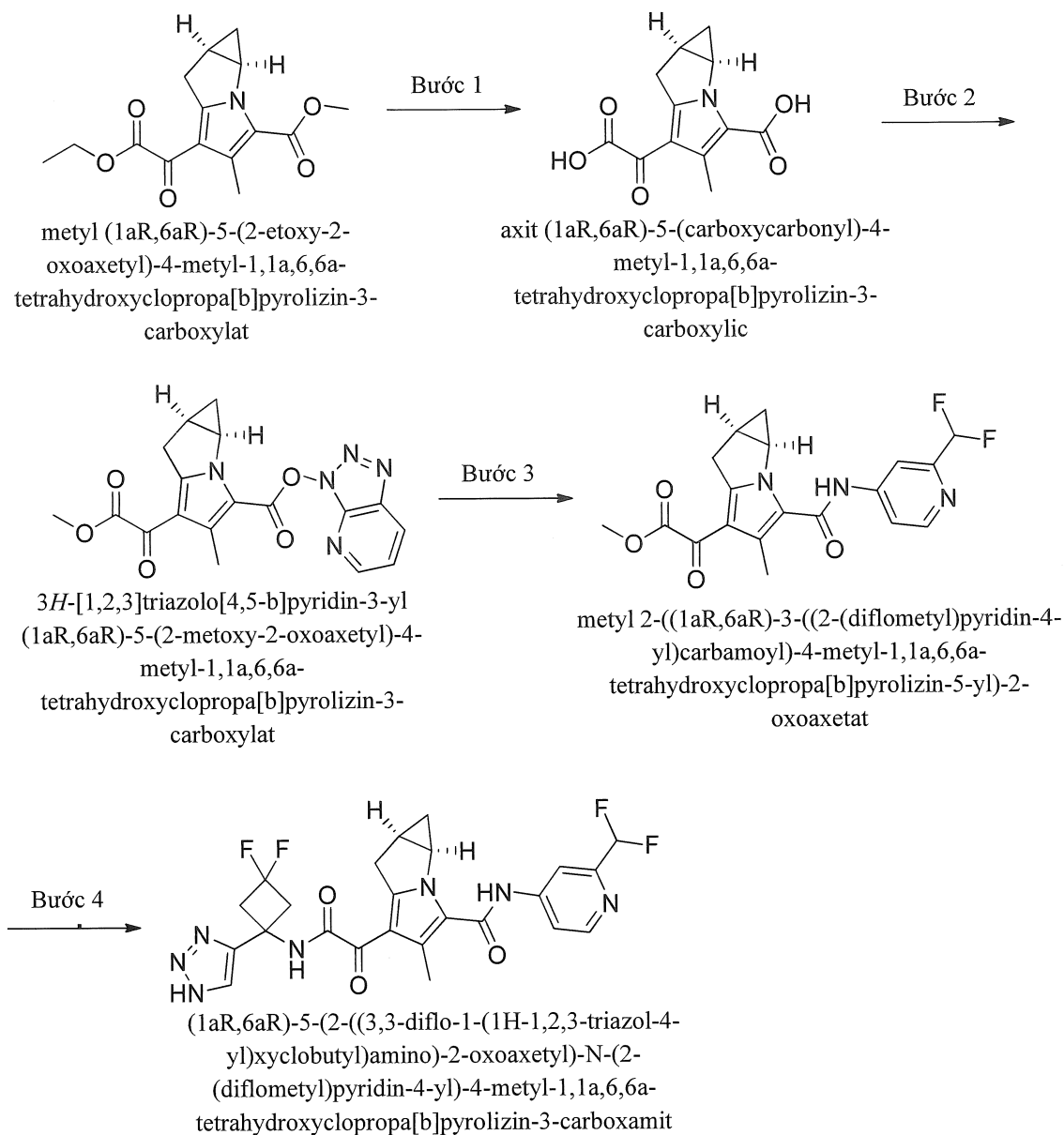
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,5-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3,5-difloanilin thay cho 3-floanilin.

[0014] Ví dụ 77. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3-(diflometyl)-4-floanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 78. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxylopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



78

Bước 1 Dung dịch chứa metyl (1aR,6aR)-5-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxylopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (2730 mg, 9,372mmol) được khuấy trong tetrahydrofuran (20mL), metanol (20mL), và lithi hydroxit 1N (28mL) và dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 8 h. Sau hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ hầu hết

dung môi hữu cơ, dung dịch cạn được pha loãng bằng nước (~30mL) và được rửa bằng diethyl ete (x 1), được axit hóa bằng axit clohydric 1N (~28mL), và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (x 1). Phân đoạn nước được bão hòa bằng NaCl và được chiết bằng etyl axetat (x 1). Sau khi các phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối (x 1), hai phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và được làm khô cô trong chân không qua đêm để tạo ra axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylic.

LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{12}H_{12}NO_5$: 250,1; theo thực tế: 249,9.

[0015] Bước 2 Axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylic (201,3 mg, 0,808mmol) và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (839,7 mg, 2,209mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) và metanol (0,4mL) tiếp đó là N,N-diisopropyletylamin (0,98mL, 5,626mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (~40mL) và được rửa bằng dung dịch LiCl 5% (x 2). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lắng cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-metoxi-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat: 1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 4,47 (ddt, J = 7,8, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (dd, J = 18,8, 6,9 Hz, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,20 (dt, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 0,51 (ddd, J = 6,7, 5,1, 2,1 Hz, 1H). **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán đối với $C_{18}H_{16}N_5O_5$: 382,1; theo thực tế: 381,8.

Bước 3 Dung dịch chứa 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-metoxi-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (51,3 mg, 0,135mmol) và 2-(diflometyl)pyridin-4-amin (63,1 mg, 0,438mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,07mL, 0,601mmol) và hỗn hợp thu được được cô thành dầu. Dầu thu được được gia nhiệt ở 100°C bề trong 21,5 h. Hắc ín được hòa tan trong diclometan và nguyên liệu hòa tan được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa

giải 0-100% etyl axetat trong hexan tiếp đó là sắc ký cột silicagel khác, rửa giải 0-7% metanol trong diclometan để tạo ra metyl 2-((1aR,6aR)-3-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetat:

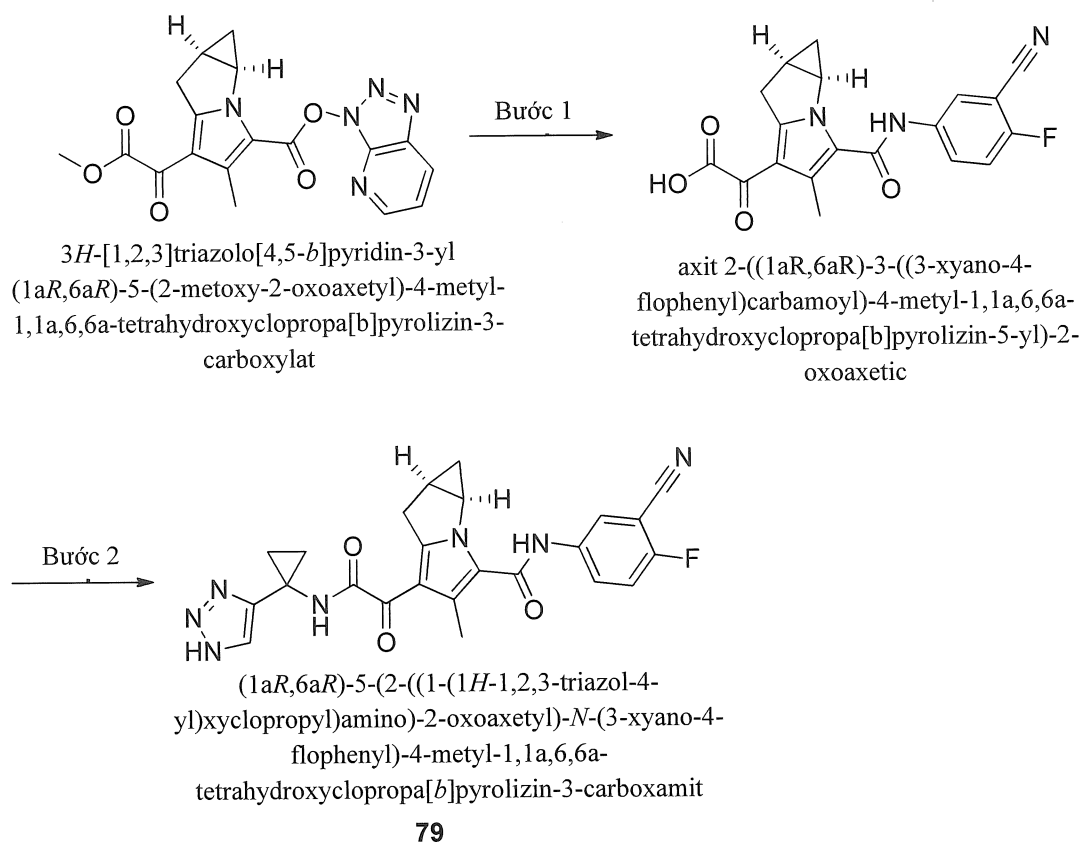
^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 55,4$ Hz, 1H), 4,49 (tt, $J = 6,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 18,3, 6,8$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,18 (dt, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 0,40 (qd, $J = 6,1, 4,9, 2,3$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -116,61 (d, $J = 55,7$ Hz). **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$: 390,1; theo thực tế: 390,1.

Bước 4 Dung dịch chứa metyl 2-((1aR,6aR)-3-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetat (18,1 mg, 46,49 μmol) trong tetrahydrofuran (0,3mL), metanol (0,3mL) và nước (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi lithi hydroxit 1N (0,1mL) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng axit clohydric 1N, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (x 2). Các phần chiết gom lại được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và được làm khô cô trong chân không để tạo ra thô axit 2-((1aR,6aR)-3-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetic. **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$: 376,1; theo thực tế: 376,1.

Dung dịch chứa 2-((1aR,6aR)-3-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxit axetic, 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutan-1-amin thô (12,1 mg, 69,48 μmol), và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (46,80 mg, 123,1 μmol) trong N,N-dimetylformamit (1mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,06mL, 344,5 μmol) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (30mL), được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua (x 2), dung dịch nước natri bicarbonat (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lắng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) rửa giải 10-90% axetonitril (0,1% TFA) trong nước (0,1% TFA) để tạo ra

(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit.

Ví dụ 79. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



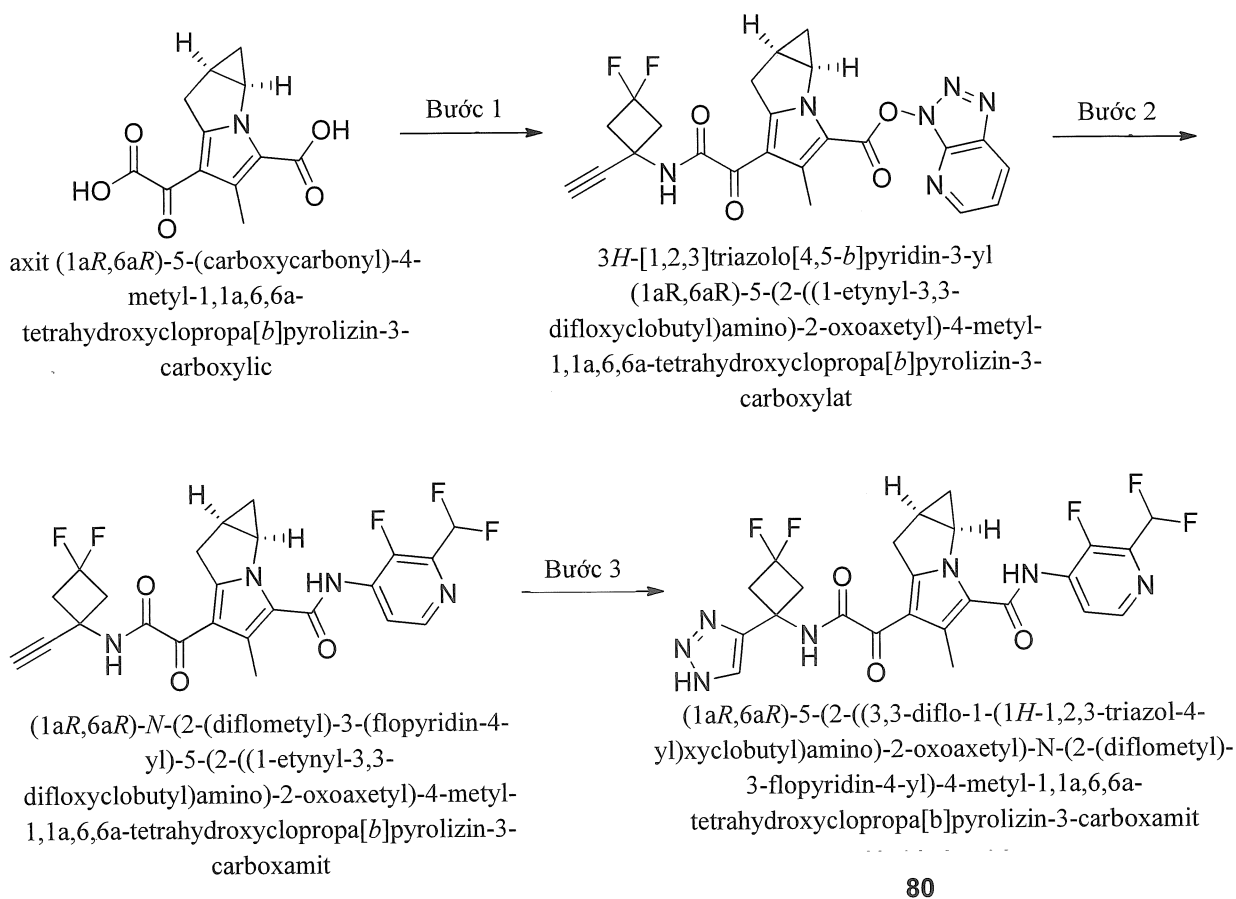
Bước 1 Dung dịch chứa 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-metoxy-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat (138,7 mg, 0,364mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (153,8 mg, 1,130mmol) trong diclometan (2mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,17mL, 1,460mmol) và hỗn hợp thu được được cô thành dầu. Dầu thu được được gia nhiệt ở 70°C bể trong 20 h. Sau khi phân lãg cặn được hoà tan trong N,N-dimetylformamit, sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) rửa giải 10-90% axetonitril (0,1% TFA) trong nước (0,1% TFA) để thu được metyl 2-((1aR,6aR)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetat: ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz,

1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 18,2, 6,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,11 (dt, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Axetonitril-d₃) δ -115,79 - -115,91 (m). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₀H₁₇N₃O₄: 382,1; theo thực tế: 382,1.

Bước 2 Dung dịch chứa metyl 2-((1aR,6aR)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetat (105,9 mg, 277,7 umol) trong tetrahydrofuran (5mL), metanol (5mL) và nước (4mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi lithi hydroxit 1N (0,56mL) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng axit clohydric 1N, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (x 3). Các phân chiết gom lại được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và được làm khô cô trong chân không để tạo ra thô axit 2-((1aR,6aR)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₉H₁₅FN₃O₄: 368,1; theo thực tế: 368,1.

Dung dịch chứa 2-((1aR,6aR)-3-((3-xyano-4-flophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxit axetic (18,02 mg, 49,06 umol), 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin (7,49 mg, 60,33 umol), và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat thô (42,57 mg, 111,97 umol) trong N,N-dimetylformamit (1mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường khi N,N-diisopropyletylamin (0,07mL, 401,9 umol) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (30mL), được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua (x 2), dung dịch nước natri bicacbonat (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng cạn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) rửa giải 10-90% axetonitrle (0,1% TFA) trong nước (0,1% TFA) để tạo ra (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit.

[0016] Ví dụ 80. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-4-metyl-

1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamit (80)

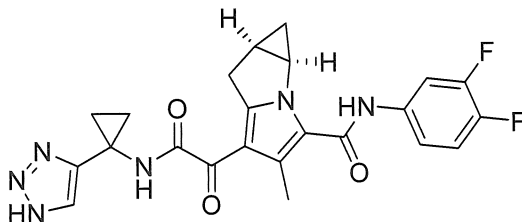
BƯỚC 1 Dung dịch chứa benzyl (1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)carbamit (291,4 mg, 1,099mmol) và anisol (0,36mL, 3,312mmol) trong diclometan (4mL) được khuấy trong bể 0°C khi axit triflometanesulfonic (0,2mL, 2,260mmol) được bổ sung. Sau 2 phút, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2,25 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (~40mL) và được rửa bằng hỗn hợp chứa ete và hexan (1:3, 40mL x 1). Phân đoạn nước thu được được cô sử dụng máy cô quay chân không và phần lắng cặn được làm bay hơi đồng thời bằng toluen (x 2), được làm khô bằng cách cô trong chân không qua đêm, để thu được hỗn hợp 1:2 chứa 1-etylnyl-3,3-difloxylobutan-1-amin và axit triflometanesulfonic.

Hỗn hợp thu được nêu trên, 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit (844,3 mg, 2,221mmol), và axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxycyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxylic (230 mg, 0,923mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5mL) và được khuấy ở 0°C khi N,N-diisopropyletylamin (1,6mL, 9,185mmol) được bổ sung. Sau 1 h ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50mL), được rửa bằng 10% aq. xitric axit (x 2), dung dịch nước natri bicacbonat (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn

nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel rửa giải 0-90% etyl axetat trong hexan để tạo ra 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat: ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,76 (dd, $J = 4,5, 1,4$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 4,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 19,3, 6,9$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 3,20 (h, $J = 13,5, 12,9$ Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,14 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,17 (dt, $J = 8,6, 6,1$ Hz, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -88,08 - -89,18 (m, 1F), -91,67 (dp, $J = 200,1, 11,6$ Hz, 1F). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$: 481,1; theo thực tế: 480,9.

Bước 2-3 (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit được tổng hợp từ 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl (1aR,6aR)-5-(2-((1-etylnyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylat theo cách tương tự như Ví dụ 56 sử dụng 2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-amin thay cho 2-(diflometyl)pyridin-4-amin.

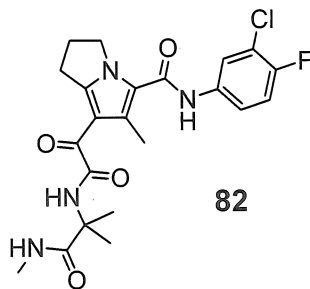
Ví dụ 81 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



81

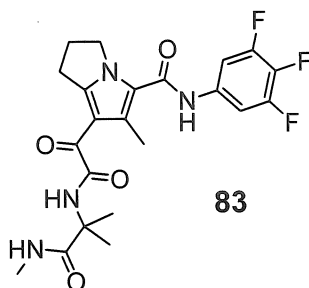
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (81) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 79 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril.

Ví dụ 82. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((2-metyl-1-(metylamin)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (82)



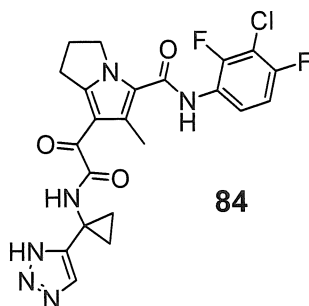
N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((2-metyl-1-(metylamin)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (82) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng 2-amino-N,2-dimetylpropanamit hydroclorua thay cho R-trifloisopropylamin.

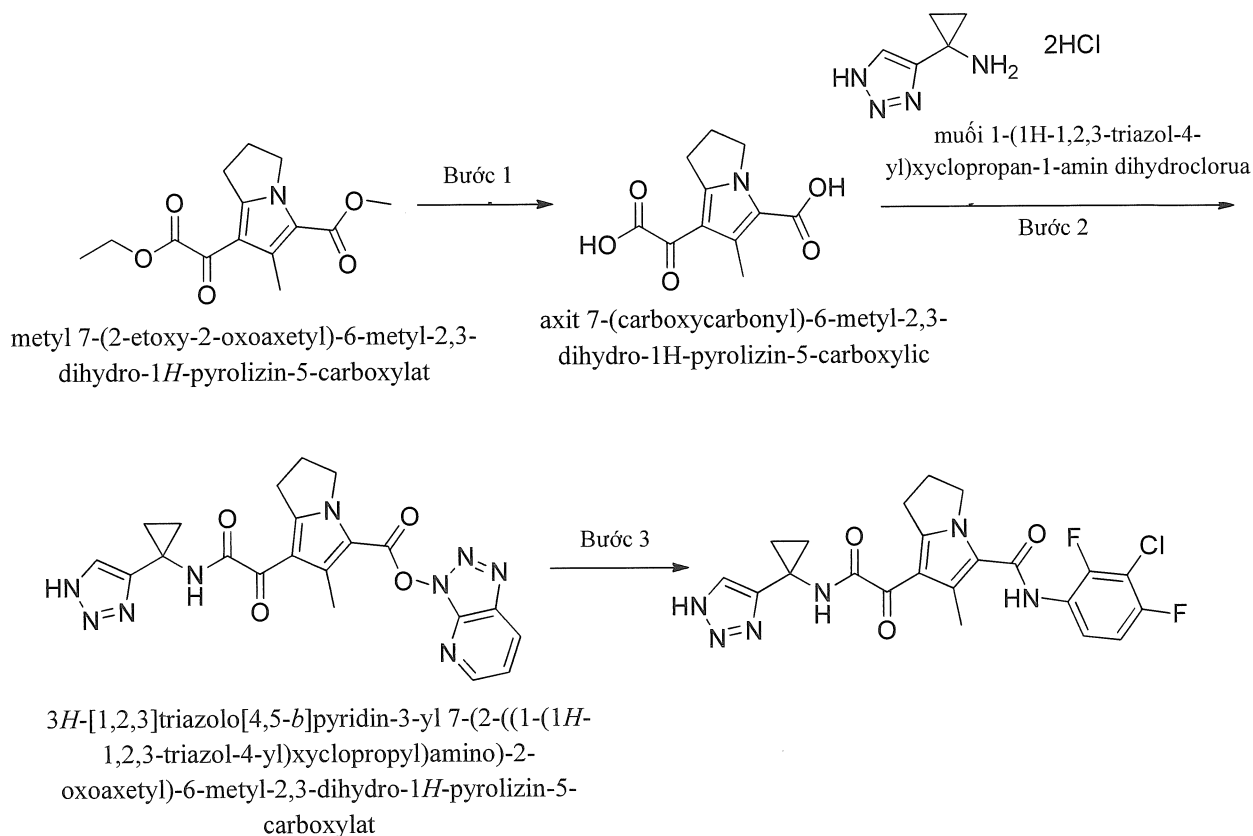
Ví dụ 83. 6-metyl-7-(2-((2-metyl-1-(metylamin)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



6-metyl-7-(2-((2-metyl-1-(metylamin)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (83) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 82 sử dụng 3,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 84. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit





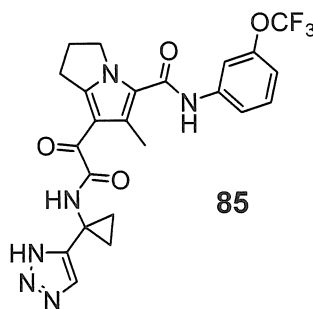
Bước 1. Dung dịch chứa metyl 7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat (3,10 g, 11,1mmol) trong metanol (24mL) được bổ sung lithi hydroxit 1M (33,3mL). Sau hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong 3 h, dung dịch này được cô để loại bỏ dung môi hữu cơ, và dung dịch nước còn lại được pha loãng bằng nước, được axit hóa, và sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ để tạo ra axit 7-(carboxycarbonyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylic.

Bước 2. Dung dịch chứa axit 7-(carboxycarbonyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylic (107 mg, 0,45mmol), N,N-diisopropyletylamin (58 mg, 0,45mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (360 mg, 0,95mmol) trong diclometan (2mL) được khuấy khi 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin dihydroclorua (89 mg, 0,459mmol) được bổ sung khi dung dịch trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) được bổ sung. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng với piperidin (0,2mL) được pha loãng bằng etyl axetat (50mL), được rửa bằng nước amoni clorua bão hòa, natri bicarbonat bão hòa (x 2), và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp

suất thấp để thu được sản phẩm được tiến hành ở dạng thô, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₁H₂₀N₉O₄: 462,16; theo thực tế: 461,9.

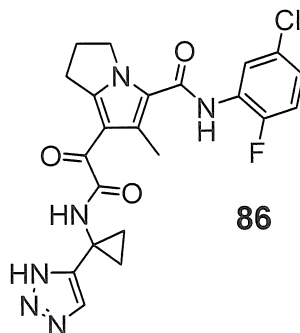
Bước 3. Dung dịch chứa 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxylat (104 mg, 0,23mmol) và 3-clo-2,4-difloanilin (74 mg, 0,45mmol) trong diclometan (3mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,1mL, 0,86mmol) và hỗn hợp thu được được cô thành dầu. Dầu thu được được gia nhiệt ở 80°C bể trong 3 h. Phần lắng cặn được hoà tan trong diclometan và nguyên liệu không hòa tan được lọc bỏ. Sau nồng độ của phần lọc, phần lắng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để tạo ra 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit.

Ví dụ 85. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



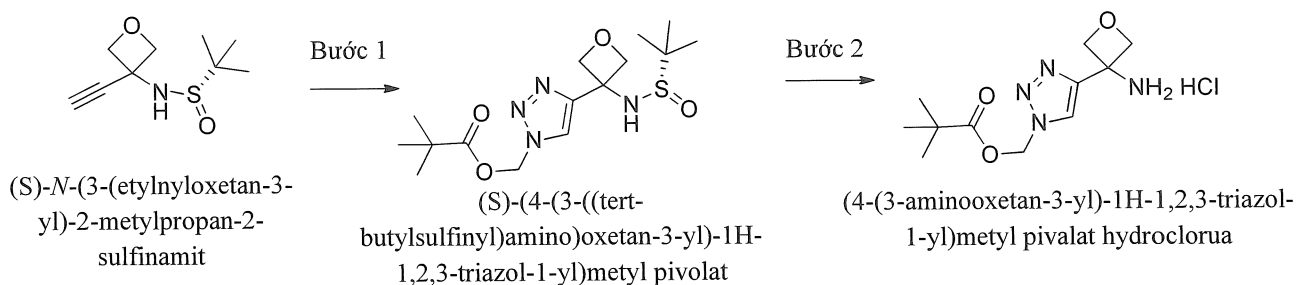
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**85**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 84 sử dụng 3-(triflometoxy)anilin thay cho 3-clo-2,4-difloanilin.

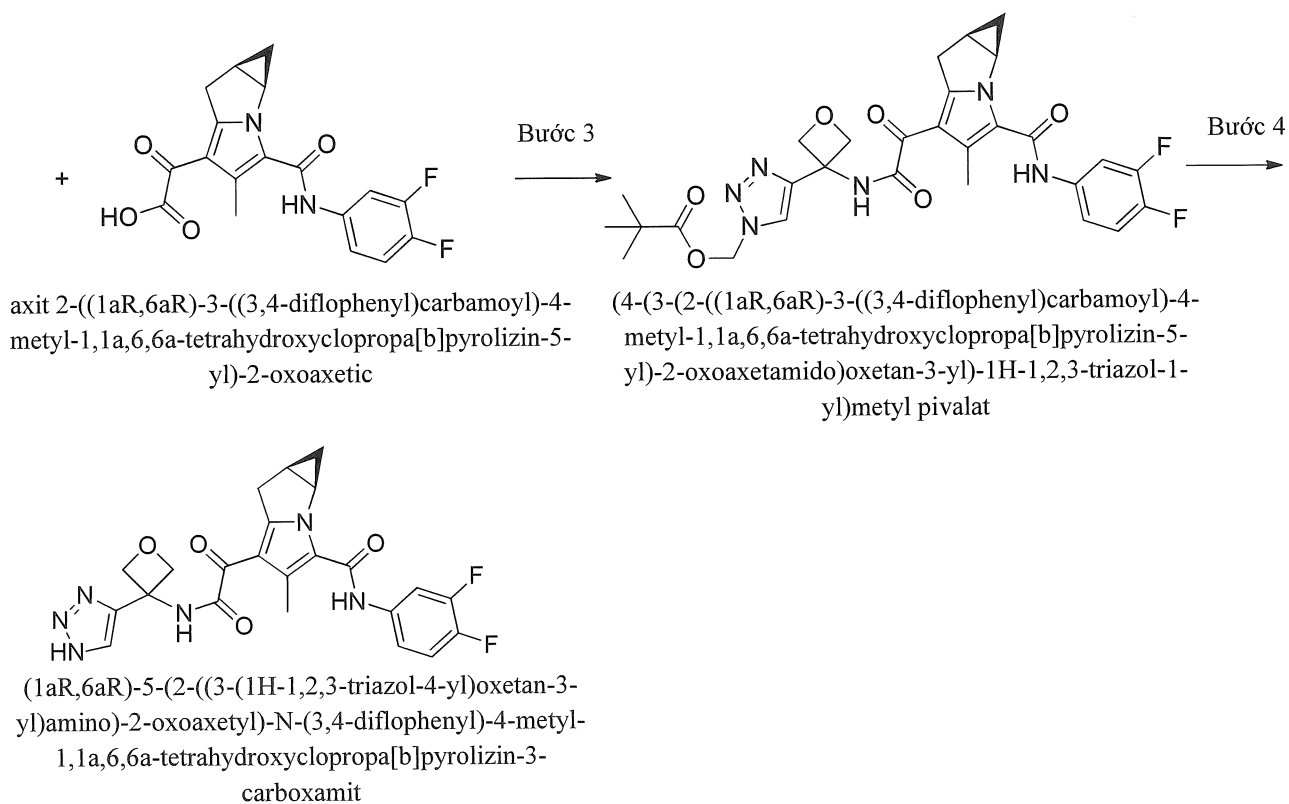
Ví dụ 86. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(5-clo-2-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)cyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(5-chloro-2-fluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**86**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **84** sử dụng 5-chloro-2-fluorophenyl thay cho 3-chloro-2,4-difluorophenyl.

Ví dụ 87 (1aR,6aR)-5-(2-((3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-yl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamid





87

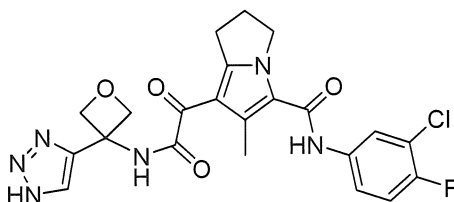
Bước 1 CuTC (15 mg, 0,079mmol) tiếp đó là azidometyl pivalat (122 μ L, 0,795mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(3-etynyloxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (160 mg, 0,795mmol) trong THF (2mL). Sau 1h, dung dịch màu xanh lá được tạo thành. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng CombiFlash (12g, Gold, 20 - 100% EtOAc/Hex) để tạo ra (S)-(4-(3-((tert-butylsulfinyl)amino)oxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl pivalat. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,00 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,15 - 5,06 (m, 2H), 4,97 (dd, J = 14,6, 6,7 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,20 (s, 9H); LCMS-ESI+: calc'd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 359,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$; theo thực tế: 358,93.

Bước 2 Dung dịch chứa (4-(3-((tert-butylsulfinyl)amino)oxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl pivalat (53 mg, 0,148mmol) trong metanol (0,5mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt, xuống thành bình cầu, HCl trong dioxan (4N, 0,22mL, 0,22mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 phút, và sau đó được cô. Etyl ete (1mL) được bổ sung để tạo ra chất rắn màu trắng và hỗn hợp này được cô. Etyl ete (1,5mL) được bổ sung, chất rắn màu trắng thu được được thu gom bằng cách lọc được làm khô trong môi trường có độ chân không cao trong 5 phút, sau đó được sử dụng trong next bước ngay lập tức.

Bước 3 (4-(3-aminooxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl pivalat hydroclorua thô (14 mg, 0,048mmol) được hoà tan trong DMF (0,5mL) và N,N-Diisopropyletylamin (27 μ L, 0,153mmol) được bổ sung, tiếp đó là axit 2-((1aR,6aR)-3-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetic (10 mg, 0,028mmol), sau đó là HATU (16 mg, 0,042mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch lithi clorua 5%, dung dịch natri bicacbonat bão hoà, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, được cô và được tinh chế bằng CombiFlash (4g, Gold, 0-100% EtOAc/Hex) để tạo ra (4-(3-(2-((1aR,6aR)-3-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetamido)oxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl pivalat: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (ddd, $J = 12,7, 7,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,05 (q, $J = 3,3, 2,4$ Hz, 4H), 4,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 18,4, 6,7$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 18,7$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,08 (dt, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 0,24 (td, $J = 5,7, 2,1$ Hz, 1H); **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_6$: 597,2; theo thực tế: 597,2

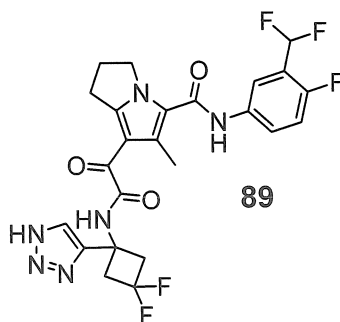
Bước 4 Dung dịch chứa (4-(3-(2-((1aR,6aR)-3-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetamido)oxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl pivalat (9 mg, 0,015mmol) trong metanol (1,5mL) được bổ sung 2M natri hydroxit (17 μ L, 0,034mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ. LCMS showed chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được làm nguội bằng HCl 1N (34 μ L, 0,034mmol), được pha loãng bằng diclometan, được hấp phụ lên silicagel và được tinh chế bằng CombiFlash (4g, Gold, 0-100% (20%MeOH/EtOAc)/Hex) để tạo ra (1aR,6aR)-5-(2-((3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit.

Ví dụ 88 7-(2-((3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



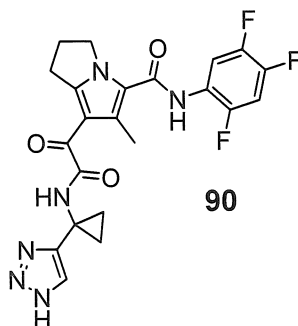
7-(2-((3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**88**) được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 87 ngoại trừ sử dụng axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic thay vì axit 2-((1aR,6aR)-3-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[b]pyrolizin-5-yl)-2-oxoaxetic.

Ví dụ 89. 7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



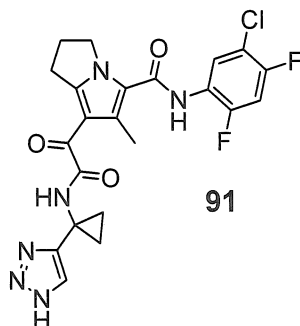
7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**89**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 3-(diflometyl)-4-floanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 90. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(2,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



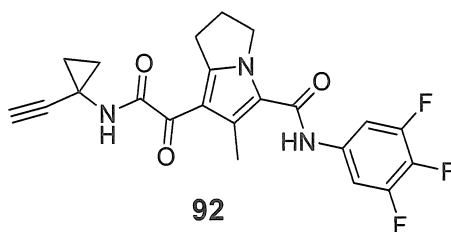
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(2,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**90**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin và 2,4,5-trifloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 91. 7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(5-clo-2,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



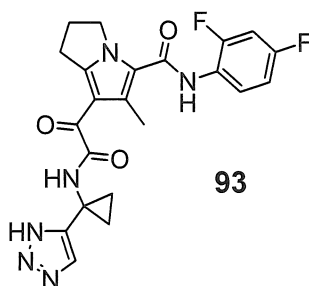
7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(5-clo-2,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**91**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 90 sử dụng 5-clo-2,4-difloanilin thay cho 2,4,5-trifloanilin.

[0017] Ví dụ 92. 7-(2-(((1-etylnylxylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



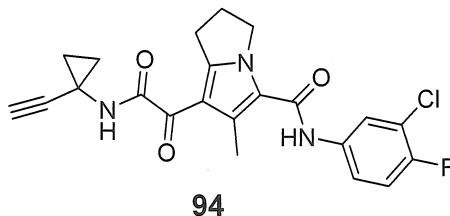
7-(2-(((1-etylnylxylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**92**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 26 Bước 4 sử dụng 1-etylnylxylopropan-1-amin hydroclorua thay cho axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropan-1-amin diclohydric.

Ví dụ 93. 7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**93**)



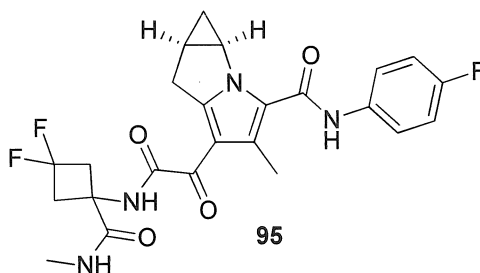
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)cyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**93**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **84** sử dụng 2,4-difloanilin thay cho 3-clo-2,4-difloanilin.

Ví dụ 94. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-etynylxcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



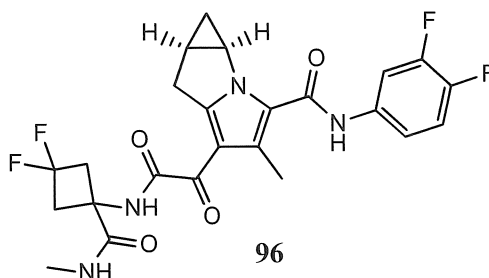
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-etynylxcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**94**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 6 Bước 6 sử dụng 1-etynylxcyclopropan-1-amin hydroclorua thay cho axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)cyclopropan-1-amin diclohydric.

Ví dụ 95. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



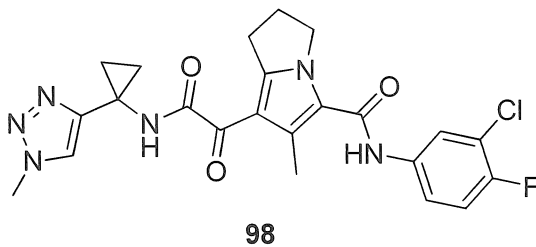
(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (**95**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **5** sử dụng 4-floanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 96. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit



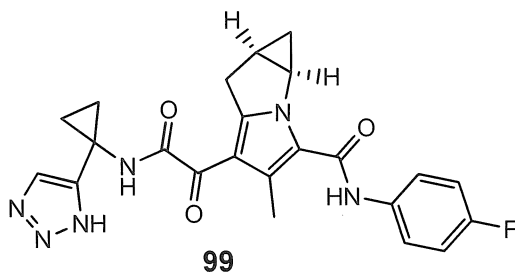
(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-difluoro-1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid (96) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 5 sử dụng 3,4-difluoranilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 98: N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carboxamid.



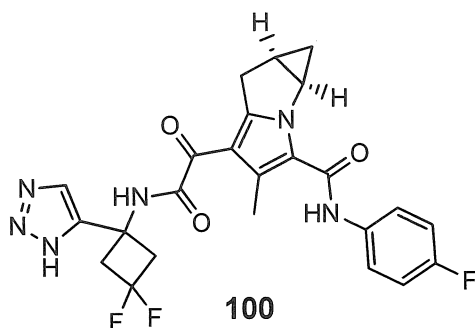
Dung dịch chứa N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1-(1-((trimetylsilyl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)acetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carboxamid (97) (38,0 mg, 0,068mmol) được cho phản ứng với tetra *n*-butylamoni florua (53,5 mg, 0,205mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tiêm trực tiếp vào HPLC điều chế pha đảo (15 – 90% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carboxamid (98).

Ví dụ 99. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-3-carboxamid (99)



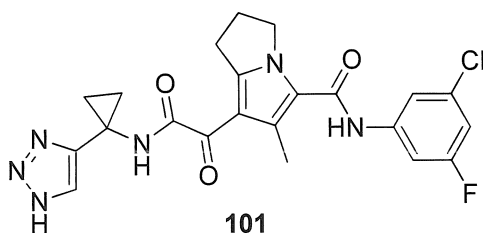
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxylopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (99) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 41 sử dụng 1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xylopropan-1-amin thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylobutan-1-amin và 4-floanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril.

[0018] Ví dụ 100. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxylopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (100)



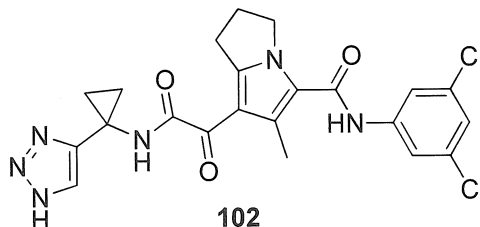
(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)xylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(4-flophenyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydroxylopropa[b]pyrolizin-3-carboxamit (100) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 41 sử dụng 4-floanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril

Ví dụ 101. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-5-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



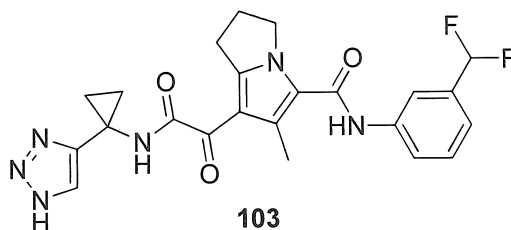
7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-5-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3-clo-5-floanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 102. 7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,5-diclophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



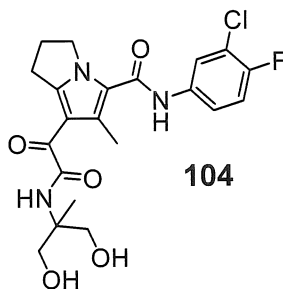
7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,5-diclophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3,5-dicloanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 103. 7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)phenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



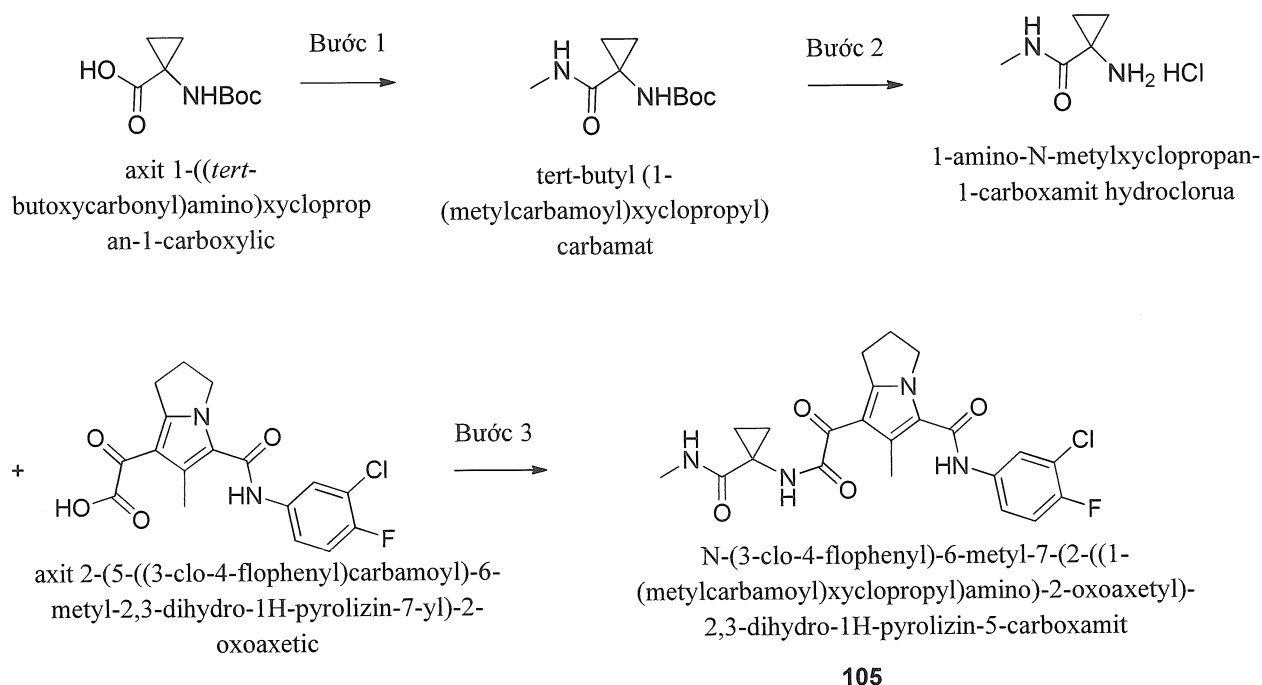
7-(2-(((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)phenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3-(diflometyl)anilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 104. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1,3-dihydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1,3-dihydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**104**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 2-amino-2-metylpropan-1,3-diol thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

Ví dụ 105. N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(metylcarbamoyl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



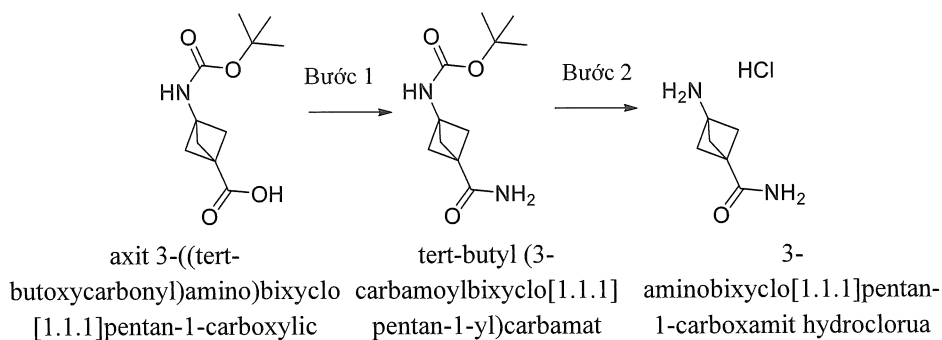
[0019] Bước 1 Dung dịch chứa axit 1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)xyclopropan-1-carboxylic (1,0 g, 4,97mmol), Metylamin hydroclorua (0,503 g, 7,45mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,46mL, 19,9mmol) trong axetonitril (50mL) được bổ sung HATU (2,83 g, 7,45mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, được cô, được tinh chế bằng CombiFlash để tạo ra tert-butyl (1-(metylcarbamoyl)xyclopropyl)carbamate. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 2,82 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 2H).

Bước 2 Dung dịch chứa tert-butyl (1-(metylcarbamoyl)xyclopropyl)carbamate (94 mg, 0,44mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được bổ sung 4N hydro clorua trong 1,4-dioxan (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng bị vẩn đục sau 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó được bảo quản trong tủ lạnh qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn

màu trắng được làm khô trong điều kiện chân không và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[0020] Bước 3 Dung dịch chứa axit 2-(5-((3-clo-4-flophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (50 mg, 0,137mmol), 1-amino-N-metylxcyclopropan-1-carboxamit hydroclorua (25 mg, 0,164mmol), và diisopropyletylamin (96 μ L, 0,55mmol) được bổ sung HATU (78 mg, 0,206mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng HCl 1N, nước, natri bicarbonat bão hoà, dung dịch lithi clorua 5%, nước muối và được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô. Phần cặn thu được được hoà tan trong DMF, được lọc qua thiết bị lọc tiêm và được tinh chế bằng Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) và đông khô nhanh để tạo ra N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((1-(metylcarbamoyl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit.

3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit hydroclorua

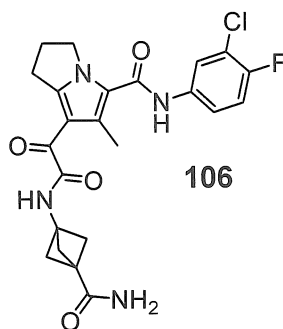


Bước 1. Isobutyl Cloroformat (539 μ L, 4,16mmol) được bổ sung qua bơm tiêm vào hỗn hợp đã được khuấy chứa *N,N*-diisopropyletylamin (773 μ L, 4,44mmol) và axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (630 mg, 2,77mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 60 phút, hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch amoniac (0,4 M trong tetrahydrofuran, 20,8mL, 8,32mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (773 μ L, 4,44mmol) được bổ sung vào lần lượt qua bơm tiêm. Sau 15 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau 80 phút, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel (0 đến 15% metanol trong diclometan) để tạo ra tert-butyl (3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamate.

Bước 2. Axit trifloaxetic (10mL) được bổ sung qua bơm tiêm vào dung dịch đã khuấy

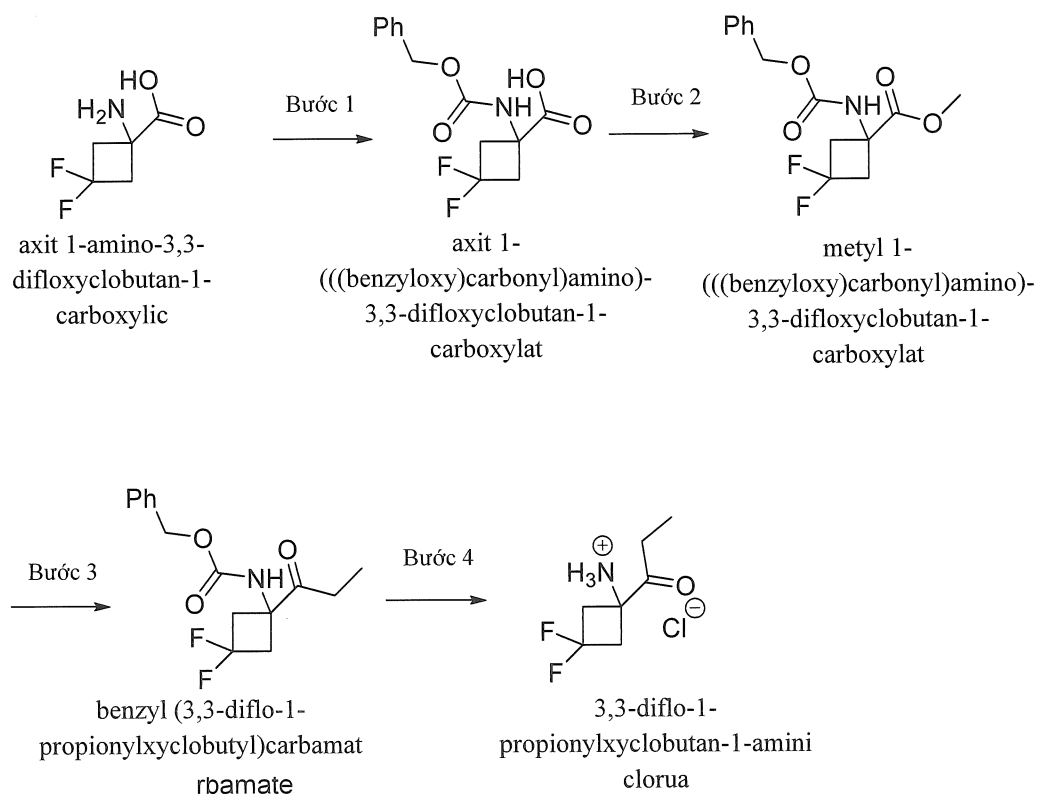
chứa tert-butyl (3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamate (1,06 g, 4,67mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 2 h, hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất thấp, và phần lỏng còn được làm khô bằng cách cô trong điều kiện áp suất thấp từ hỗn hợp chứa 2-propanol và toluen (thể tích 1:1, $2 \times 15\text{mL}$). Phần lỏng còn được làm khô bằng cách cô trong điều kiện áp suất thấp từ dung dịch hydro clorua (5,0 M trong 2-propanol, $2 \times 5\text{mL}$). Phần lỏng còn được làm khô bằng cách cô trong điều kiện áp suất thấp từ hỗn hợp chứa 2-propanol và toluen (thể tích 1:1, 15mL) để tạo ra 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit hydroclorua.

Ví dụ 106. 7-(2-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**106**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

3,3-diflo-1-propionylxyclobutan-1-amini clorua



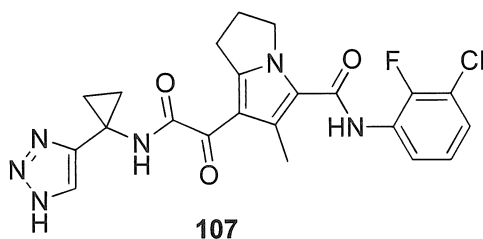
Bước 1-2. Benzyl (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) cacbonat (3,30 g, 13,2mmol) được bổ sung ở dạng chất rắn vào hỗn hợp đã được khuấy chứa axit 1-amino-3,3-difloxylobutan-1-carboxylic (2,00 g, 13,2mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (4,61mL, 26,5mmol) trong axetonitril (40mL) và nước (20mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 17 h, dietyl ete (500mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước hydro clorua (0,25 M, 2 × 300mL) và nước (500mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn được hoà tan trong toluen (90mL) và metanol (27mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Diazometyltrimetylsilan dung dịch (2,0 M trong dietyl ete, 7,94mL, 16mmol) được bổ sung qua bơm tiêm trong 5 phút. Sau 20 phút, axit axetic được bổ sung từng giọt qua bơm tiêm cho tới khi ngừng thoát khí và màu vàng được tiêu tán từ hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (0 đến 20% etyl axetat trong hexan) để tạo ra metyl 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,3-difloxylobutan-1-carboxylat.

Bước 3. Dung dịch etylmagie bromua (1,0 M trong tetrahydrofuran, 10,0mL, 10mmol) được bổ sung trong 5 phút qua bơm tiêm vào hỗn hợp đã được khuấy chứa metyl 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,3-difloxylobutan-1-carboxylat (1,00 g, 3,34mmol) và tetraisopropoxytitan (989 μ L, 3,34mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) ở -65°C , và

phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường trong 18 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20mL) và dietyl ete (125mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước hydro clorua (0,5 M, 50mL), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (50mL), và nước muối (25mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel (0 đến 20% etyl axetat trong hexan) để tạo ra benzyl (3,3-diflo-1-propionylxyclobutyl)carbammat.

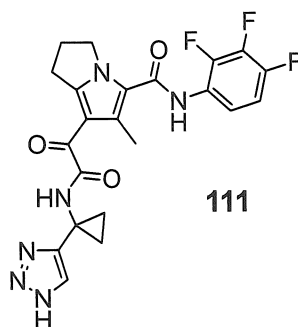
Bước 4. Hỗn hợp không đồng nhất benzyl (3,3-diflo-1-propionylxyclobutyl)carbammat (291 mg, 0,979mmol) và paladi trên cacbon hoạt hóa (10% khối lượng/khối lượng, 100 mg, 98 μ mol) trong etanol (10mL) ở nhiệt độ môi trường được đặt trong 1 at (100 kPa) khí hydro và được khuấy mạnh. Sau 110 phút, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (80mL). Dung dịch hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan, 0,30mL) được bổ sung qua bơm tiêm vào phần lọc, và hỗn hợp thu được được xoay mạnh trong 1 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra 3,3-diflo-1-propionylxyclobutan-1-amini clorua.

[0021] Ví dụ 107. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-2-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



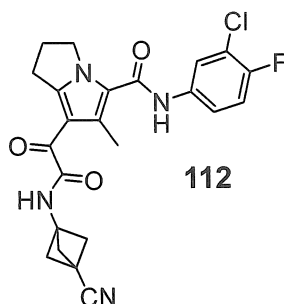
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-2-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3-clo-2-floanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 111. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(2,3,4-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (111)



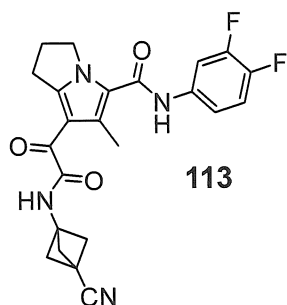
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xylopropyl)amino)-2-oxoacetyl)-6-methyl-N-(2,3,4-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**111**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 90 sử dụng 2,3,4-trifluorophenyl thay cho 2,4,5-trifluorophenyl.

Ví dụ 112. N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-((3-cyano-1,1,1-bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoacetyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid



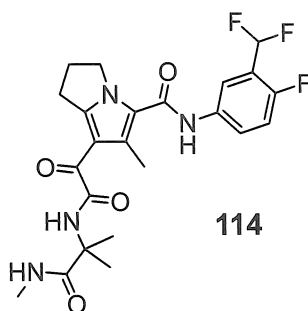
Trifluoaxetic anhydrit (28,6 μ L, 0,206mmol) được bổ sung qua bơm tiêm vào hỗn hợp đã được khuấy chứa 7-(2-((3-carbamoylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (32 mg, 0,069mmol) và 2,6-lutidin (63,8 μ L, 0,548mmol) trong tetrahydrofuran (1,5mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 10 phút, nước (0,5mL) được bổ sung, và hỗn hợp hai pha thu được được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifluoaxetic 0,1%) để tạo ra N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-((3-cyano-1,1,1-bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoacetyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**112**).

Ví dụ 113. 7-(2-((3-cyano-1,1,1-bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4-difluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid



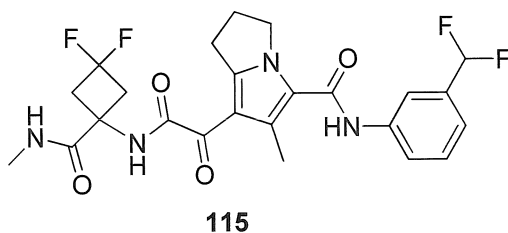
7-(2-((3-Xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**113**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **112** sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 114. N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((2-metyl-1-(metyl-amino)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**114**)



N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((2-metyl-1-(metyl-amino)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**114**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **82** sử dụng 3-(diflometyl)-4-floanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

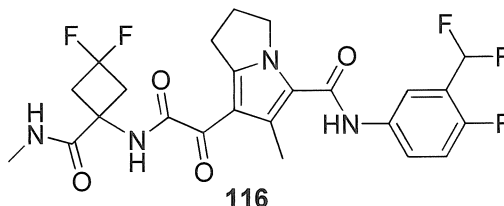
Ví dụ 115. 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamo-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)phenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamo-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)phenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **69 bước 2** sử dụng 1-amino-3,3-diflo-N-metyl-xyclobutan-1-

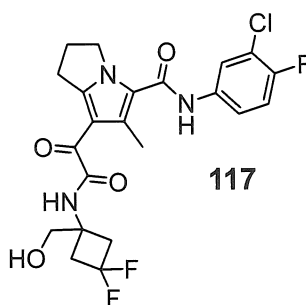
carboxamit hydroclorua thay cho 1-etynylxyclopropan-1-amin 2,2,2-trifloaxetat và ở bước 3 sử dụng 3-(diflometyl)anilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 116. 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



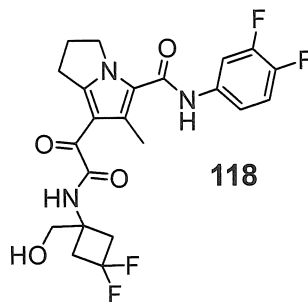
7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 bước 2 sử dụng 1-amino-3,3-diflo-N-metyl-xyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho 1-etynylxyclopropan-1-amin 2,2,2-trifloaxetat và ở bước 3 sử dụng 3-(diflometyl)-4-floanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 117. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



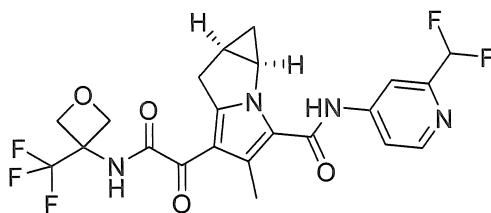
N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**117**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng (1-amino-3,3-diflo-xyclobutyl)metanol hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

Ví dụ 118. 7-(2-((3,3-diflo-1-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((3,3-difluoro-1-(hydroxymethyl)cyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3,4-difluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**118**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **29** sử dụng 3,4-difluoranilin thay cho 3-clo-4-floanilin và sử dụng (1-amino-3,3-difloxyclobutyl)metanol hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)cyclobutan-1-amin hydroclorua.

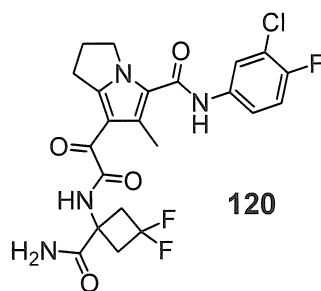
Ví dụ 119. (1aR,6aR)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamid



119

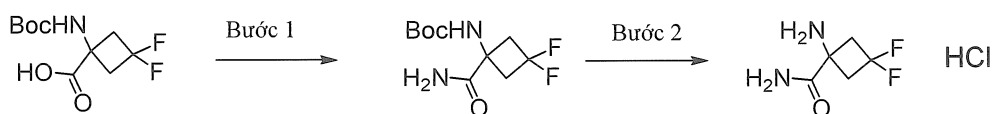
(1aR,6aR)-N-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-4-metyl-5-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxamid (**119**) được tổng hợp từ axit (1aR,6aR)-5-(carboxycarbonyl)-4-metyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[b]pyrolizin-3-carboxylic theo cách tương tự như Ví dụ **80**, bước 1 và 2 sử dụng 3-(triflometyl)oxetan-3-amin hydroclorua và 2-(diflometyl)pyridin-4-amin lần lượt thay cho 1-etynyl-3,3-difloxyclobutan-1-amin và 2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-amin.

Ví dụ 120. 7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoacetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamid (**120**)



7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxycyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**120**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 3 sử dụng 1-amino-3,3-difloxycyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho 3,3-diflo-(1-metylaminocarbonyl)-1-xyclobutanamin hydroclorua.

Tổng hợp 1-amino-3,3-difloxycyclobutan-1-carboxamit hydroclorua.

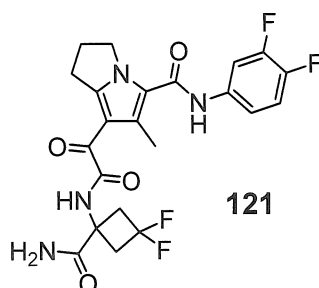


Bước 1. Dung dịch 0°C chứa axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-difloxycyclobutan-1-carboxylic (522 mg, 2,1mmol), amoni clorua (620 mg, 11,6mmol), và trietylamin (2,3mL, 16,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (6mL) được bổ sung 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (1,19 g, 3,12mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 5 h, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete, được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, 5% dung dịch nước lithi clorua, và nước muối. Sau đó, pha ete được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được tert-butyl (1-carbamoyl-3,3-difloxycyclobutyl)carbamit được dùng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tert-butyl (1-carbamoyl-3,3-difloxycyclobutyl)carbamit (348 mg, 1,39mmol) được hoà tan trong dung dịch 4M chứa hydro clorua trong dioxan (6mL, 24mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp, làm sôi đẳng phí hai lần bằng toluen, và nguyên liệu thu được được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho 1-amino-3,3-difloxycyclobutan-1-carboxamit hydroclorua: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 3H), 7,90 (s, 2H), 3,28 (td, J = 13,0, 7,2 Hz, 2H), 3,05 (q, J = 14,2 Hz, 2H).

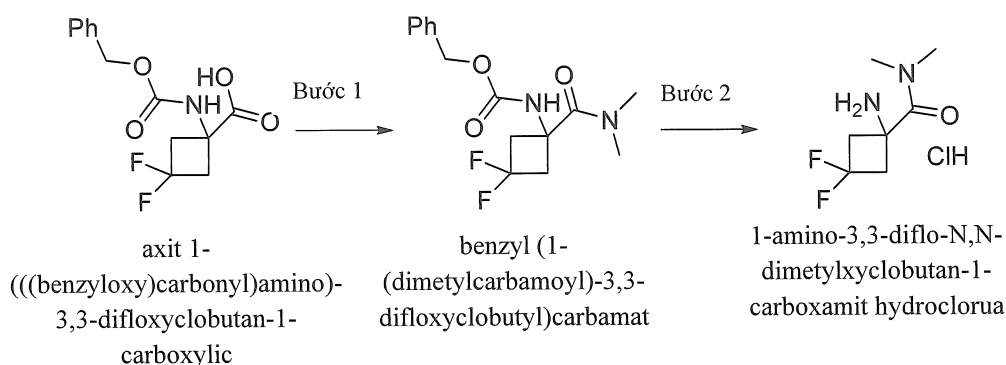
Ví dụ 121. 7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxycyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-

diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (121)



7-(2-(((1-carbamoyl-3,3-difloxybutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**121**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 120 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

1-amino-3,3-diflo-N,N-dimetylxcyclobutan-1-carboxamit hydroclorua

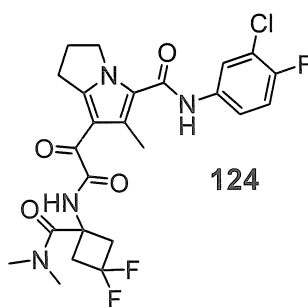


Bước 1. 1-((dimetylamin)(dimetylaminio)metyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat(V) (1,33 g, 3,51mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy chứa axit 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,3-difloxybutan-1-carboxylic (1,00 g, 3,51mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (2,44mL, 14,0mmol), *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (43 mg, 0,035mmol), và dimetylamin hydroclorua (715 mg, 8,76mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 90 phút, dietyl ete (250mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước hydro clorua (0,2 M, 2 × 200mL), hỗn hợp chứa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước (1:4 v:v, 200mL), và nước (200mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra benzyl (1-(dimetylcarbamoyl)-3,3-difloxybutyl)carbamate.

Bước 2. Hỗn hợp không đồng nhất chứa benzyl (1-(dimetylcarbamoyl)-3,3-difloxybutyl)carbamate (645 mg, 2,07mmol) và paladi trên cacbon hoạt hóa (10% khối lượng/khối lượng, 220 mg, 0,207 μmol) trong etanol (10mL) và etyl axetat (5,0mL) ở

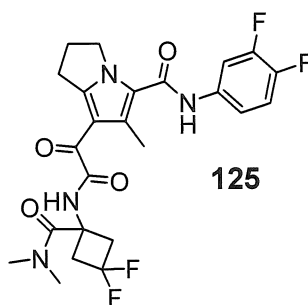
nhệt độ môi trường được đặt trong 1 at (100 kPa) khí hydro và được khuấy mạnh. Sau 3,5 h, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (80mL). Dung dịch hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan, 2,0mL) được bổ sung qua bơm tiêm vào phần lọc, và hỗn hợp thu được được xoay mạnh trong 1 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra 1-amino-3,3-diflo-N,N-dimetylxyclobutan-1-carboxamit hydroclorua.

Ví dụ 124. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-(dimethylcarbamoyl)-3,3-difloxy-cyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-(dimethylcarbamoyl)-3,3-difloxy-cyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**124**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 1-amino-3,3-diflo-N,N-dimetylxyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

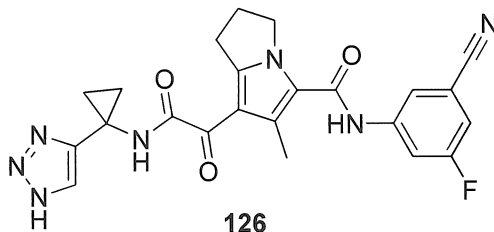
Ví dụ 125. N-(3,4-diflophenyl)-7-(2-((1-(dimethylcarbamoyl)-3,3-difloxy-cyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



N-(3,4-diflophenyl)-7-(2-((1-(dimethylcarbamoyl)-3,3-difloxy-cyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**125**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin và sử dụng

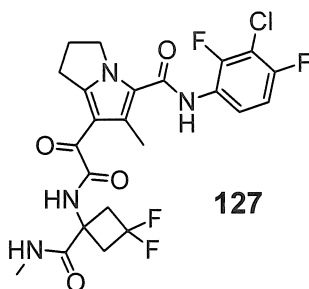
1-amino-3,3-diflo-N,N-dimetylxcyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclobutan-1-amin hydroclorua.

Ví dụ 126. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyano-5-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



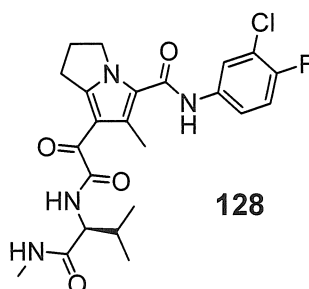
7-(2-((1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclopropyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-xyano-5-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 sử dụng 3-flo-5-xyanoanilin thay cho 3-floanilin.

Ví dụ 127. N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (127)



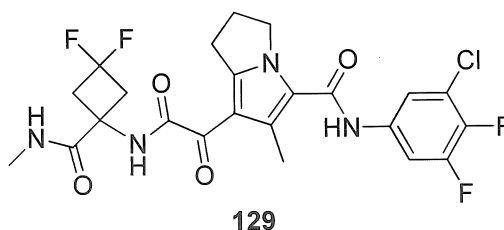
N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**127**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 3 sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin.

Ví dụ 128. (S)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metyl-1-(metyl-amino)-1-oxobutan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (128)



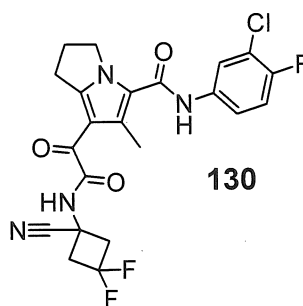
(S)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metyl-1-(metyl-amino)-1-oxobutan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**128**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 84 sử dụng L-valin N-metylmit hydroclorua thay cho 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin dihydroclorua và 3-clo-4-floanilin thay cho 3-clo-2,4-difloanilin.

Ví dụ 129. N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 69 bước 2 sử dụng 1-amino-3,3-diflo-N-metyl-xyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho 1-etylnylxyclopropan-1-amin 2,2,2-trifloaxetat và ở bước 3 sử dụng 3-clo-4,5-difloanilin thay cho 3-floanilin.

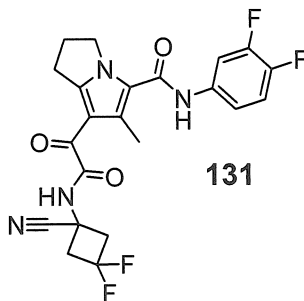
Ví dụ 130. N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-xyano-3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



Trifloaxetic anhydrit (23 μ L, 0,16mmol) được bổ sung qua bơm tiêm vào hỗn hợp đã được khuấy chứa 7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (27 mg, 0,055mmol) và 2,6-lutidin (51 μ L, 0,44mmol) trong tetrahydrofuran (1,0mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 10 phút, nước (0,5mL) được bổ sung, và hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh. Sau 5 phút, hỗn hợp hai pha được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được

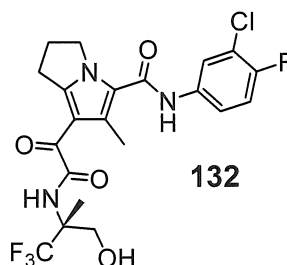
tinh chế bằng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để tạo ra N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(2-((1-xyano-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (130).

Ví dụ 131. 7-(2-((1-xyano-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



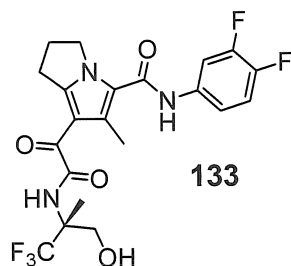
7-(2-((1-xyano-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (131) was synthesized theo cách tương tự với Ví dụ 130 sử dụng 7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit thay cho 7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit.

Ví dụ 132. (R)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



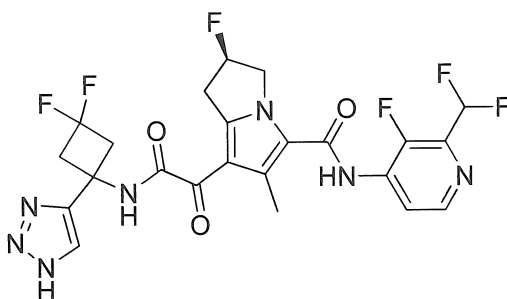
(R)-N-(3-clo-4-flophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (132) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng (R)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropan-1-ol hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

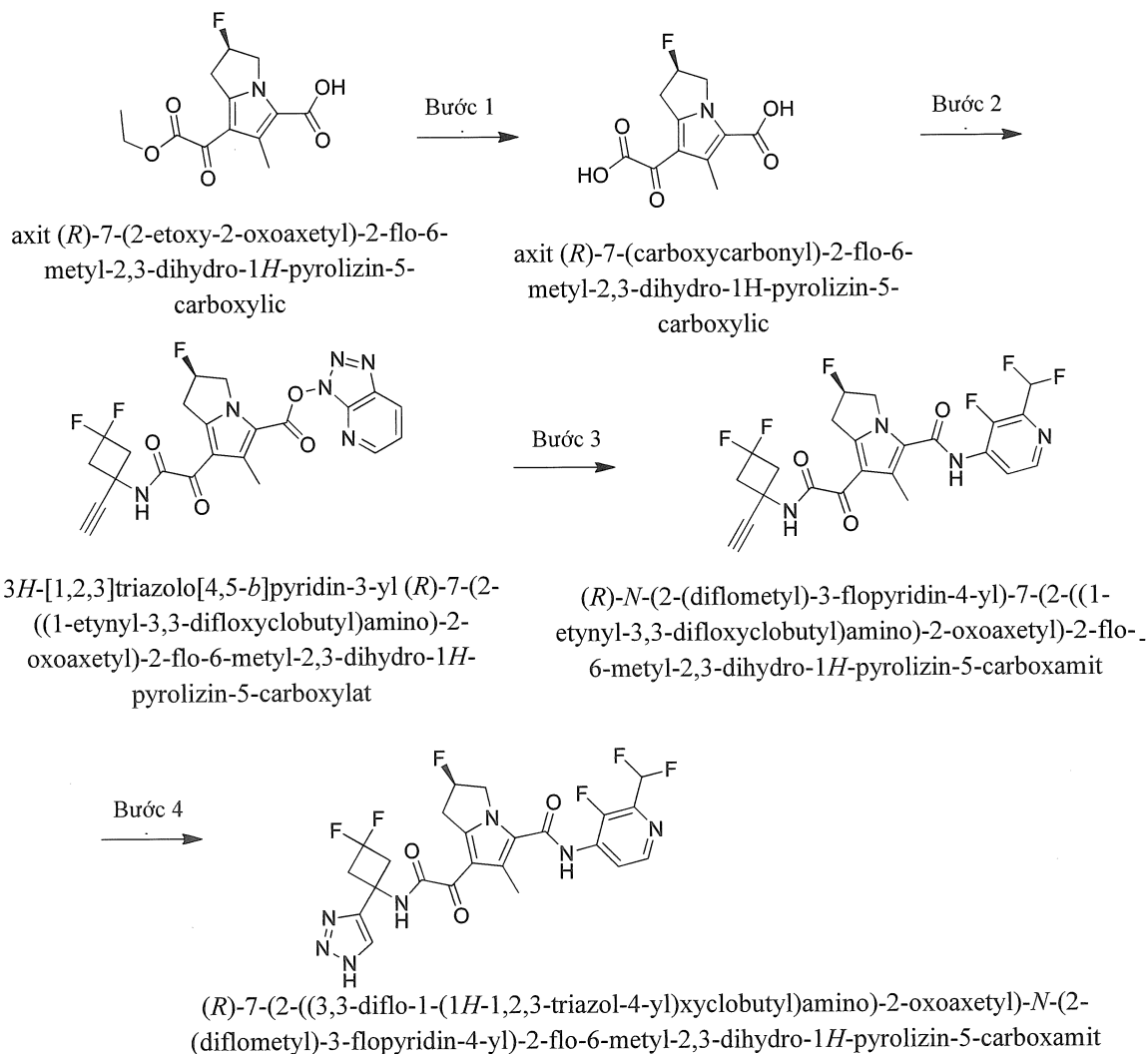
Ví dụ 133. (R)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



(R)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**133**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin và sử dụng (R)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropan-1-ol hydroclorua thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua.

[0022] Ví dụ 134: (R)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit





Bước 1 Axit (*R*)-7-(2-etoxy-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylic (0,83 g, 2,9mmol) được dùng ở dạng hỗn hợp đồng nhất trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 15mL) và cho phản ứng từng phần ở nhiệt độ trong phòng với lithi hydroxit monohydrat (0,31 g, 7,3mmol). Hỗn hợp này được siêu âm cho đến khi đồng nhất. Khi phân tích LC/MS chỉ ra phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp này được pha loãng bằng băng (~ 10 g) và cho phản ứng từng giọt với 20% nước axit sulfuric đến độ pH = 1. Sau chiết ba lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ gom lại được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô để tạo ra axit (*R*)-7-(carboxycarbonyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylic. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₁H₁₁FNO₅: 256,1; theo thực tế: 255,9.

Bước 2 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-

oxid hexaflophosphat (HATU, 2,4 g, 6,3mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp chứa ((*R*)-7-(carboxycarbonyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-axit carboxylic (0,77 g, 3,0mmol), 1-etynyl-3,3-difloxylobutan-1-amin bistriflat (1,6 g, 3,8mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (5,0mL, 29mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (15mL). Khi phân tích LC/MS xác nhận rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được rửa bằng hỗn hợp chứa các dung dịch nước natri clorua bão hòa/nước natri hydro cacbonat bão hòa (~ 5:1), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp.

Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₂H₁₈F₃N₆O₄: 487,1; theo thực tế: 487,9

[0023] Bước 3 Huyền phù chứa 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat, (0,48 g, 0,99mmol) và 2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-amin hydroclorua (0,59 g, 3,0mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,70mL, 5,9mmol). Hỗn hợp thu được được cô trên thiết bị bay hơi quay để tạo ra huyền phù. Nó được hấp thụ lại trong diclometan (10mL) và được cô thành phần rắn đồng nhất, mà sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong bảy ngày.

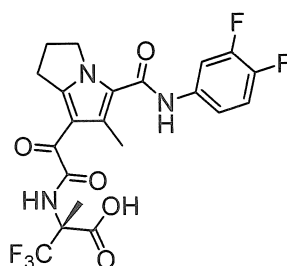
Sau khi làm lạnh, phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra (*R*)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit. LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₃H₁₉F₆N₄O₃: 513,1; theo thực tế: 513,2.

Bước 4 Hỗn hợp chứa (*R*)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (0,16 g, 0,31mmol) trong *N,N*-dimetylformamit /metanol (hỗn hợp 9:1, 6mL) được khuấy trong bể nước đá đồng thời loại khí bằng agon trong 10 phút. Dung dịch này, sau đó được bổ sung đồng(I) thiophen-2-carboxylat (30 mg, 0,16mmol) và hỗn hợp thu được được dẫn tiếp vào agon trong 10 phút. Azidotrimetylsilan (210 µL, 1,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Lọ được đậy kín và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở

100°C.

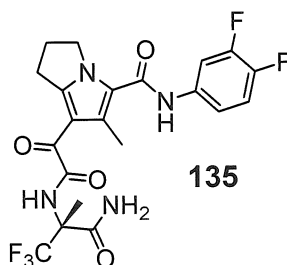
Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô, và phần lỏng còn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10 – 80% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra (R)-7-(2-((3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₃H₂₀F₆N₇O₃: 556,2; theo thực tế: 556,2.

Axit (R)-2-(2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoil)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetamido)-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic



Axit (R)-2-(2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoil)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetamido)-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 29 sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4-floanilin và sử dụng hydroclorua của axit (R)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic thay cho 3,3-diflo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xcyclobutan-1-amin hydroclorua.

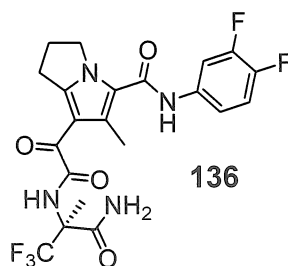
Ví dụ 135. (R)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



1-((Dimetylamin)(dimetyliminio)metyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat(V) (35 mg, 0,092mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy chứa axit (R)-2-(2-(5-((3,4-diflophenyl)carbamoil)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetamido)-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic (15 mg, 0,031mmol), amoni clorua (8,2

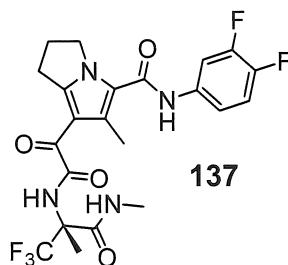
mg, 0,15mmol), *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (3,8 mg, 0,031mmol), và 1-metylmorpholin (40,6 μ L, 0,369mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,5mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 120 phút, phần lắng cặn được tinh chế bằng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-100% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1%) để tạo ra (R)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**135**).

Ví dụ 136. (S)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-3-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



Axit (S)-7-(2-((3-amino-1,1,1-triflo-2-metyl-3-oxopropan-2-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**136**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **135** sử dụng hydroclorua của axit (S)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic thay cho hydroclorua của axit (R)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic.

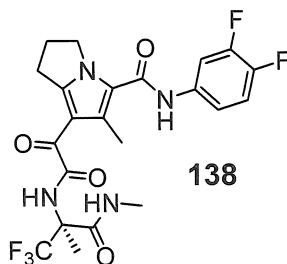
Ví dụ 137. (R)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-2-metyl-3-(metylamin)-3-oxopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



(R)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-2-metyl-3-(metylamin)-3-oxopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**137**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **135** sử dụng metylamin hydroclorua thay cho amoni clorua.

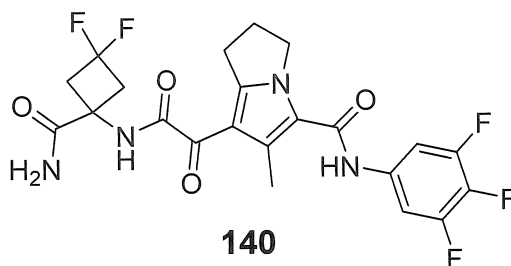
Ví dụ 138. (S)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-2-metyl-3-

(metylamino)-3-oxopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit



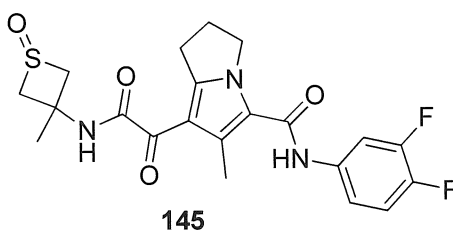
(S)-N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-oxo-2-((1,1,1-triflo-2-metyl-3-(metylamino)-3-oxopropan-2-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**138**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **135** sử dụng metylamin hydroclorua thay cho amoni clorua và sử dụng hydroclorua của axit (S)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic thay cho hydroclorua của axit (R)-2-amino-3,3,3-triflo-2-metylpropanoic.

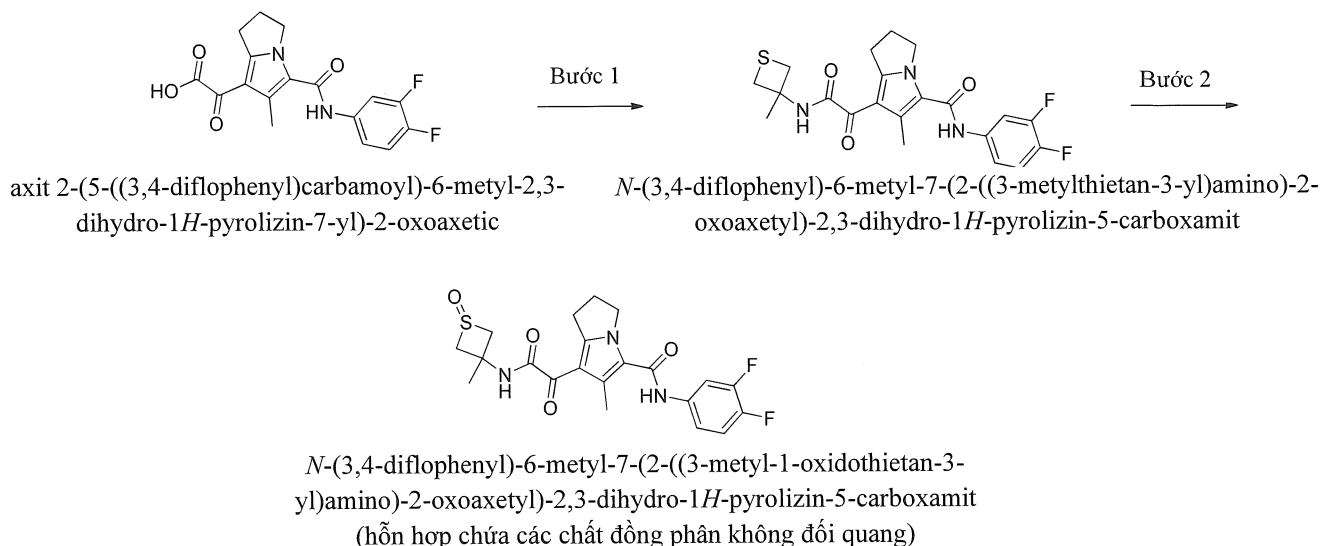
Ví dụ 140. 7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**140**).



7-(2-((1-carbamoyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit (**140**) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **26** Bước 4 sử dụng 1-amino-3,3-difloxylobutan-1-carboxamit thay cho axit 1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropan-1-amin diclohydric.

Ví dụ 145. N-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-5-carboxamit





Bước 1 Hỗn hợp chứa 3-metylthietan-3-amin hydroclorua (93 mg, 0,67mmol) và axit 2-((5-((3,4-diflophenyl)carbamoyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-7-yl)-2-oxoaxetic (0,20 g, 0,58mmol) được hấp thụ trong *N,N*-dimetylformamit và được cho phản ứng lần lượt với *N,N*-diisopropyletylamin (0,51mL, 2,9mmol) và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 0,29 g, 0,75mmol). Sau 4 giờ khuấy, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, các pha hữu cơ gom lại được rửa lần lượt bằng ~ 5% nước axit clohydric, dung dịch nước natri clorua bán bão hòa, và hỗn hợp 1:1 chứa các dung dịch nước natri hydro cacbonat và natri clorua bão hòa. Sau đó, các chất hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, được cô, và được cô để tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metylthietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₂₁H₂₂F₂N₃O₃S: 434,1; theo thực tế: 434,2.

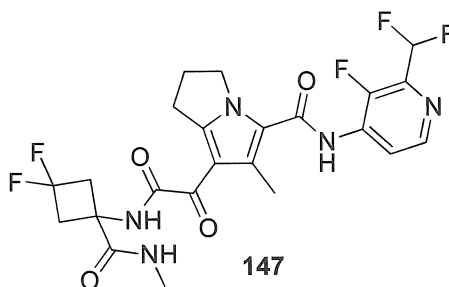
Bước 2 Huyền phù chứa *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metylthietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (0,25 g, 0,58mmol) được hấp thụ ở dạng huyền phù trong axetonitril (4mL) được gia nhiệt cho đến khi đồng nhất. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp vẫn đục được cho phản ứng với sắt(III) clorua (4,7 mg, 0,03mmol). Sau năm phút khuấy, axit periodic (hydrat hoá, 0,15 g, 0,64mmol) được bổ sung từng phần.

Sau phân tích LC/MS xác nhận rằng đã phản ứng hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung 25% khối lượng/khối lượng dung dịch nước

natri thiosulfat (2mL). Huyền phù được khuấy trong 10 phút, được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần dịch lọc hai pha vẫn được rót vào phễu chiết. Lớp nước còn lại được loại bỏ. Sau đó, các chất hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp.

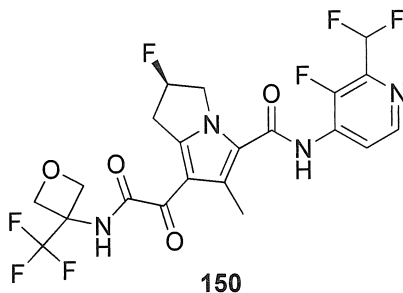
Phần lỏng còn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (5 – 60% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA) để tạo ra *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-((3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit là hỗn hợp với tỷ lệ xấp xỉ 2:1 chứa các chất đồng phân không đối quang. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₂₁H₂₂F₂N₃O₄S: 450,1; theo thực tế: 450,2

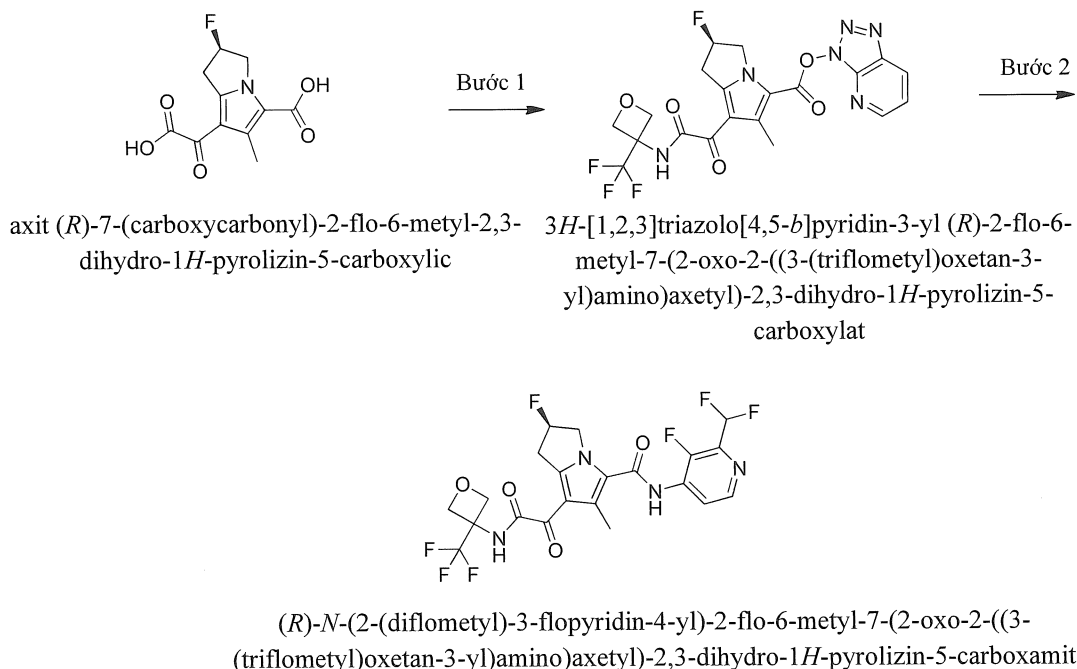
Ví dụ 147. 7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit



7-(2-((3,3-diflo-1-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit (147) được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ 2 sử dụng 1-amino-3,3-diflo-*N*-metyl-xyclobutan-1-carboxamit hydroclorua thay cho), *R*-trifloisoprylamin, và 2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-amin hydroclorua thay cho 3-clo-4-floanilin

[0024] **Ví dụ 150.** (*R*)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-2-flo-6-metyl-7-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit

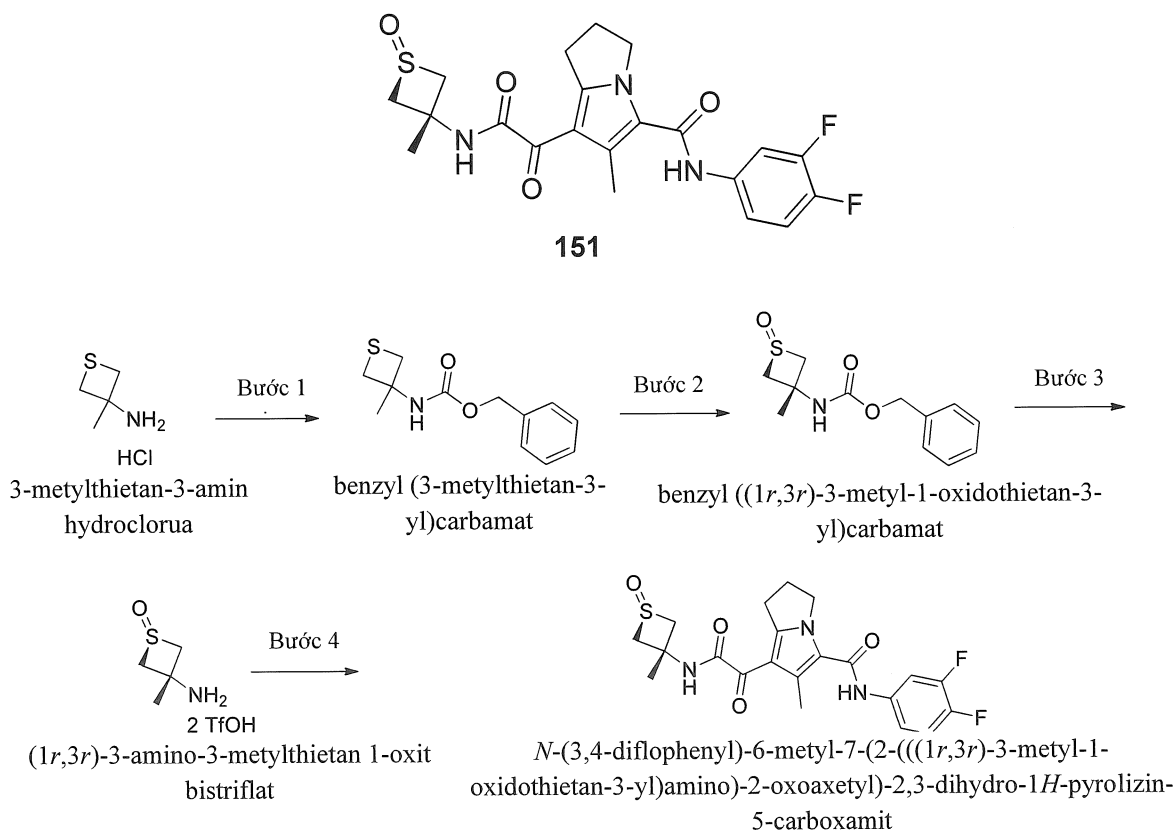




Bước 1 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-2-flo-6-metyl-7-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat được điều chế theo cách tương tự với 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl (*R*)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxylat, sử dụng 3-(triflometyl)oxetan-3-amin hydroclorua thay cho 1-etynyl-3,3-difloxylobutan-1-amin bistriflat. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₂₀H₁₇F₄N₆O₅: 497,1; theo thực tế: 496,9.

Bước 2 (*R*)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-2-flo-6-metyl-7-(2-oxo-2-((3-(triflometyl)oxetan-3-yl)amino)axetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit được điều chế theo cách tương tự với (*R*)-*N*-(2-(diflometyl)-3-flopyridin-4-yl)-7-(2-((1-etynyl-3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoaxetyl)-2-flo-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ được tính toán đối với C₂₁H₁₈F₇N₄O₄: 523,1; theo thực tế: 523,2.

Ví dụ 151. *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-(((1*r*,3*r*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit



Bước 1 *N,N*-diisopropyletylamin (2,0mL, 11mmol) và *N*-Cbz succinimit (1,3 g, 5,2mmol) được bổ sung vào lần lượt dung dịch chứa 3-metylthietan-3-amin hydroclorua (0,72 g, 5,2 mol) trong diclometan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau giữ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng dietyl ete (60mL) và được rửa lần lượt bằng 10% nước axit clohydric (50mL × 2) và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô để tạo ra benzyl (3-metylthietan-3-yl)carbamate. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₂H₁₆NO₂S: 238,1; theo thực tế: 238,0.

Bước 2 Dung dịch chứa benzyl (3-metylthietan-3-yl)carbamate (1,2 g, 5,2mmol) trong axetonitril (5mL) được cho phản ứng với sắt(III) clorua (42 mg, 0,26mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy trong khoảng 5 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung axit periodic (hydrat hoá, 1,3 g, 5,7mmol). Sau khoảng 2 giờ khuấy, hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung 25% khối lượng/khối lượng dung dịch nước natri thiosulfat (Na₂S₂O₃, ~ 2mL). Huyền phù thu được được khuấy trong 10 phút và sau đó được lọc qua đệm Xelit chứa đất tảo silic. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần cặn lắng được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng diclometan. Pha nước được bão hòa bằng natri clorua và sau đó được chiết ba lần nữa, mỗi lần bằng diclometan và etyl axetat. Các chất hữu cơ gom lại được làm khô hữu cơ

qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang, tùy ý được ấn định là cấu dạng *cis* và *trans*.

Chất đồng phân không đối quang 1 (trước tiên để rửa giải từ silicagel): benzyl ((1*r*,3*r*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)carbammat

Chất đồng phân không đối quang 2: benzyl ((1*s*,3*s*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)carbammat

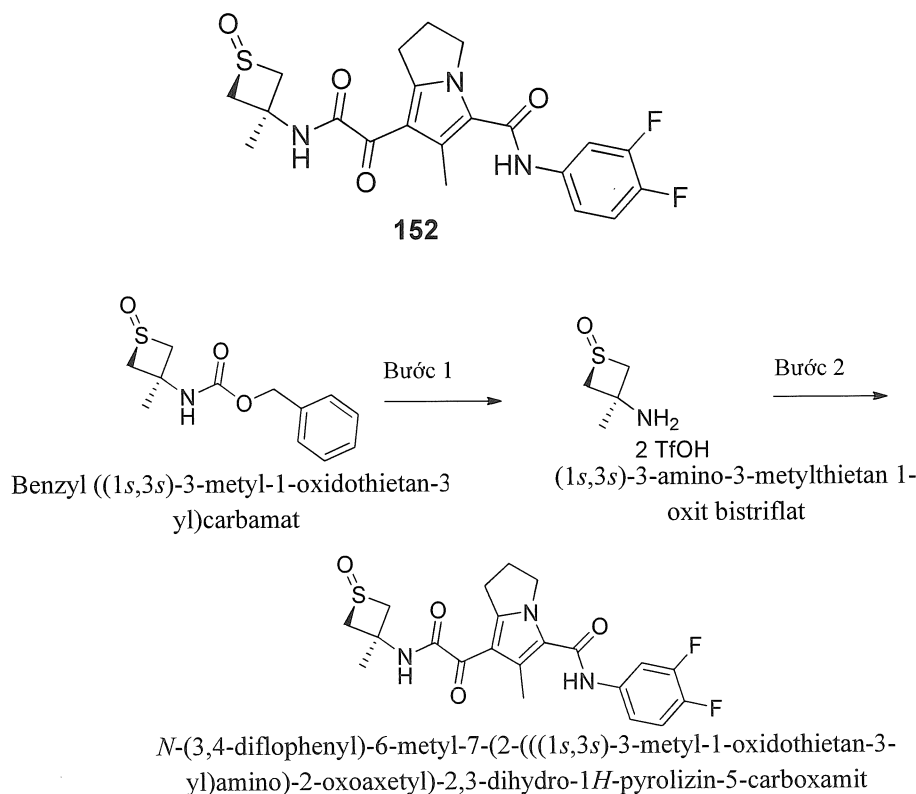
LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₂H₁₆NO₃S: 254,1; theo thực tế: 254,1

Bước 3 Dung dịch benzyl ((1*r*,3*r*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)carbammat (0,23 g, 0,79mmol) và anisol (290 µL, 2,7mmol) trong diclometan (5mL) được làm lạnh trong bể nước đá. Axit triflometanesulfonic (160 µL, 1,8mmol) được bổ sung từng giọt. Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp này được làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường.

Sau một giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết một lần bằng dietyl ete/hexan (1:3, 20mL). Lớp nước được cô để tạo ra (1*r*,3*r*)-3-amino-3-metylthietan 1-oxit bistriflat. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₄H₁₀NOS: 120,0; theo thực tế: 119,8

Bước 4 *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-(((1*r*,3*r*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit được điều chế theo cách tương tự với *N*-(3,4-diflophenyl)-7-(2-((3-(dimetylphosphoryl)oxetan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-6-metyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit sử dụng (1*r*,3*r*)-3-amino-3-metylthietan 1-oxit bistriflat thay cho (3-aminooxetan-3-yl)dimetylphosphin oxit hydroclorua và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel) thay vì HPLC điều chế pha đảo. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₁H₂₂F₂N₃O₄S: 450,1; theo thực tế: 450,2

Ví dụ 152. *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-(((1*s*,3*s*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit



Bước 1 Benzyl ((1*s*,3*s*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)carbamát được phân lập bằng cách sắc ký nhanh mà cũng tạo ra benzyl ((1*r*,3*r*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)carbamát LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₁₂H₁₆NO₃S: 254,1; theo thực tế: 254,1.

Bước 2 (1*s*,3*s*)-3-amino-3-metylthietan 1-oxit bistriflat có nguồn gốc từ benzyl ((1*s*,3*s*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)carbamát theo cách tương tự với cách which furnished (1*r*,3*r*)-3-amino-3-metylthietan 1-oxit bistriflat.

Bước 3 *N*-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-7-(2-(((1*s*,3*s*)-3-metyl-1-oxidothietan-3-yl)amino)-2-oxoaxetyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrolizin-5-carboxamit được tổng hợp theo cách tương tự như Ví dụ **151**, sử dụng (1*s*,3*s*)-3-amino-3-metylthietan 1-oxit bistriflat thay cho (1*r*,3*r*)-3-amino-3-metylthietan 1-oxit bistriflat và bằng cách tinh chế trước tiên bằng cách sắc ký nhanh (silicagel) và sau đó bằng cách HPLC điều chế pha đảo (10 – 70% axetonitril trong nước, 0,1% chất đệm TFA). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính toán đối với C₂₁H₂₂F₂N₃O₄S: 450,1; theo thực tế: 450,2.

Dữ liệu phân tích đối với các hợp chất từ 1 đến 49 được thể hiện trong bảng dưới đây. Ngoài ra, dữ liệu phân tích đối với các hợp chất từ 50 đến 152 được thể hiện trong bảng dưới đây.

Hợp chất #	ES/MS m/z	¹ H-NMR
1	430,9	¹ H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 5,5, 2,7 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 9,1, 4,5, 2,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 2H), 3,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,48 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).
2	460,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,98 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,68 (dq, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 2H), 2,42 (s, 5H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
3	511,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,20 (td, J = 14,8, 11,7 Hz, 2H), 3,01 - 2,79 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,46 - 2,31 (m, 5H).
4	523,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,09 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,32 - 2,77 (m, 5H), 2,60 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,05

		(dt, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 0,14 (dt, J = 5,9, 3,0 Hz, 1H).
5	522,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,29 - 2,76 (m, 2H), 2,60 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,05 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 0,13 (s, 1H).
6	471,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,49 – 1,28 (m, 4H).
7	488,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,3, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 2,8 Hz, 5H).
8	579,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (dq, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H),

		4,18 (s, 2H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (td, J = 14,3, 6,3 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 2H).
9	656,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,02 (br s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 7,95 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,2, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,05 – 3,95 (m, 4H), 3,44 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,44 – 2,38 (m, 2H).
10	565,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,87 – 4,65 (m, 2H), 4,60-4,35 (s, 2H), 4,23 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,57-2,45 (m, 2H).
11	579,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,19 (dt, J = 26,2, 7,3 Hz, 4H), 3,44 (q, J = 13,9 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (td, J = 14,1, 6,6 Hz, 2H), 2,64 – 2,45 (m, 9H)
12	488,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,15 (t, J

		= 7,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,44 (m, 2H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 2H).
13	627,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,41 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,24 – 4,05 (m, 4H), 2,90 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H).
14	555,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (br s, 1H), 9,74 br (s, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 1H), 5,20-5,45 (m, 1H), 4,00-4,60 (m, 6H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).
15	539,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,20 (q, J = 14,5 Hz, 2H), 2,91 (dt, J = 23,1, 7,0 Hz, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H).
16	527,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,4, 2,1

		Hz, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 3H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H).
17	488,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 2,89 (td, J = 7,2, 4,7 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 10,1 Hz, 5H), 1,50 (d, J = 2,1 Hz, 5H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
18	525,0	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 1H), 7,67 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,29 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
19	516,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 3,06 - 2,81 (m, 3H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

20	474,2	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 8,22 - 8,00 (m, 1H), 7,67 (dt, J = 9,1, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,79 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 5H), 2,80 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,69 (dq, J = 12,8, 8,9 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H).
21	482,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,33 - 4,15 (m, 4H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H).
22	525,2	¹ H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,78 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 5H), 2,64 (s, 4H), 1,38 - 1,35 (m, 4H), 1,25 (s, 4H).
23	525,2	¹ H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,78 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 5H), 2,63 (s, 4H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 - 1,18 (m, 3H).

24	474,3	¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,77 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,02 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,68 (dp, J = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 3,26 (dt, J = 18,1, 9,3 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J = 17,9, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
25	474,3	¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,78 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 5,03 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (dt, J = 9,7, 7,0 Hz, 1H), 3,29 (ddd, J = 17,9, 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,16 (dt, J = 17,8, 8,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
26	473,1	¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,0, 6,3 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,46 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 4H).
27	615,1	¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

28	601,1	¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,96 (t, J = 12,1 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,53 – 2,47 (m, 2H), 1,69 (s, 3H).
29	521,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 – 3,33 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,5 Hz, 2H).
30	514,2	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (ddd, J = 9,2, 4,7, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 (ddt, J = 5,9, 3,8, 1,9 Hz, 1H), 3,42 – 3,19 (m, 3H), 3,11 (dd, J = 18,7, 1,6 Hz, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,23 (ddd, J = 7,3, 5,2, 2,1 Hz, 1H).
31	505,1	¹H NMR (400 MHz, axeton-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (dt, J = 10,6, 9,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 – 3,30 (m, 4H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,5 Hz, 2H)

32	487,1	¹ H NMR (400 MHz, acetone-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,4 Hz, 2H)
33	523,05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,95 (td, J = 14,6, 7,8 Hz, 3H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,21 (s, 2H), 0,43 (q, J = 4,3 Hz, 1H).
34	523,08	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 7,0, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 12,7, 6,0 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 5H), 2,40 (s, 3H), 1,21 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,43 (q, J = 4,4 Hz, 1H).
35	502,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,99 – 2,85 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H).

36	512,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 10,4, 6,5 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H).
37	512,10	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 9,1, 4,7, 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,52 - 3,28 (m, 4H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 - 2,42 (m, 2H).
38	525,09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,80 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 0,12 (td, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H).
39	533,02	¹ H NMR (400 MHz, Axetonitril-d ₃) δ 12,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,06 (dt, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 0,28 - 0,20 (m, 1H)

40	535,07	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 12,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 2H), 4,26 (td, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,95 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,06 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,24 (td, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H)
41	524,13	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril- d₃) δ 8,41 - 8,31 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,28 (tt, J = 5,9, 1,9 Hz, 1H), 3,43 - 3,27 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,29 - 0,18 (m, 1H):
42	517,11	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril- d₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (ddd, J = 12,9, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dt, J = 10,5, 8,9 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,6, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 18,8, 1,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,28 - 0,20 (m, 1H)

43	455,20	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d6) δ 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 4H).
44	495,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 7,39 (qd, J = 4,8, 2,5 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H).
45	489,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,84 - 5,60 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 37,1, 18,8, 5,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 26,7, 18,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,34 - 1,19 (m, 4H).
46	489,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 3,34 (ddd, J = 37,1, 18,8, 5,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 26,7, 18,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,38 - 1,18 (m, 4H).
47	477,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37

		(t, J = 7,3 Hz, 2H).
48	505,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,83 – 5,56 (m, 1H), 4,53 – 4,32 (m, 2H), 3,38 – 3,14 (m, 5H), 2,98 (dd, J = 26,7, 18,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).
49	513,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,93 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,78 (m, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 5,86 – 5,60 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 3,40 (td, J = 18,8, 5,0 Hz, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,11 – 2,94 (m, 1H), 2,95 – 2,78 (m, 1H), 2,61 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H).

Hợp chất #	ES/MS m/z	¹ H-NMR
50	486,0	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09 - 7,95 (m, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,26 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 - 2,41 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H).

51	473,1	¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,87 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,41 (m, 5H), 1,63 – 1,39 (m, 4H).
52	483,1	¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,81 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 19,0, 6,9 Hz, 1H), 3,31 – 3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,06 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,38 – 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,10 (dt, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 2H), 0,35 – 0,26 (m, 1H), -0,03 (s, 9H).; ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,23 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07 (p, J = 6,9, 6,3 Hz, 1H), 1,48 – 1,17 (m, 5H), 1,06 (dt, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 0,25 (td, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H).

53	523,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 10,2, 6,5 Hz, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 4H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (q, J = 7,4 Hz, 2H).
54	499,1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 18,5, 6,8 Hz, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,64 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 1,07 (dt, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H).
55	520,1	¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 0H), 3,30 (s, 0H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,65 – 2,38 (m, 4H), 2,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,63 – 1,54 (m, 2H).
56	482,2	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,79 – 7,69 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,70 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,08 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 1,29 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 3H), 1,07 (dt, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 0,33 – 0,18 (m, 1H).

57	502	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 10,4, 6,4 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 18,6, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,64 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 1,07 (dt, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 0,22 – 0,13 (m, 1H).
58	491,1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 18,5, 6,7 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (q, J = 7,2, 6,7 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,07 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,23 – 0,12 (m, 1H).
59	538,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,94 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,54 – 3,27 (m, 4H), 3,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,5 Hz, 2H).
60	478,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,9, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 3,34 – 3,10 (m, 6H), 3,04 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

61	484	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 18,6, 6,7 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H).
62	499,2	¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,97 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 6,62 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 4,50 (td, J = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 19,1, 6,9 Hz, 1H), 3,38 – 3,19 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,14 (dt, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 0,34 (td, J = 6,6, 5,8, 2,0 Hz, 1H).
63	500,2	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 8,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 4,36 (ddt, J = 5,8, 3,7, 1,9 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 18,8, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,42 – 1,19 (m, 4H), 1,11 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,32 (td, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H).

64	486,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,87 (dd, J = 6,8, 2,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,21 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,51 (m, 8H), 1,64 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 4,0 Hz, 2H).
65	488,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,65 – 7,32 (m, 2H), 4,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 13,1 Hz, 8H), 1,73 – 1,58 (m, 2H), 1,55 – 1,38 (m, 2H).
66	480,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,86 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 4,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).
67	481,9	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,46 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,25 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 1,29 (s, 4H).
68	517,2	(LƯU Ý: hỗn hợp nghi ngờ chứa chất đồng phân quay) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,23 (s, 0H), 10,18 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 17,8, 5,3 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 53,1, 4,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 34,2 Hz, 1H), 3,19

		(td, J = 20,5, 19,7, 6,7 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 20,7 Hz, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,47 (dd, J = 16,1, 5,3 Hz, 2H), 1,16 – 1,03 (m, 1H), 0,22 (d, J = 19,8 Hz, 1H).
69	436,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 6,89 (td, J = 8,5, 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,20 (t, J = 3,2 Hz, 2H).
70	437,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,36 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,23 – 1,15 (m, 1H).
71	494,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,04 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,17 (t, J = 5,0 Hz, 1H).

72	485	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (s, 2H), 8,17 (dd, J = 5,8, 2,7 Hz, 2H), 7,96 (ddd, J = 9,3, 4,9, 2,7 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 4,52 - 4,42 (m, 4H), 4,35 - 4,21 (m, 6H), 3,55 (s, 7H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,05 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,08 (dt, J = 8,7, 5,9 Hz, 2H), 0,18 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 0,17 (s, 1H).
73	496,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (s, 2H), 7,60 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 4H), 4,52 - 4,42 (m, 4H), 4,35 - 4,19 (m, 7H), 3,55 (s, 7H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,05 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 7H), 2,15 (s, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,08 (dt, J = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 0,17 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
74	452,99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 2H).
75	444,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 6,6, 2,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 3H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 3,5 Hz, 2H).

76	454,99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 5H), 1,25 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).
77	454,99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 5H), 1,25 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).
78	532,23	¹ H NMR (400 MHz, Axetonitril-d ₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 6,0, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,82 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,40 – 3,19 (m, 5H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,08 (dt, J = 13,1, 6,2 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 0,31 – 0,22 (m, 1H).
79	474,14	¹ H NMR (400 MHz, Axetonitril-d ₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 18,4, 6,8 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,33 (d, J = 19,4 Hz, 4H), 1,06 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 0,25 (s, 1H).

80	550,17	¹ H NMR (400 MHz, Axetonitril-d ₃) δ 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,92 (t, J = 53,4 Hz, 1H), 4,35 (tt, J = 6,0, 1,9 Hz, 1H), 3,43 – 3,28 (m, 3H), 3,24 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,10 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,31 (td, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H).
81	467,11	¹ H NMR (400 MHz, Axetonitril-d ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,25 (dt, J = 10,5, 8,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,08 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 2H), 1,33 – 1,23 (m, 2H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,25 (td, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H).
82	463,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,87 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,9, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (m, 5H), 1,54 (s, 6H).
83	465,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,47 (dd, J = 10,0, 6,3 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (m, 5H), 1,54 (s, 6H).

84	489,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,14 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,54 - 2,37 (m, 2H), 1,51 - 1,24 (m, 4H).
85	503,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45 – 1,28 (m, 4H).
86	471,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,20 – 7,99 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 – 7,10 (m, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,48 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,49 – 1,27 (m, 4H).
87	483,12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 13,0, 6,8 Hz, 4H), 4,21 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 18,5, 6,7 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 0,19 – 0,12 (m, 1H).
88	487,12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (a, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,38 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 4H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (dt, J = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H),

		2,41 – 2,33 (m, 2H), 2,31 (dt, J = 3,3, 1,5 Hz, 1H).
89	537,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d6) δ 9,07 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,49 – 3,28 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (q, J = 7,4 Hz, 2H).
90	473,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d6) δ 8,47 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 4,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 13,0 Hz, 4H).
91	489,2	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d6) δ 8,47 (s, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 10,6, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 4H).
92	430,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d4) 7,48 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

93	455,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,80 (td, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,07 (ddd, J = 10,9, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 4,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,51 – 2,41 (m, 2H), 1,48 – 1,29 (m, 4H).
94	428,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,72 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (ddt, J = 8,9, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,53 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,32 – 1,09 (m, 4H).
95	489,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,79 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,30 – 3,00 (m, 4H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,05 (dt, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 0,14 (td, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H).
96	507	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,98 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,79 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 0,13 (td, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H).

98	485,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,87 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,48 – 1,27 (m, 4H).
99	449,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,14 (dd, J = 18,5, 6,7 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 1,30 – 1,16 (m, 5H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,16 (td, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H).
100	500,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s, 2H), 9,60 (s, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 4H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,25 (d, J = 13,6 Hz, 6H), 3,04 (dd, J = 18,5, 6,7 Hz, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,21 (s, 1H), 1,15 – 1,00 (m, 2H), 0,15 (s, 2H).
101	471,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,11 (dt, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 2H), 1,22 – 1,16 (m, 2H).

102	487,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,22 – 1,13 (m, 2H).
103	469,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).
104	452,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 4H), 3,16 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H).
105	461,02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,88 (q, J = 4,4 Hz, 2H).

106	473,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).
107	471,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 – 1,23 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 2H).
111	473,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 2H).
112	455,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (ddd, J = 6,8, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dtd, J = 8,8, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 7H), 2,57 – 2,41 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

113	439,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (ddt, J = 8,4, 4,0, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).
114		¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,99 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 1H), 6,98 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H).
115	509,1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (td, J = 14,9, 11,8 Hz, 2H), 3,01 – 2,84 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,5 Hz, 2H).
116	527,1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 7,79 (q, J = 4,7 Hz, 2H), 7,42 – 7,01 (m, 2H), 4,14 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 14,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

117	484,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,13 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,12 – 2,75 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Hz, 2H).
118	468,1	¹H NMR (400 MHz, Axeton-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,30 (dt, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 – 2,76 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Hz, 2H).
119	499,24	¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 4H), 6,88 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 12,1, 8,3 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 7,9, 3,9 Hz, 2H), 4,31 (tt, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 18,8, 6,8 Hz, 1H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,12 (dq, J = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 0,33 – 0,21 (m, 1H).
120	497,2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 14,2 Hz, 2H), 2,93 (dt, J

		= 30,3, 7,1 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H).
121	481,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 2,93 (dt, J = 30,5, 7,1 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H).
124	524,9	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (ddd, J = 15,3, 13,6, 11,9 Hz, 2H), 3,22 – 3,00 (m, 7H), 2,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Hz, 2H).
125	509,0	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,89 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dq, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dt, J = 10,6, 9,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,63 – 3,37 (m, 2H), 3,18 – 2,97 (m, 7H), 2,90 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,43 (m, 2H).

126	462,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,95 – 7,77 (m, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 1,23 – 1,16 (m, 2H).
127	529,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,76 (ddd, J = 9,2, 8,2, 5,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,03 (m, 1H), 4,24 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (td, J = 14,4, 6,7 Hz, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,5 Hz, 2H).
128	477,0	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,86 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,30 – 4,07 (m, 3H), 3,07 – 2,92 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51 – 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 0,98 (m, 6H).
129	528,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,86 – 7,65 (m, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,6 Hz, 2H).
130	497,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (tdt, J = 13,8, 8,5, 4,2 Hz, 2H), 3,34 (qd, J = 12,2, 3,4 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s,

		3H), 2,50 (p, J = 7,4 Hz, 2H).
131	481,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,30 (dt, J = 10,6, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 2H), 3,34 (dt, J = 15,2, 12,3 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,50 (p, J = 7,5 Hz, 1H).
132	490,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 12,0, 1,7 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
133	474,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (dddd, J = 9,0, 4,1, 2,6, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

134	556,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,15 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 5,85 – 5,57 (m, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 2H), 3,37 – 3,25 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 18,8, 5,0 Hz, 0H), 3,00 (dd, J = 26,6, 18,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).
135	487,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 – 7,84 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,30 (qd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H).
136	487,1	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 13,1, 7,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,0, 6,6 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H).
137	501,0	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (ddt, J = 12,8, 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 1H), 4,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,6, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H).

138	501,0	¹ H NMR (400 MHz, Axeton-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 – 7,83 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 1H), 4,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H).
140	499,1	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,48 (dd, J = 10,0, 6,3 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,91 (td, J = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H).
145	450,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,15 (s, 0,6H), 9,02 (s, 0,4H), 7,89 – 7,75 (m, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 0,6H), 3,92 (m, 1,4H), 3,52 (m, 1,4H), 3,19 (m, 0,6H), 2,97 (m, 2H), 2,44 (m, 5H), 1,62 (s, 1H), 1,42 (s, 2H).
147	528,19	¹ H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,64 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,40 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,43 (td, J = 14,9, 11,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (p, J = 7,6 Hz, 2H).

150	523,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 5,92 – 5,62 (m, 1H), 4,87 (dd, J = 12,2, 8,4 Hz, 2H), 4,77 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,56 – 4,42 (m, 2H), 3,45 (ddd, J = 37,2, 18,9, 5,0 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 26,5, 18,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).
151	450,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,82 (ddd, J = 14,3, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 4H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 – 2,39 (m, 5H), 1,62 (s, 3H).
152	450,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,93 – 7,74 (m, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 25,0, 6,6 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 31,2, 6,6 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,10 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,07 (dt, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 0,15 (q, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H).

Ví dụ sinh học

Thử nghiệm định lượng ADN của HBV

Dòng tế bào HepG2 biểu hiện quá mức polypeptit vận chuyển đồng thời thụ thể natri-taurocholat gắn kết của virus HBV (NTCP) được phát triển đồng nhất trong môi trường phát triển DMEM, môi trường cải biến Eagle của Dulbecco không chứa natri pyruvat (Life Technologies, Rockville, MD) có bổ sung 10% FBS (Thermo Scientific, Waltham,

MD), 1% Penixilin/streptomycin (Life Technologies, Rockville, MD) và 2 mM L-glutamin (Life Technologies, Rockville, MD) trong các bình cầu T175. Các tế bào bị nhiễm các hạt virus HBV AD38 (Texcell, Frederick, USA) với 4000 đương lượng bộ gen/tế bào. Sau khi cho nhiễm virus trong 4 ngày, các tế bào đã nhiễm được lấy ra từ các bình cầu bằng cách bằng cách trypsin hóa, rửa hai lần bằng OptiMEM (Life Technologies, Rockville, MD) và được tạo huyền phù lại trong DMEM chứa 2% FBS và 1% DMSO ở mật độ $0,25 \times 10^6$ tế bào/ml. Các tế bào đã nhiễm được gieo cấy trên đĩa được phủ collagen có 3848 lỗ (Greiner, Austria) ở mật độ 20.000 tế bào/lỗ chứa các hợp chất được pha loãng theo dãy theo sáng chế hoặc DMSO (0,5%) với thể tích cuối là 80 μ l. Các đĩa thử nghiệm được ủ trong 5 ngày và hoạt tính kháng virus của các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm bằng cách phát hiện sự có mặt của ADN của HBV trong dịch nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy sử dụng kit định lượng axit nucleic QuantiGene™ 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA).

Dịch nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy được thu gom và cho phản ứng với dung dịch đệm phân giải chứa Proteinaza K (Affymetrix, Santa Clara, CA). Dịch nổi trên bề mặt được ủ với chất môi đặc hiệu với ADN của virus HBV (Affymetrix, Santa Clara, CA) trong 30 phút ở 55°C. Tiếp đó, bổ sung NaOH 0,2M trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng để làm biến tính ADN, tiếp đó là bổ sung dung dịch đệm trung hòa (Affymetrix, Santa Clara, CA). Dịch nổi trên bề mặt thu được được phân giải và được trung hòa, sau đó được bổ sung vào các đĩa QuantiGene™ 2.0 có 384 lỗ được phủ bằng cách oligonucleotit bắt giữ và được ủ qua đêm ở 55°C. Bộ chất môi đặc hiệu với HBV bao gồm oligonucleotit của chất độn bắt giữ (CE's) và chất môi phong bế. Sau khi ủ qua đêm, các lỗ lần lượt được ủ trong một giờ bằng chất môi khuếch đại sẵn, khuếch đại và được đánh dấu được tiếp hợp với phosphatase kiềm cùng với bước rửa giữa các lần ủ. Sau bước rửa cuối, cơ chất phosphatase kiềm (Luminol APS5) được bổ sung và tín hiệu phát quang thu được được đọc trên máy đọc đĩa đa nhãn EnVision (PerkinElmer, Santa Clara, CA). Giá trị EC50 được tính toán từ việc làm khớp của các đường cong đáp ứng liều vào phương trình bốn thông số. Tất cả các giá trị EC50 thể hiện các giá trị trung bình hình học tối thiểu của bốn lần xác định. Giá trị EC50 đối với các hợp chất nhất định theo sáng chế được báo cáo trong bảng dưới đây.

Hợp chất	EC50-NTCP (nM)
1	27,1
2	15,9
3	14,9
4	63,6
5	8,8
6	11,1
7	5,8
8	72,0
9	103,4
10	56,1
11	7,7
12	5,0
13	252,3
14	8,8
15	45,8
16	456,1
17	64,5
18	33,2
19	167,3
20	49,4
21	20,1
22	37,0
23	66,0
24	43,7
25	407,9
26	14,6
27	32,3
28	112,0
29	3,1

30	58,1
31	3,2
32	8,5
33	27,2
34	202,2
35	109,1
36	24,0
37	5,6
38	13,0
39	2,1
40	1,9
41	7,5
42	2,1
43	23,2
44	31,0
45	9,1
46	263,8
47	56,3
48	6,5
49	69,1

Hợp chất	EC50- NTCP (nM)
50	53,7
51	75,9
52	7,7
53	3,2
54	7,8
55	54,3
56	87,1
57	9,9
58	27,3

59	23,8
60	1,8
61	12,3
62	78,6
63	71,1
64	30,1
65	36,8
66	6,5
67	6,5
68	110,4
69	49,9
70	63,2
71	15,4
72	69,8
73	15,8
74	42,0
75	106,5
76	31,9
77	19,0
78	16,4
79	47,8
80	8,7
81	17,5
82	133,3
83	198,9
84	31,0
85	293,6
86	184,0
87	12,5
88	8,7
89	2,9
90	182,6

91	91,1
92	6,4
93	253,9
94	5,8
95	33,7
96	16,5
98	30,6
99	51,3
100	3,7
101	29,8
102	111,9
103	40,8
104	96,4
105	170,2
106	123,9
107	145,9
111	153,7
112	29,9
113	45,1
114	156,5
115	49,9
116	24,2
117	13,1
118	26,1
119	25,8
120	12,3
121	14,4
124	11,9
125	23,1
126	165,8
127	32,3
128	169,9

129	20,4
130	10,4
131	10,6
132	8,3
133	16,5
134	23,8
135	79,9
136	70,1
137	158,2
138	159,8
140	12,2
145	46,3
147	102,7
150	74,3
151	30,6
152	65,1

Thử nghiệm về độ ổn định ở gan

Độ ổn định về khả năng trao đổi chất của các hợp chất nhất định bộc lộ trong bản mô tả này được đánh giá in vitro ở các tế bào gan được bảo quản đông khô đã được gom lại bằng cách sử dụng phương pháp bán thải in vitro. Tiến hành ủ ở 37°C và nồng độ cuối trong quá trình ủ là 1×10^6 tế bào/mL và 1 mM nồng độ thử nghiệm của hợp chất. Các phân ước lần lượt được loại bỏ sau 0, 1, 3 và 6 giờ và được phân tích bằng LC-MS/MS. Thời gian bán thải in vitro được xác định bằng cách đo tốc độ biến mất của hợp chất và sau đó được định tỷ lệ thành thời gian bán thải qua gan được dự đoán bằng cách sử dụng mô hình được khuấy kỹ. Dữ liệu có mặt trong bảng dưới đây. Dữ liệu này có thể được sử dụng để so sánh độ ổn định về khả năng trao đổi tương đối của các hợp chất. Để tham chiếu, 39,5 giờ là thời gian bán thải tối đa có thể phát hiện được đối với thử nghiệm này. Như vậy, các hợp chất có giá trị là 39,5 có thể có thời gian bán thải vượt quá 39,5 giờ.

Hợp chất	t _{1/2} (giờ)	Hợp chất	t _{1/2} (giờ)
1		75	17,3

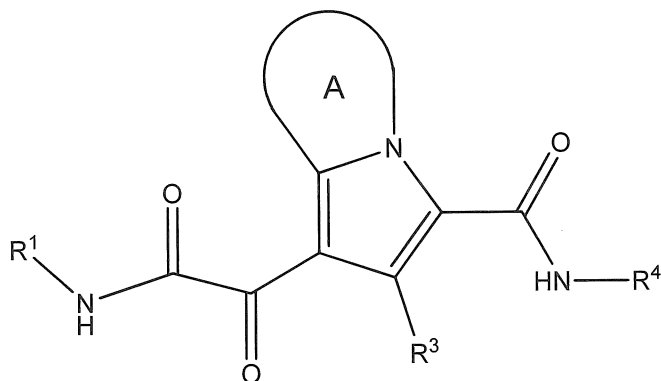
2	15	76	19,5
3	35,1	77	22,1
4	7,3	78	4,8
5	5,2	79	14,9
6	8,2	80	6,3
7	4,8	81	8,0
8	0,4	82	
9	11,7	83	19,2
10	1	84	10,7
11	0,7	85	
12	6,4	86	9,4
13	16,4	87	6,3
14	2,1	88	9,9
15	0,5	89	10,3
16	11,8	90	31,4
17	0,6	91	19,6
18	6	92	2,2
19	18,3	93	29,9
20	14,3	94	2,9
21	17,1	95	28,8
22	2,7	96	22,6
23	9,6	98	14,8
24	5	99	9,6
25	9,1	100	3,1
26	8,2	101	7,0

27	0,9	102	4,8
28	11,8	103	8,5
29	16,1	104	
30	27,2	105	24,3
31	8,6	106	
32	8,8	107	9,8
33	4,3	111	10,1
34	18,1	112	
35	39,5	113	
36	26,5	114	
37	10,9	115	39,5
38	13,8	116	39,5
39	4,2	117	10,5
40	5,2	118	15,2
41	4,9	119	11,0
42	3,5	120	13,5
43	16	121	19,8
44	39,5	124	1,0
45	13,3	125	1,9
46	16	126	10,7
47	39,5	127	15,2
48	7,9	128	
49	39,5	129	20,8
50	15,3	130	6,60
51	9,5	131	7,60

52	4,2	132	7,70
53	10,8	133	12,5
54	6,7	134	17,9
55	15,5	135	39,5
56	39,5	136	39,5
57	8,0	137	7,4
58	38,5	138	17,9
59	22,3	140	13,5
60	3,9	145	9,7
61	5,4	147	24,8
62	5,3	150	16,6
63	11,2	151	5,0
64	13,2	152	10,5
65	14,8		
66	1,4		
67			
68	5,2		
69	17,0		
70	39,5		
71	7,3		
72	39,5		
73	16,1		
74	22,2		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



Công thức I

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là halogen, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1A} là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{1B} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 $-OH$ hoặc $-NR^a R^b$, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1C} là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^X độc lập là $-H$, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

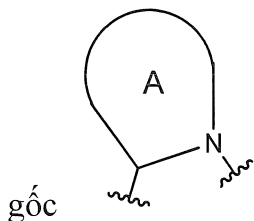
mỗi R^Y độc lập là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;
hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^a là $-H$, C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là $-H$ hoặc C_{1-3} alkyl; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;



là pyrrolidin hoặc dị vòng hai vòng có 5-7 cạnh có một nguyên tử nitơ, tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nhóm R^2 ;

trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen, C_{1-3} alkyl, $-OH$, hoặc $-OC_{1-3}$ alkyl;

R^3 là $-H$, halogen, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và

mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là $-\text{CN}$, halogen, C_{1-4} alkyl, $-\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

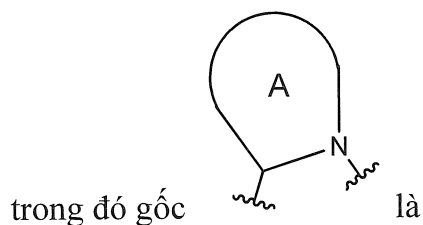
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{4A} .

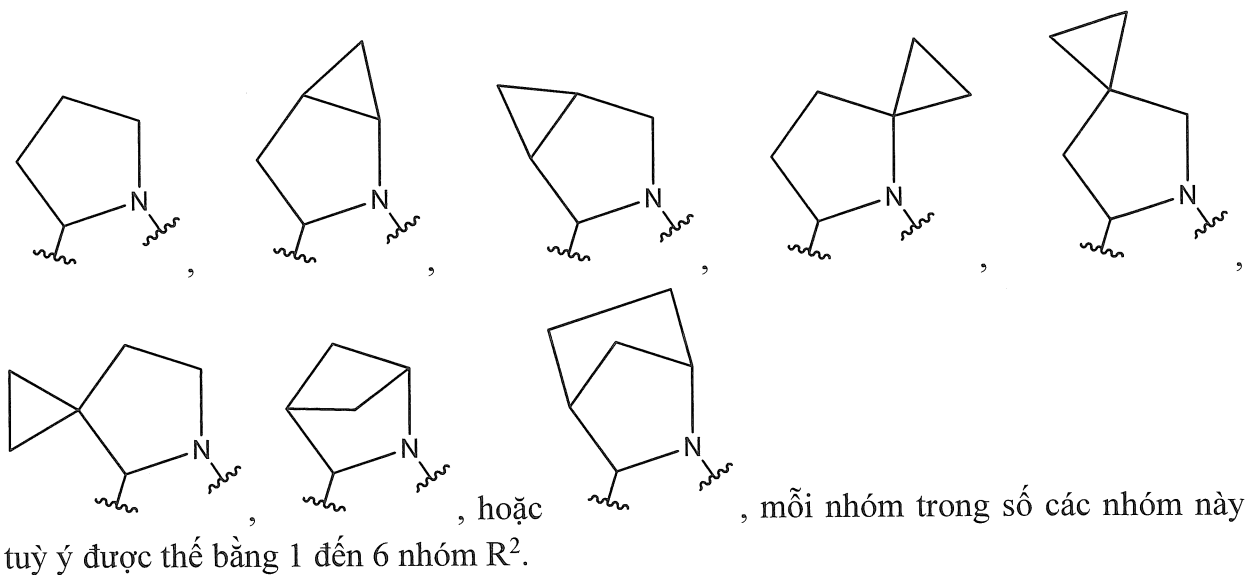
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{4A} độc lập là Cl , F , $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CN}$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{CH}_3$.

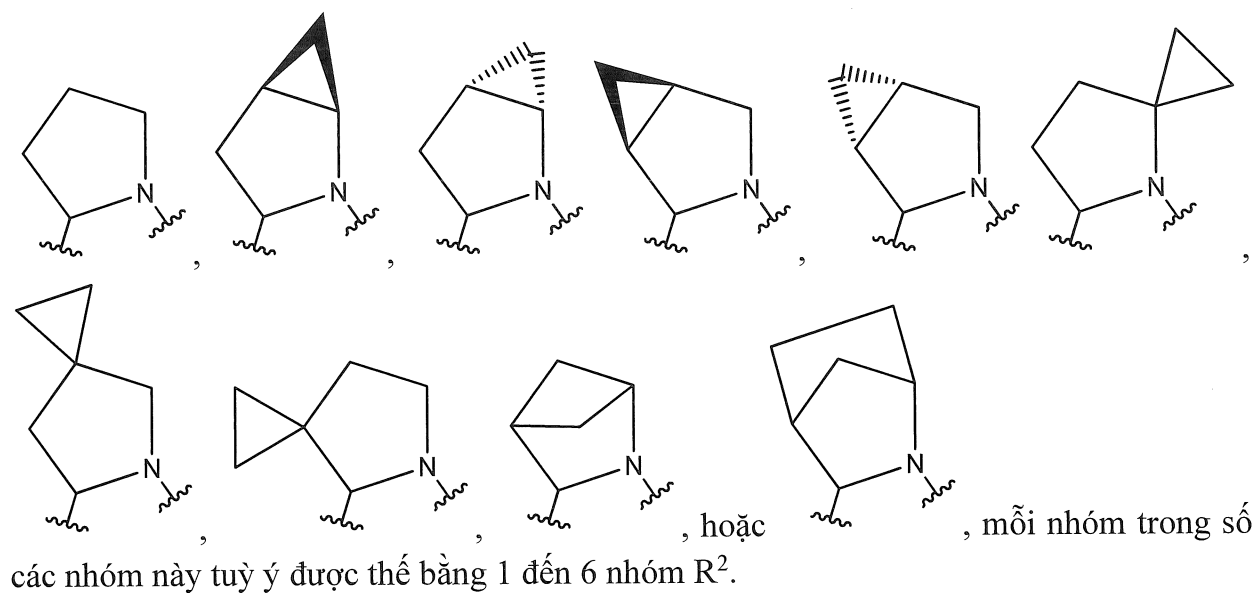
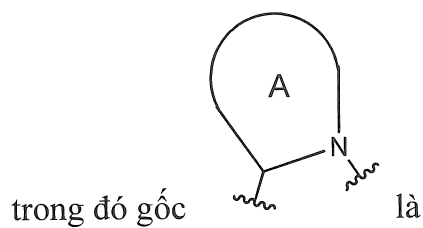
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó,

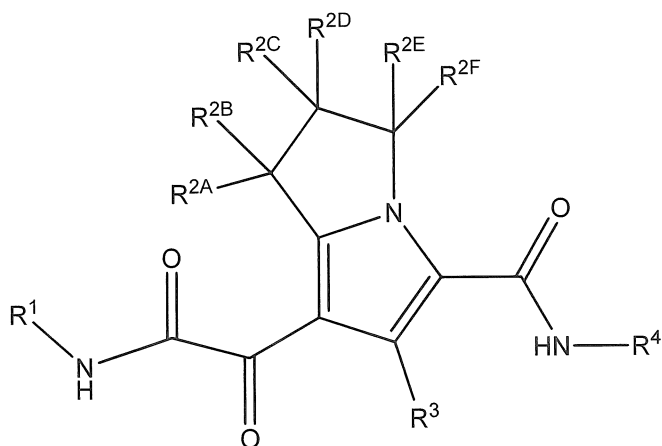




7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó,



8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó,
 trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (II)



Công thức II

trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} ;

mỗi R^{1A} độc lập là halogen, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1A} là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{1B} độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 $-OH$ hoặc $-NR^a R^b$, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkyl, $-C(O)NR^X R^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} , với điều kiện không quá 1 nhóm R^{1B} là heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^{1C} độc lập là C_{1-6} alkyl, oxo, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl hoặc $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl;

mỗi R^X độc lập là $-H$, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z , heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1

đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^Y độc lập là -H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z

trong đó mỗi R^Z độc lập là halogen, metyl, etyl, oxo, -OH, $-S(O)_2C_{1-3}$ alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

mỗi R^a là -H, C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

mỗi R^b là -H hoặc C_{1-3} alkyl; hoặc

R^a và R^b cùng nhau tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

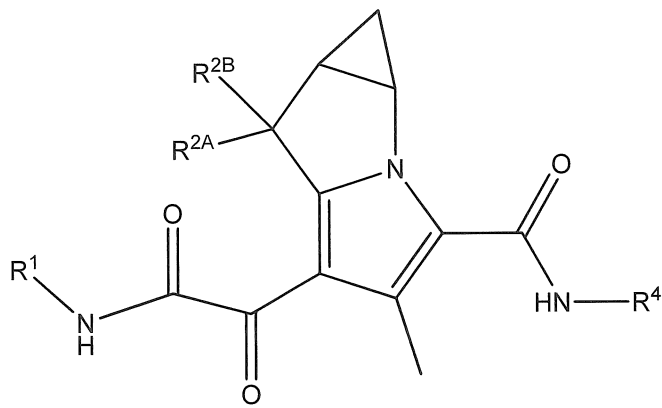
mỗi R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{2E} , và R^{2F} độc lập là -H, halogen, C_{1-3} alkyl, -OH, hoặc $-OC_{1-3}$ alkyl, hoặc R^{2C} hoặc R^{2D} có thể cùng với R^{2E} hoặc R^{2F} để tạo ra nhóm xyclopropyl;

R^3 là halogen hoặc metyl;

R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{4A} , hoặc pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} ; và

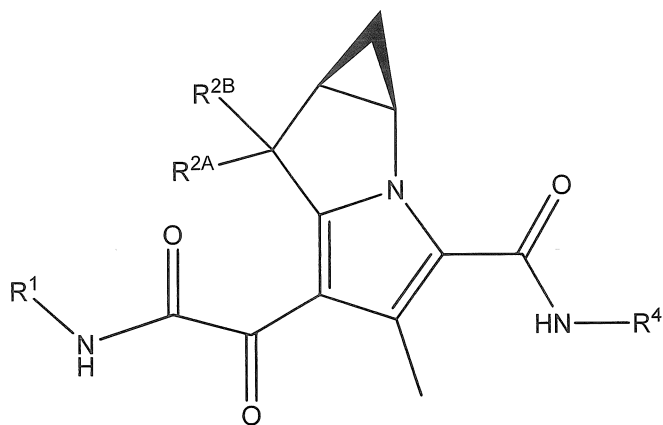
mỗi R^{1D} , R^{4A} , và R^{4B} độc lập là -CN, halogen, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OC_{1-4}$ haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (III)



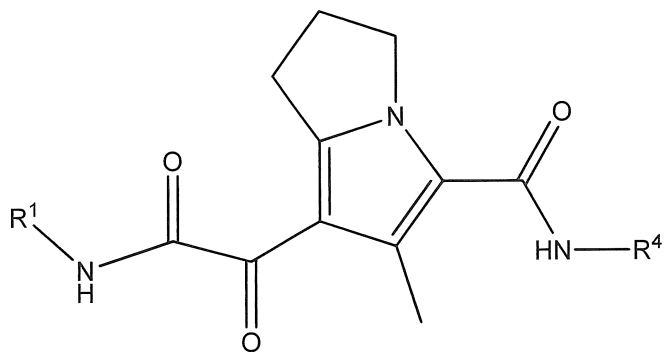
Công thức III

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IIIa)



Công thức IIIa

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IV):



Công thức IV

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A}, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý

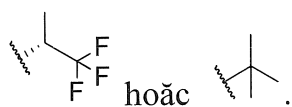
được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} .

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} .

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là metyl, etyl, propyl, butyl, hoặc pentyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} .

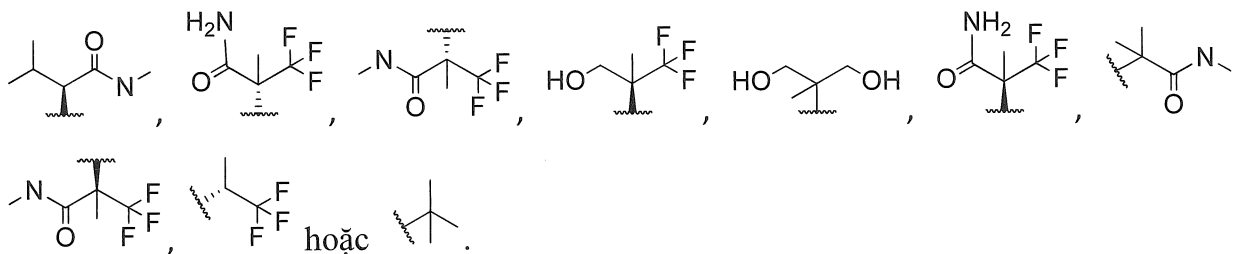
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là etyl hoặc butyl tùy ý được thế bằng C_{1-2} haloalkyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là



17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là etyl, propyl, hoặc butyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1A} , trong đó mỗi R^{1A} độc lập là C_{1-2} haloalkyl, $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}alkyl)$, hoặc $-C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 hoặc 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là



19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} .

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} .

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 19 hoặc 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{1B} độc lập là halogen, C_{1-3} alkyl được thế bằng $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} .

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{1B} độc lập là flo, $-CH_2NR^aR^b$ hoặc $-C(O)NR^XR^Y$.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc 19 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^a là metyl hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1Z} ;

R^b là $-H$; hoặc

R^a và R^b cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

R^X là metyl hoặc heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z ;

R^Y là $-H$;

hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z .

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19 đến 23, hoặc muối được dụng của nó, trong đó 1 hoặc 2 nhóm R^{1B} tùy ý là flo và một nhóm R^{1B} là $-CH_2NR^aR^b$, trong đó R^a là thietanyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm oxo hoặc metyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl và R^b là $-H$ hoặc R^a và R^b cùng nhau để tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó 1 hoặc 2 nhóm R^{1B} tùy ý là flo và một nhóm R^{1B} là $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là metyl hoặc thietanyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm metyl hoặc oxo, R^Y là $-H$, hoặc R^X và R^Y cùng nhau để tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, azetidinyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm mà độc lập là flo, oxo, metyl, hoặc $-S(O)_2CH_3$.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z và R^Y là $-H$ hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^Z .

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-11, 19 đến 22, hoặc 26, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclobutyl được thế bằng 2 halogen và $-C(O)NR^XR^Y$, trong đó R^X là C_{1-3} alkyl và R^Y là $-H$.

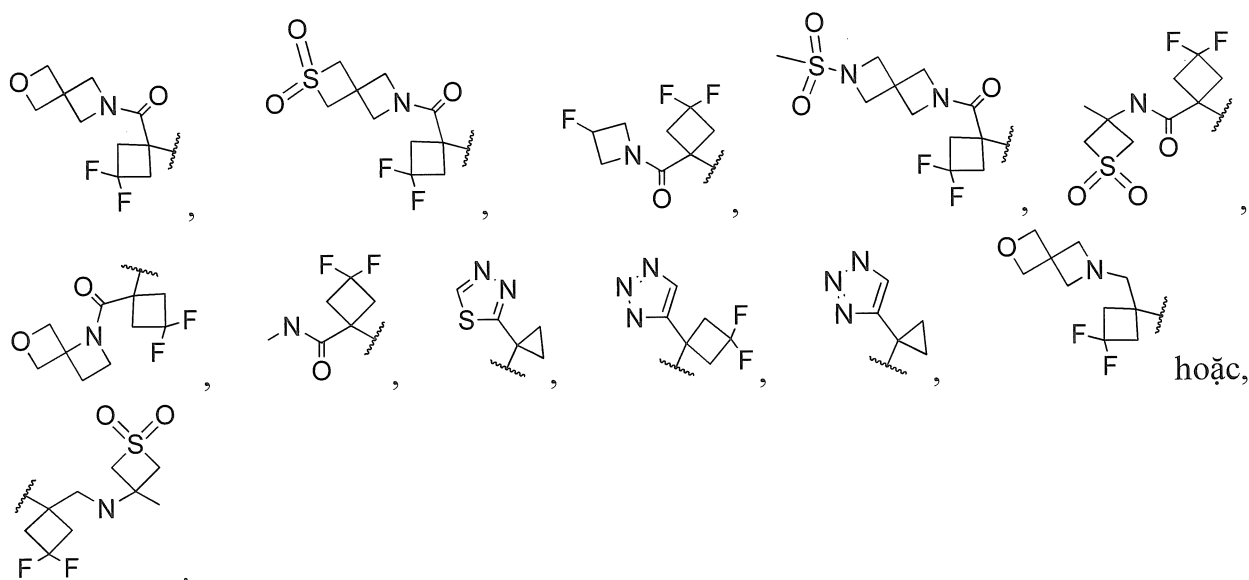
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} .

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 19 đến 21, hoặc 28, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen và heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} .

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 19 đến 21, 28, hoặc 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và triazolyl hoặc thiadiazolyl.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 19 đến 21, hoặc 28 đến 30, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và triazolyl.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc 19 đến 31, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là



33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 19, hoặc muối được dựng của nó, trong đó R^1 là C_{3-5} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{1B} , trong đó:

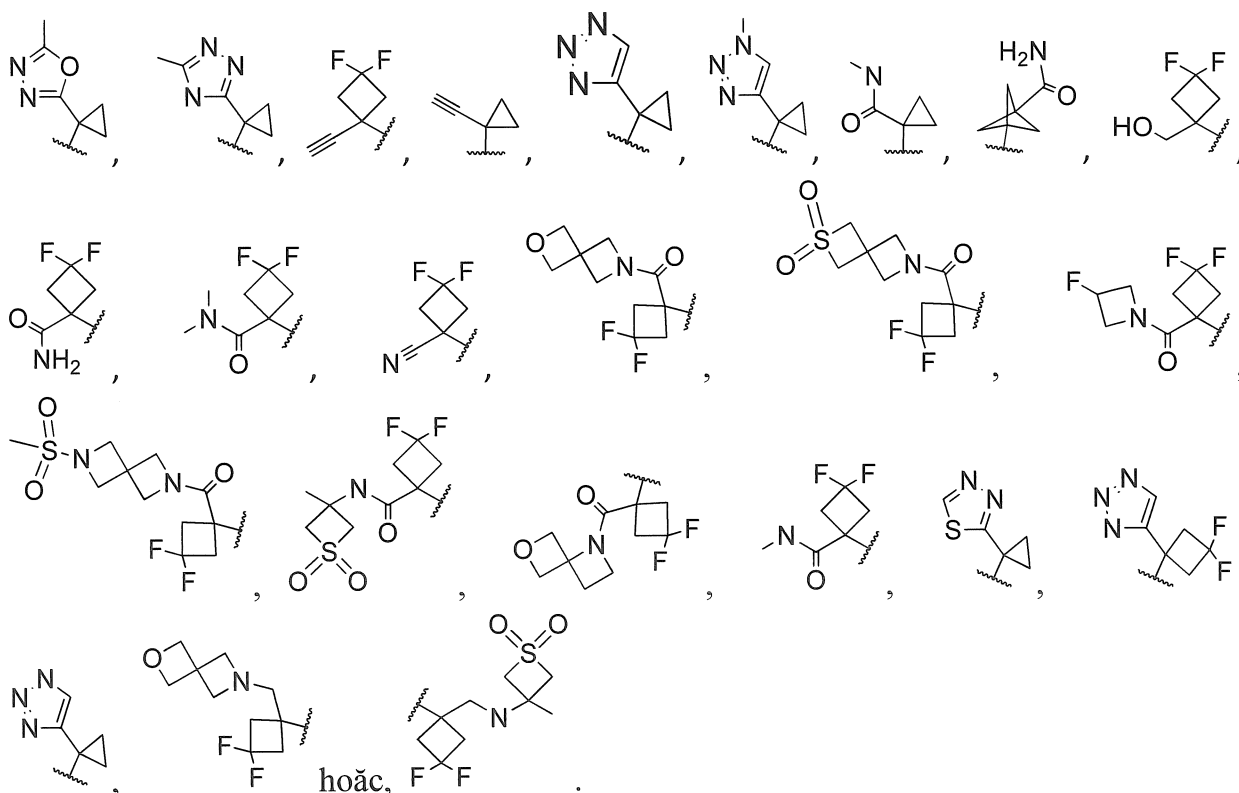
mỗi R^{1B} độc lập là halogen, etynyl, $-CN$, C_{1-3} alkyl được thế bằng $-OH$, hoặc $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} .

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 19, hoặc 33, hoặc muối được dựng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, xyclobutyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1B} trong đó:

mỗi R^{1B} độc lập là halogen, etynyl, $-CN$, C_{1-3} alkyl được thế bằng $-OH$ hoặc $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^XR^Y$, hoặc heteroaryl có 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1D} .

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 19 đến 21, 28, 29, 33, hoặc 34, hoặc muối được dựng của nó, trong đó R^1 là xyclopropyl hoặc xyclobutyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 flo và một trong số oxadiazolyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, triazolyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, hoặc thiadiazolyl.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc 19 đến 35, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là



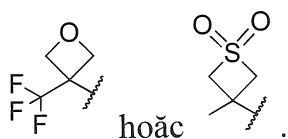
37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là heterocyclyl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} .

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 37, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là heterocyclyl có 3 đến 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} .

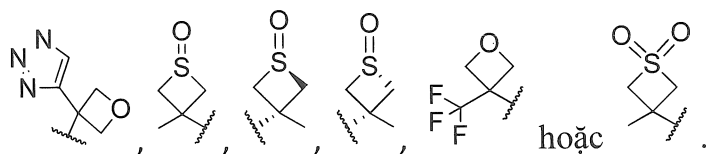
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, 37, hoặc 38, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là oxetanyl hoặc thietanyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{1C} .

40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 37 đến 39, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{1C} độc lập là $C_{1-3}alkyl$, $-CF_3$, hoặc oxo.

41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 37 đến 40, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là



42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 37 đến 40, hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong đó R^1 là



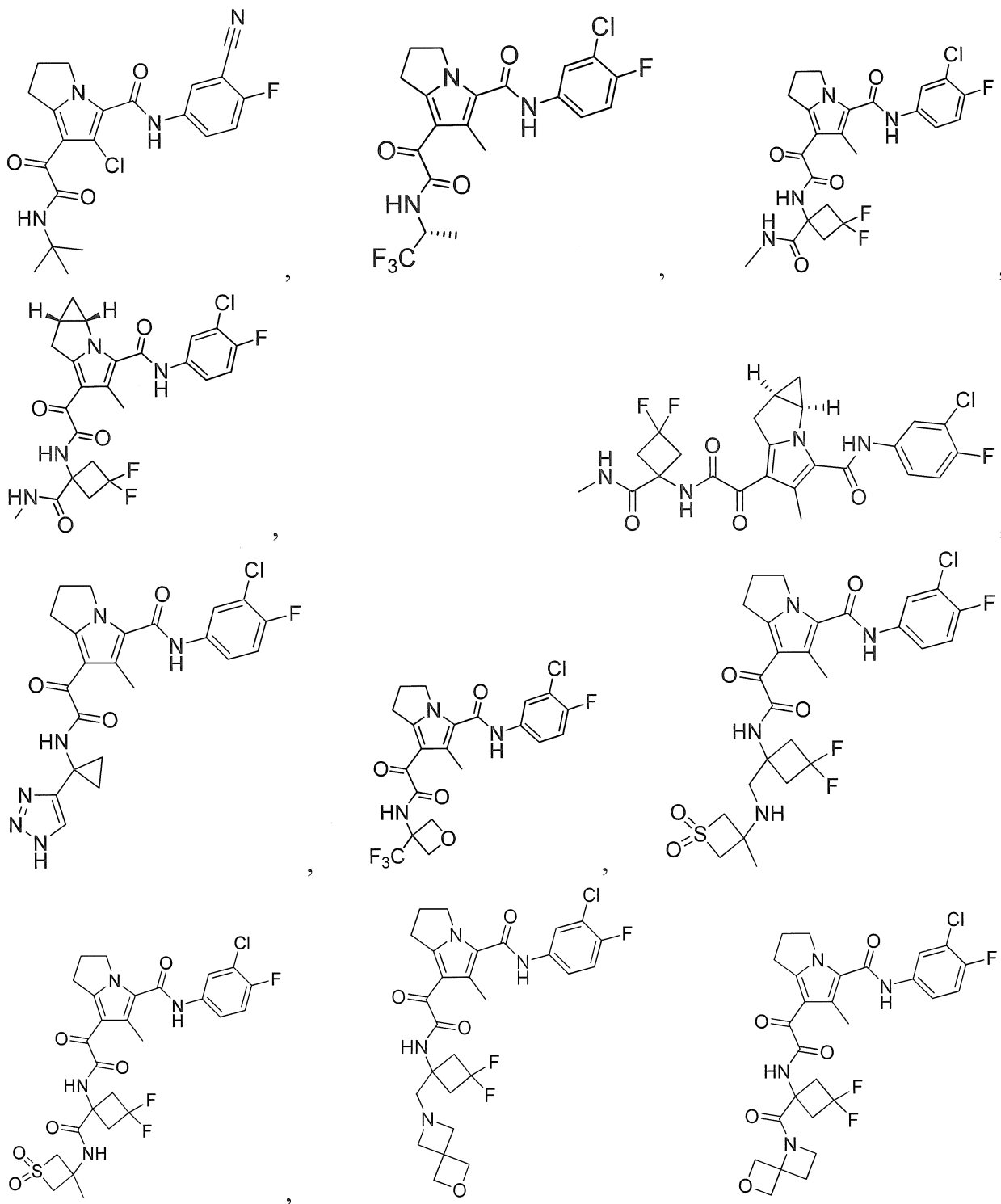
43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 hoặc 12 đến 42, trong đó R^{2C} cùng với R^{2E} để tạo ra nhóm xyclopropyl và mỗi R^{2D} và R^{2F} là $-H$.

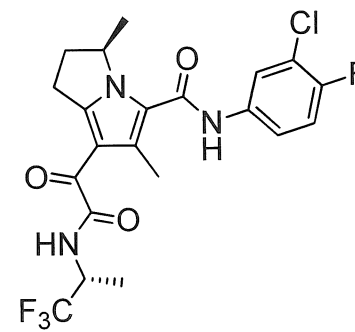
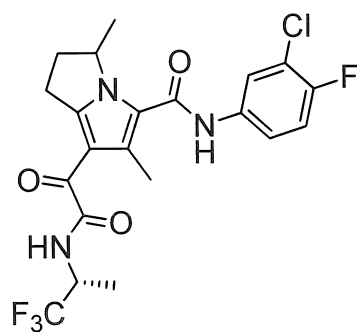
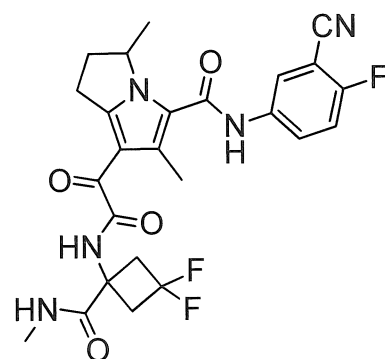
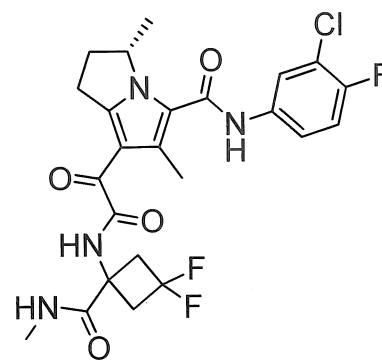
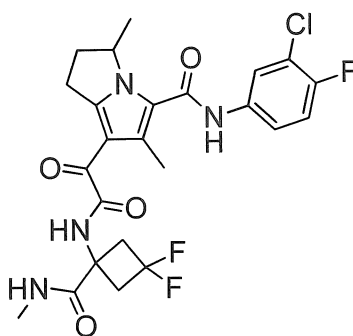
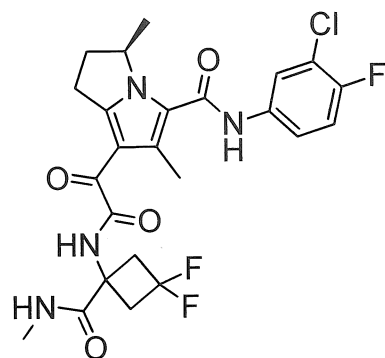
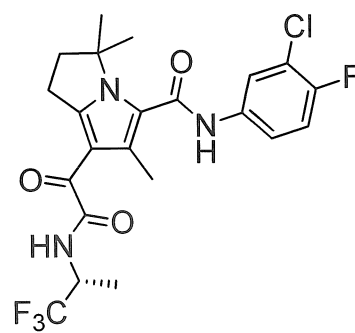
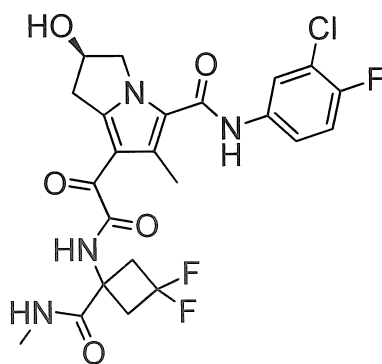
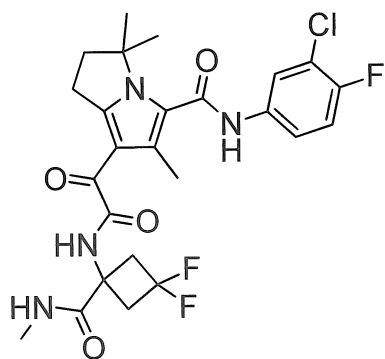
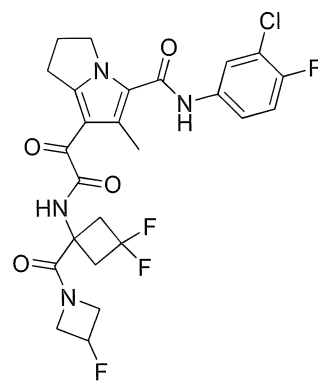
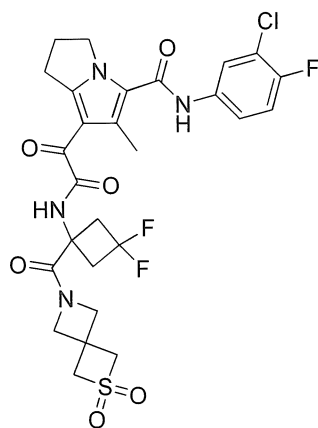
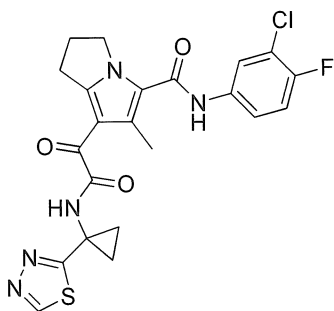
44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 hoặc 12 đến 43, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2A} và R^{2B} là $-H$.

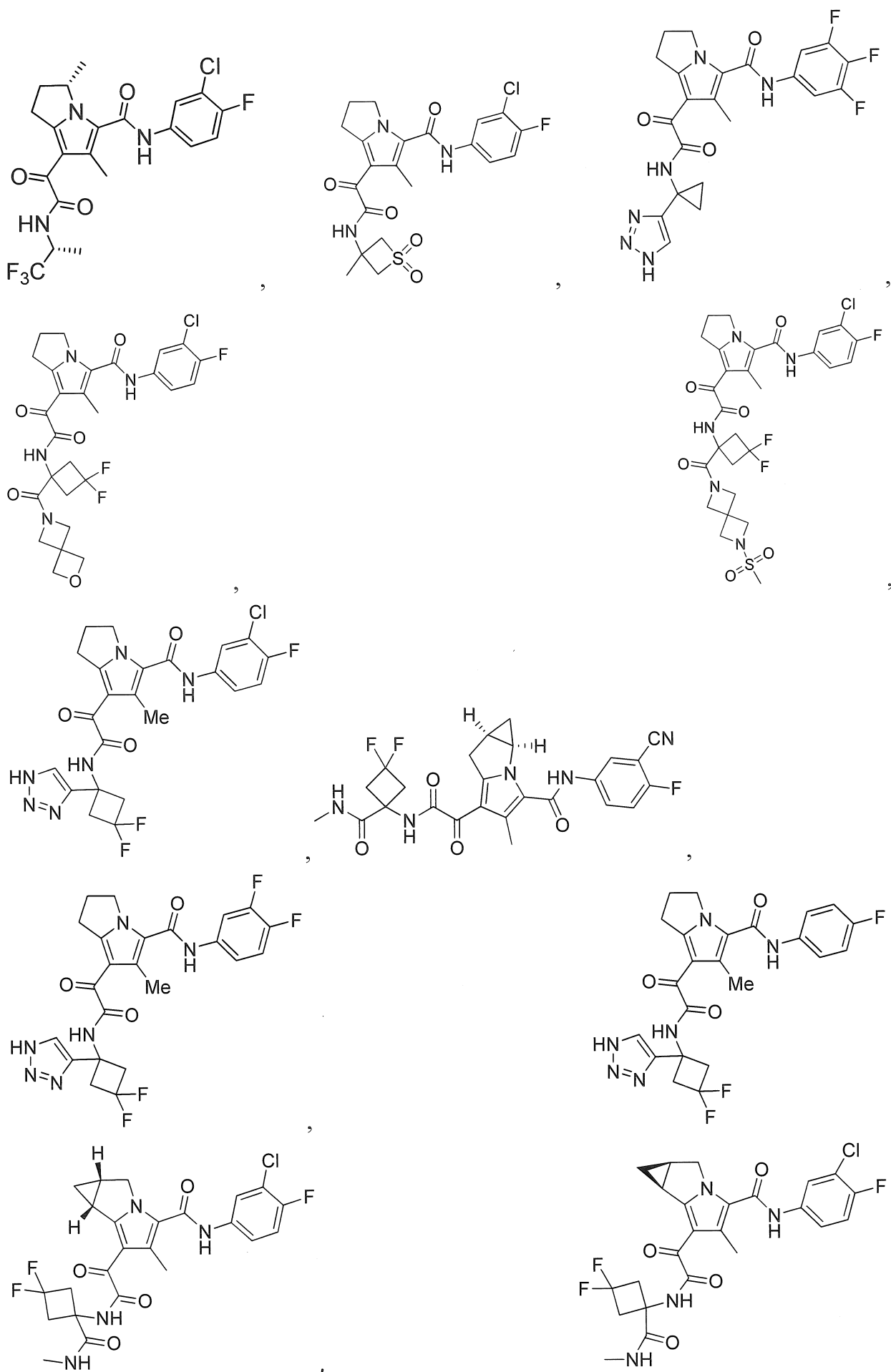
45. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, hoặc 4 đến 44 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là pyridinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{4B} .

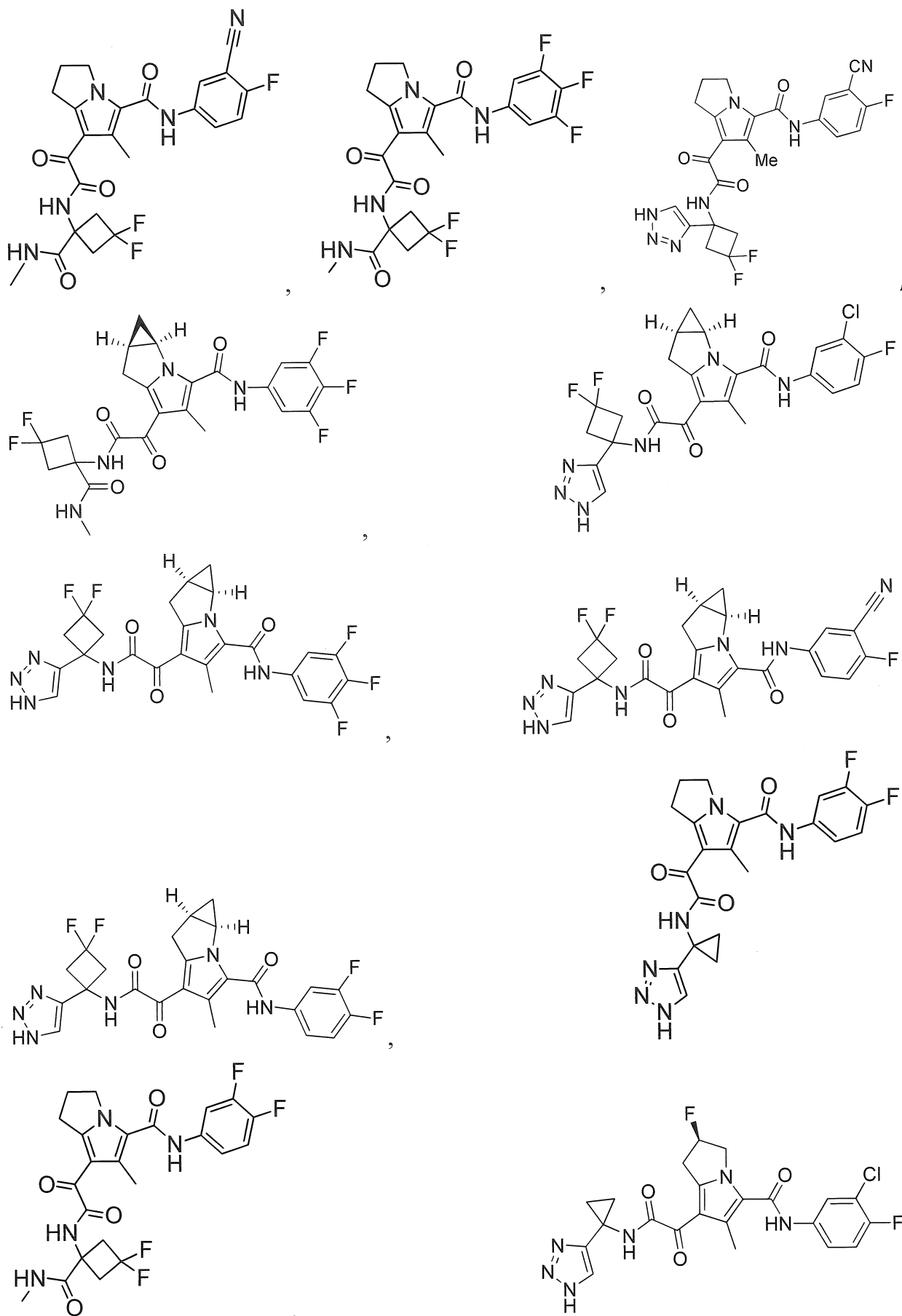
46. Hợp chất theo điểm 45, trong đó R^4 là pyridin-4-yl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ F , Cl , CF_3 , và CHF_2 .

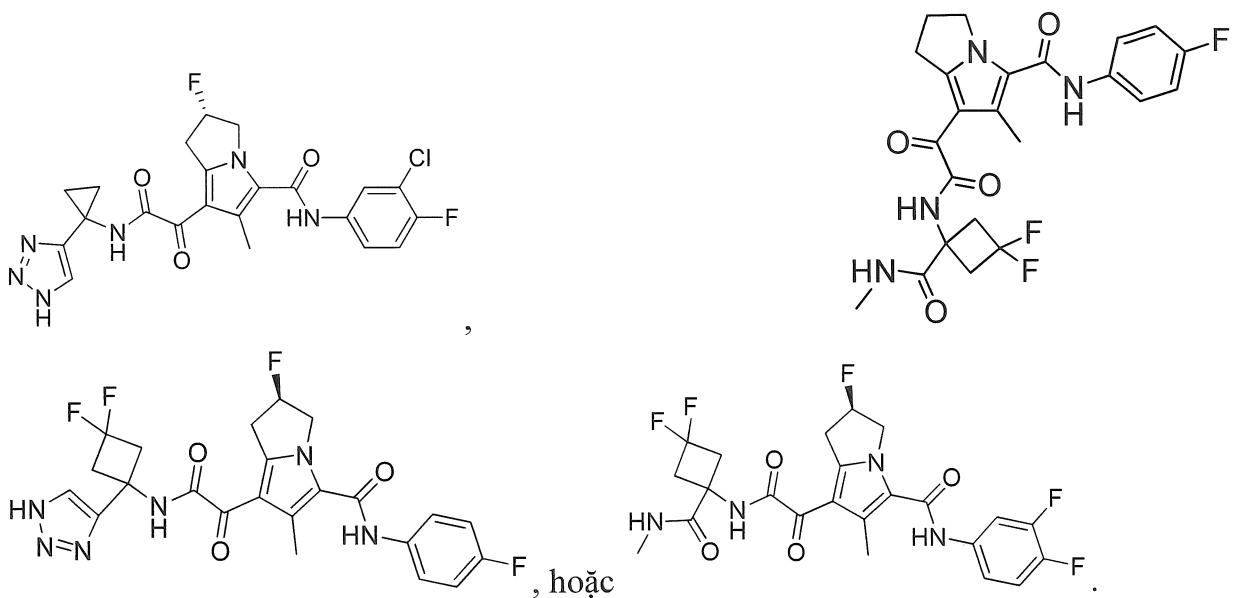
47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là



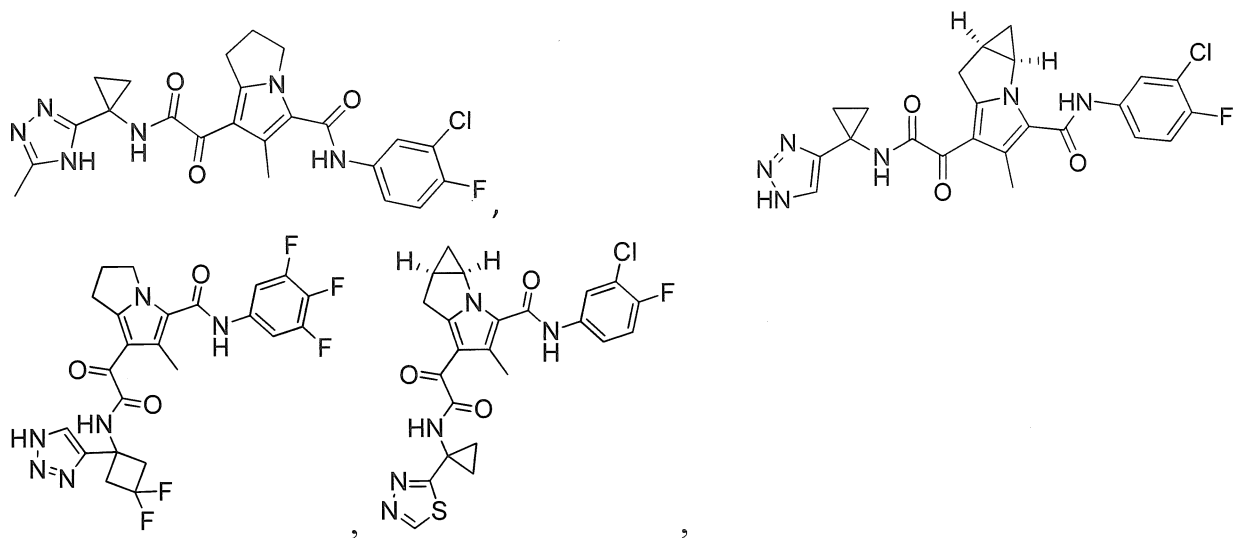


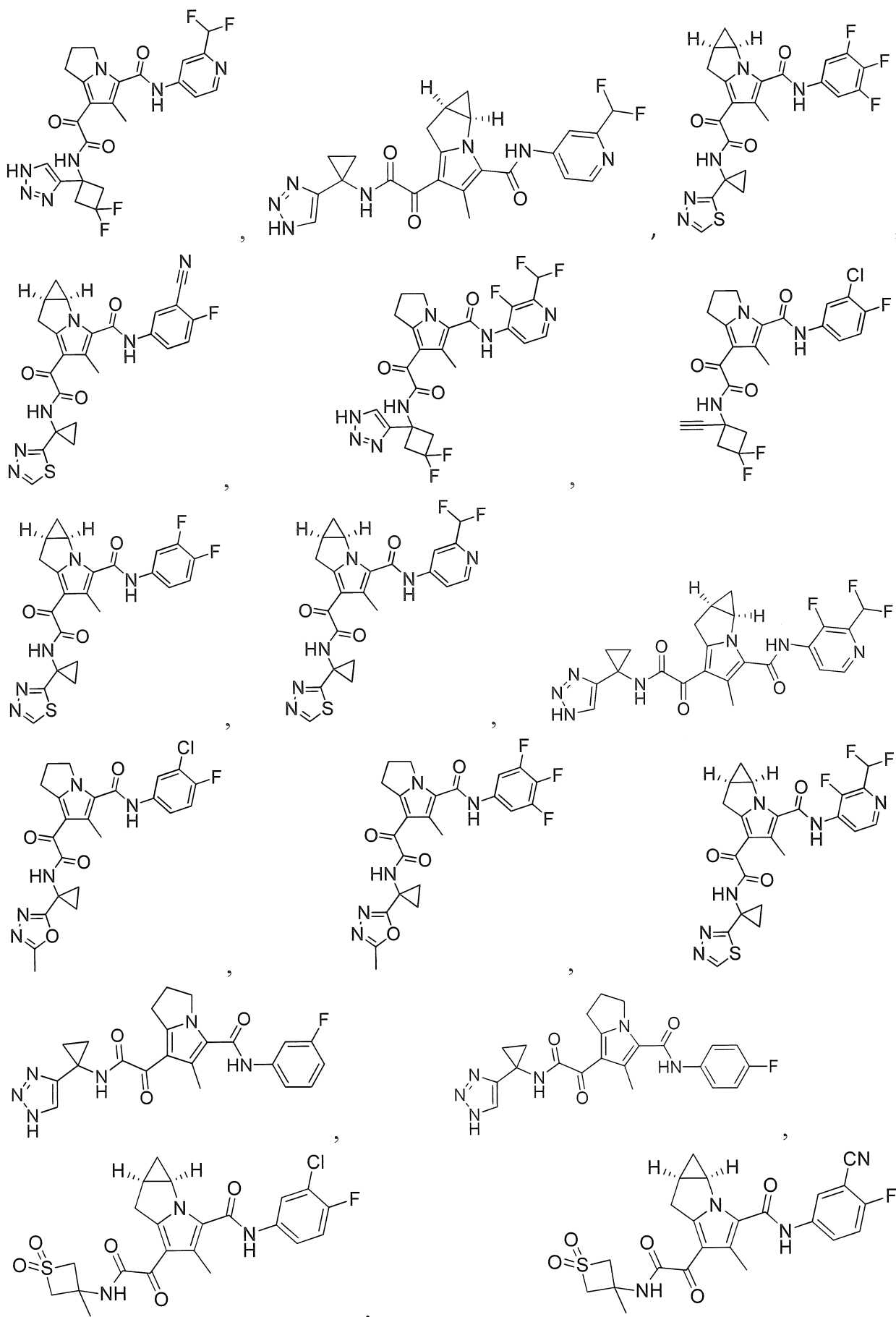


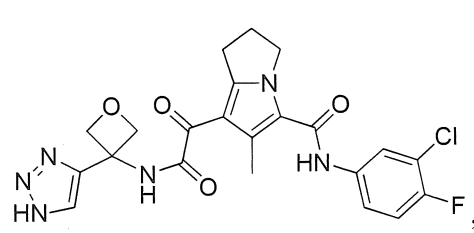
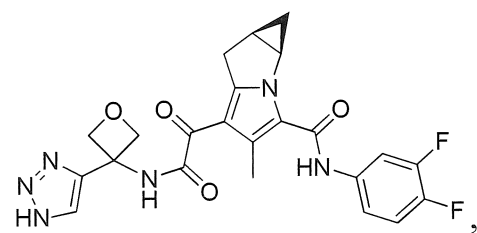
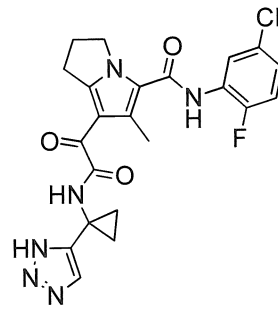
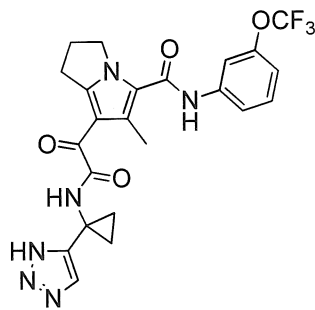
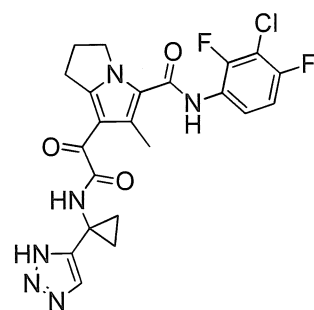
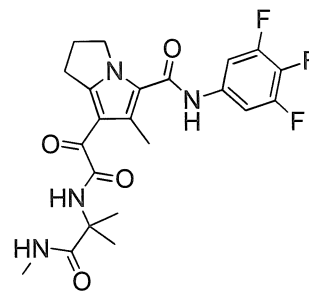
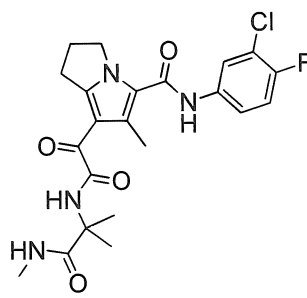
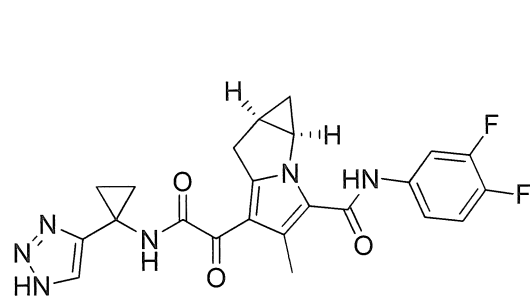
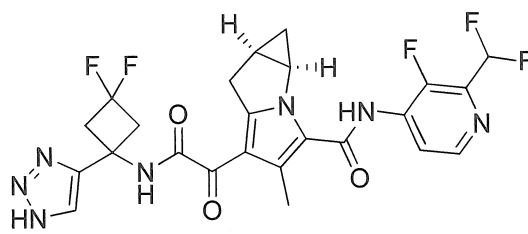
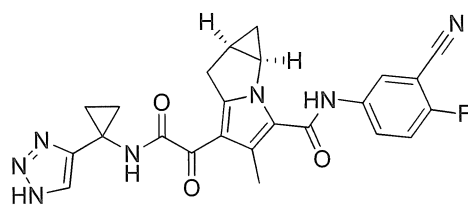
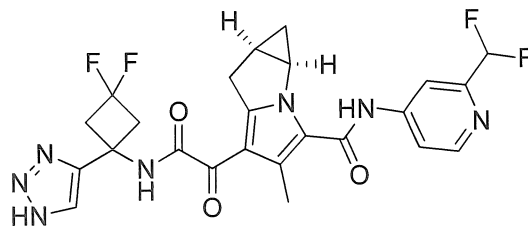
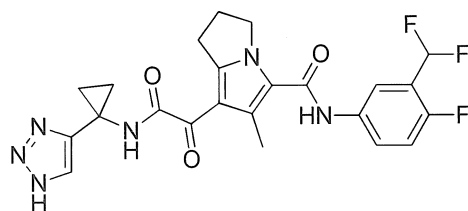
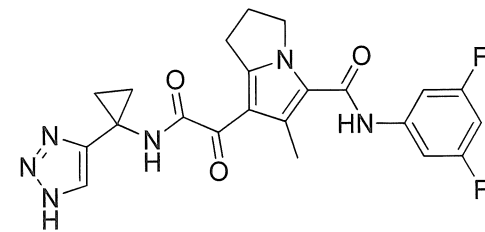
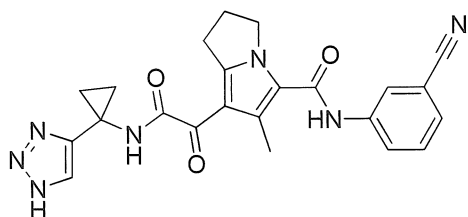
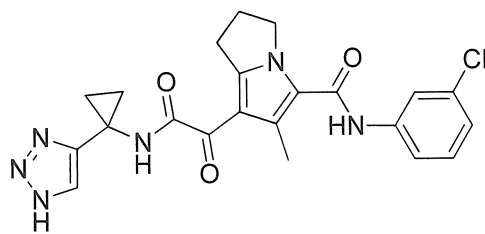
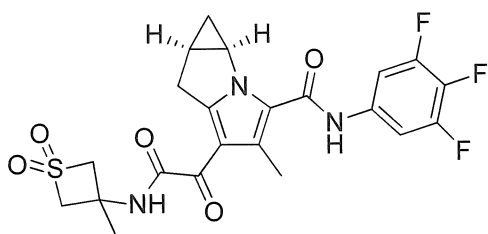


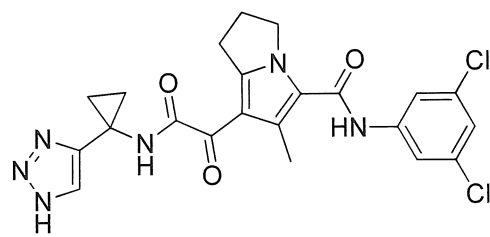
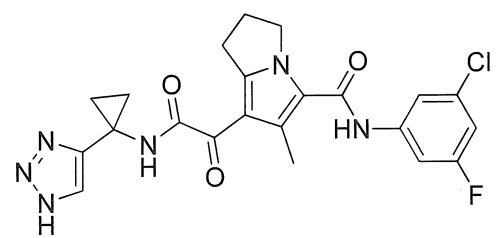
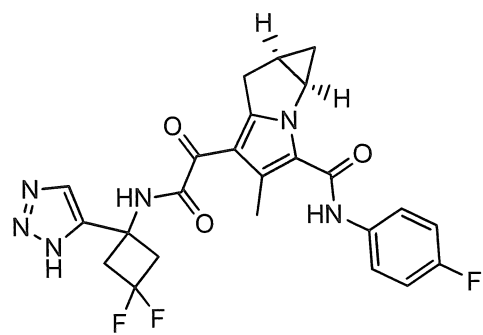
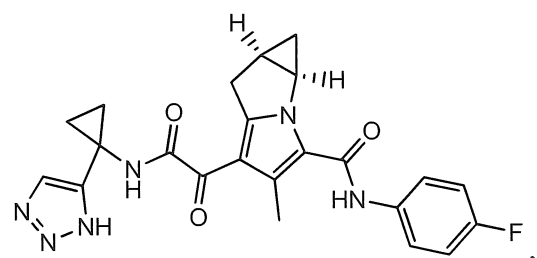
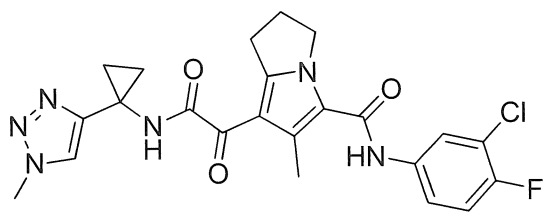
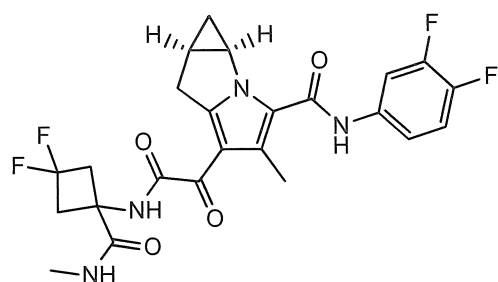
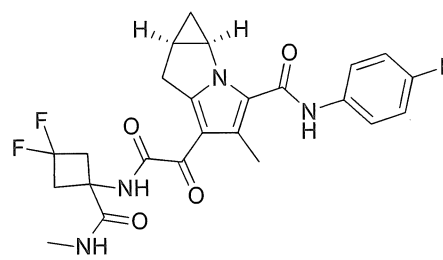
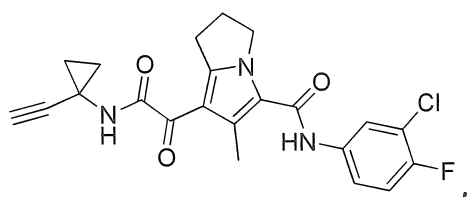
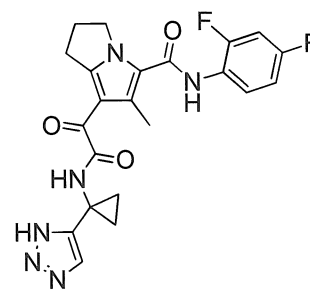
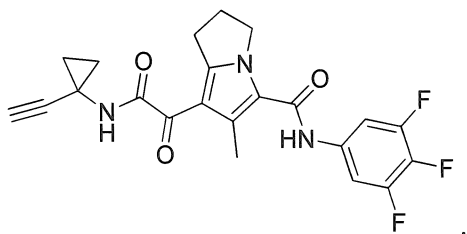
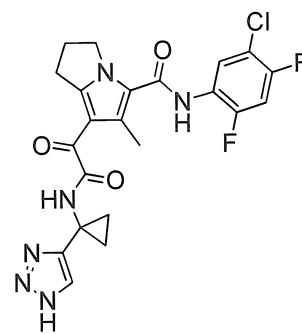
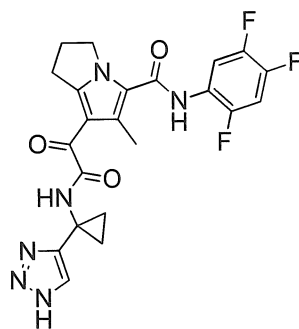
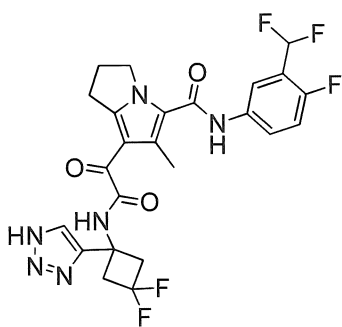


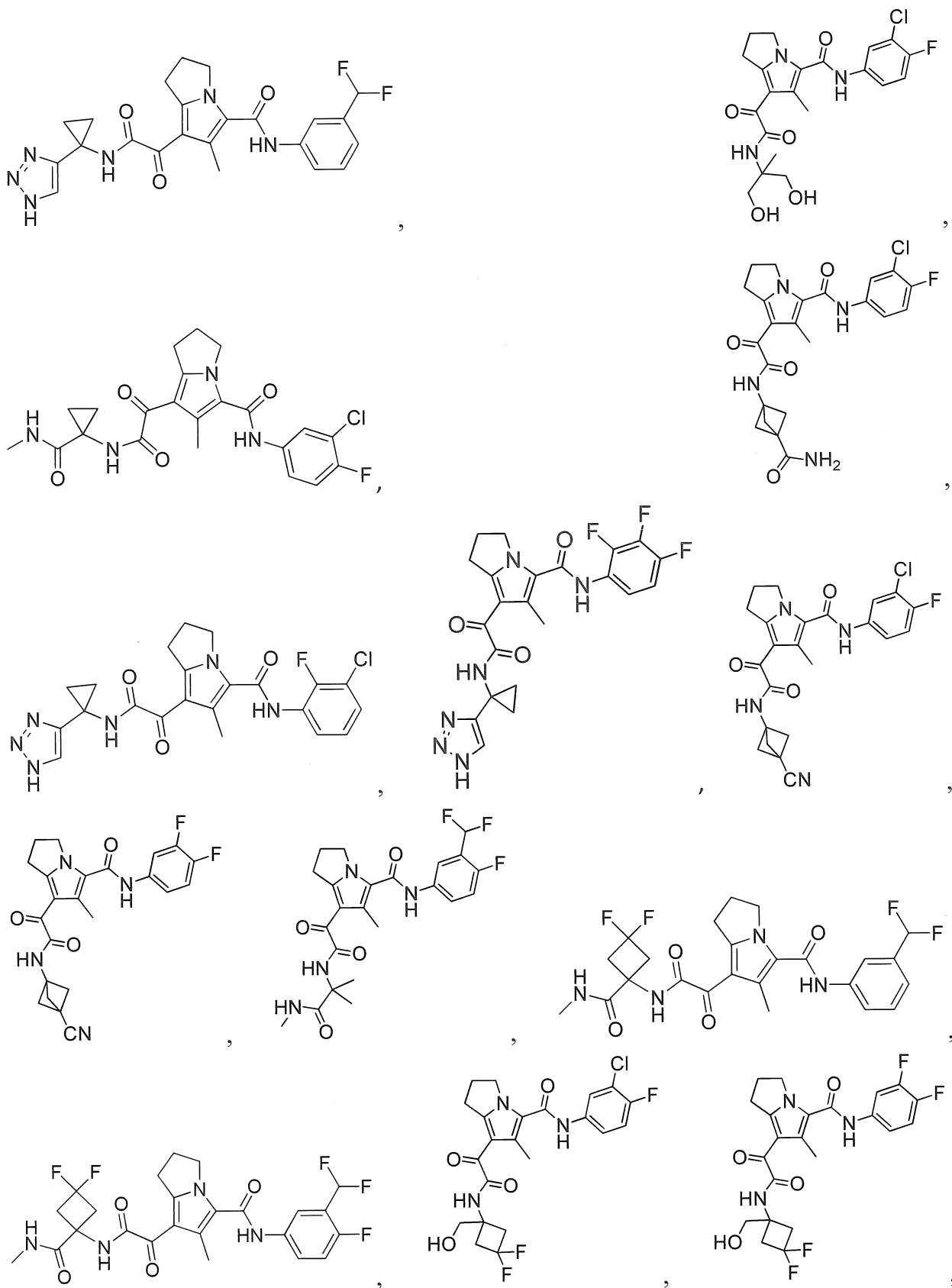
48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là

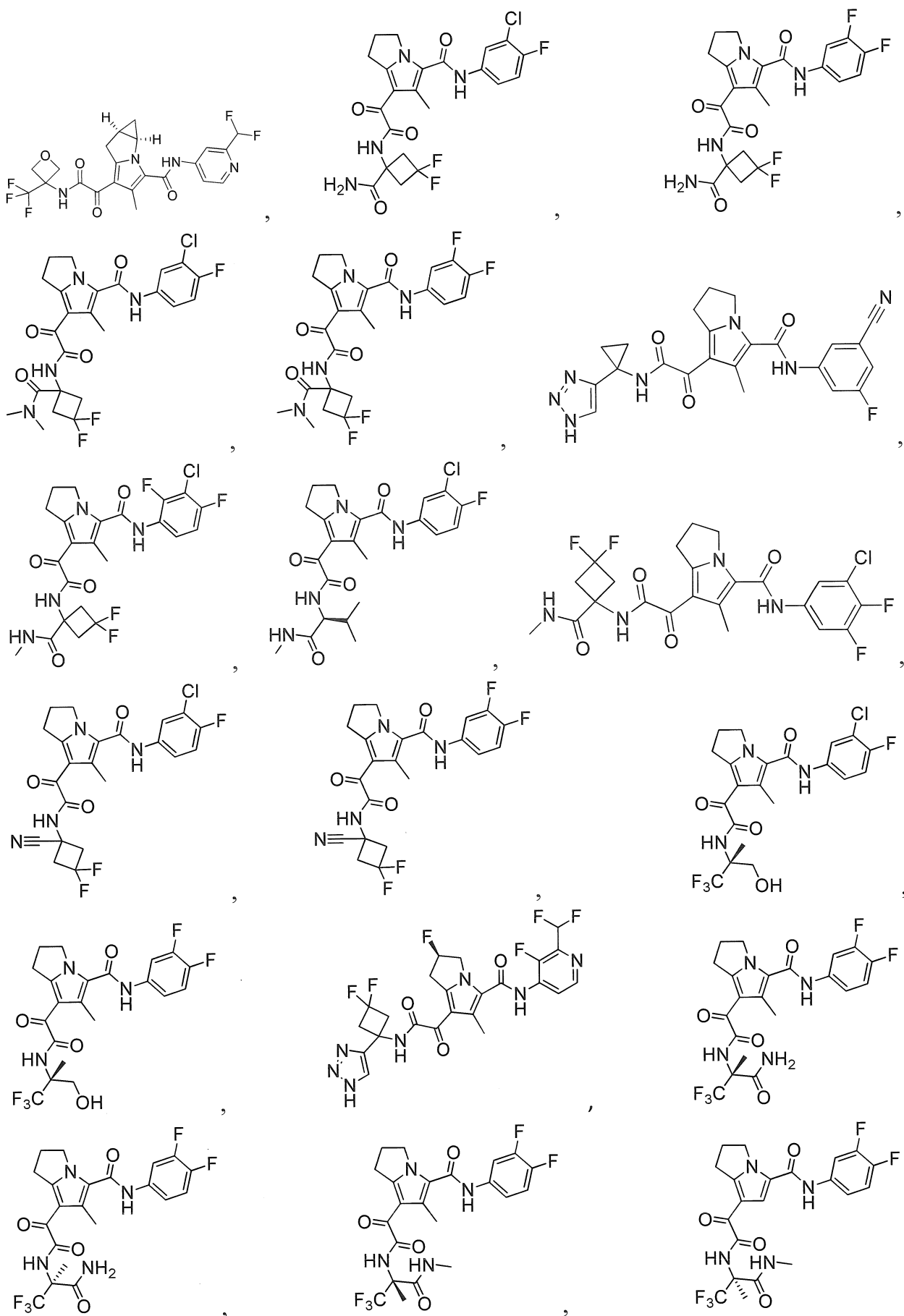


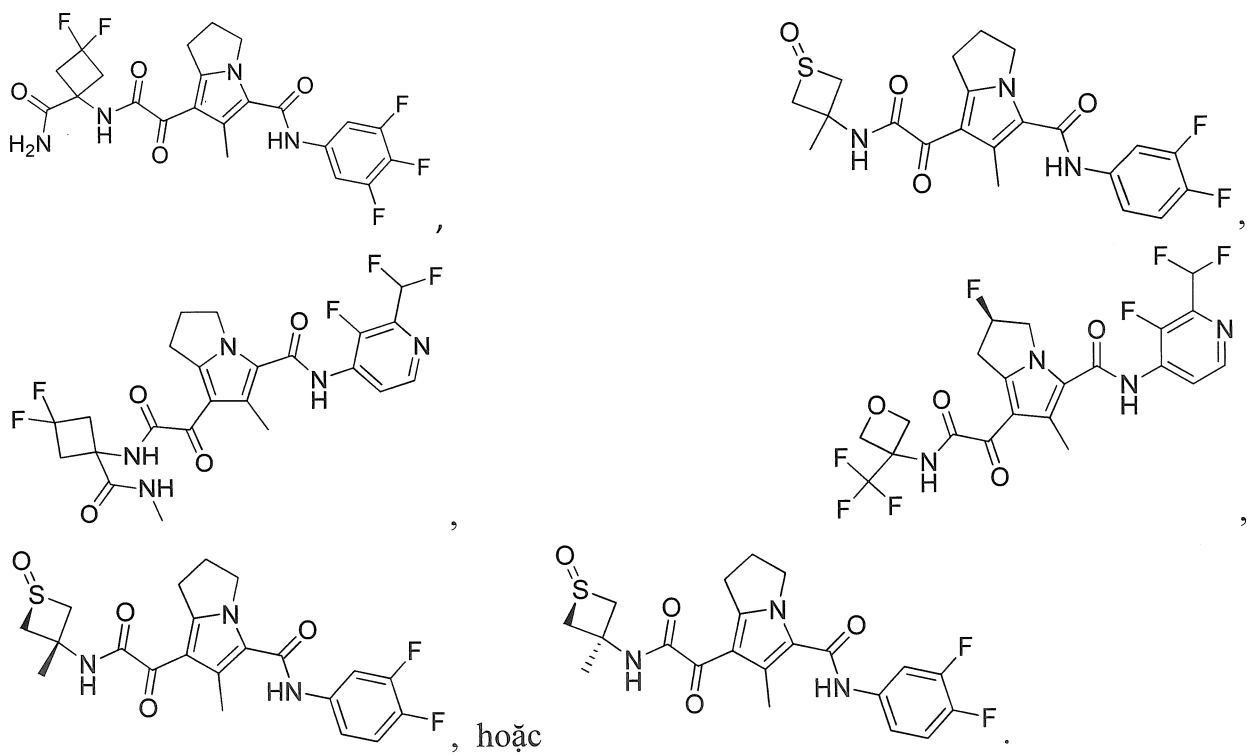




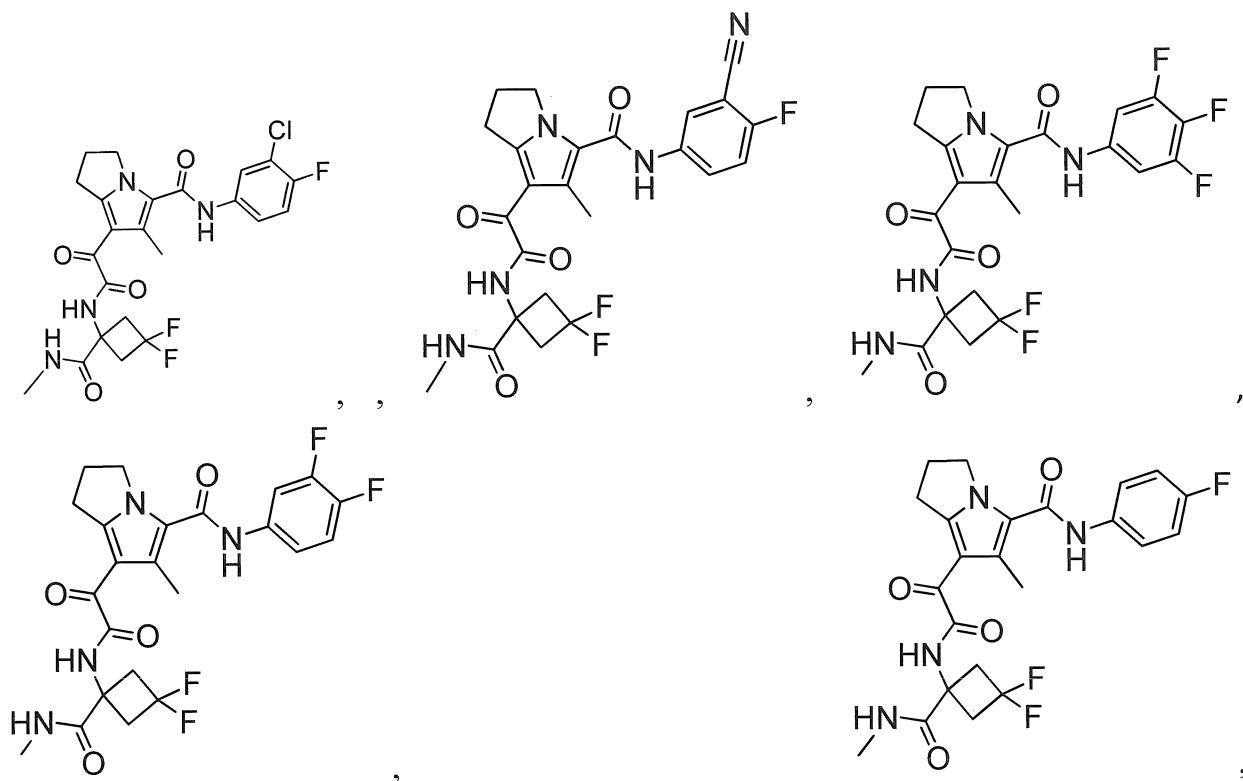


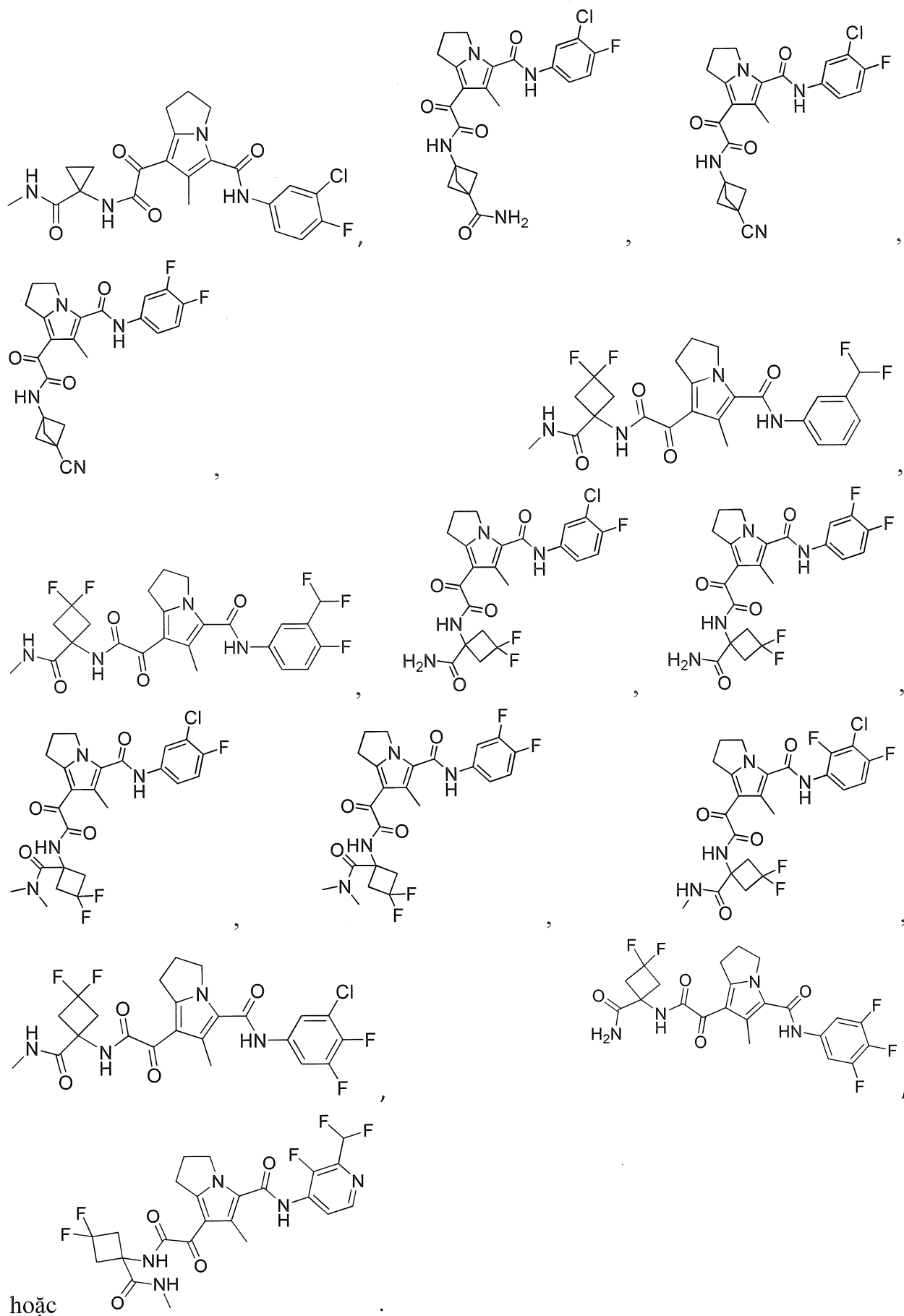




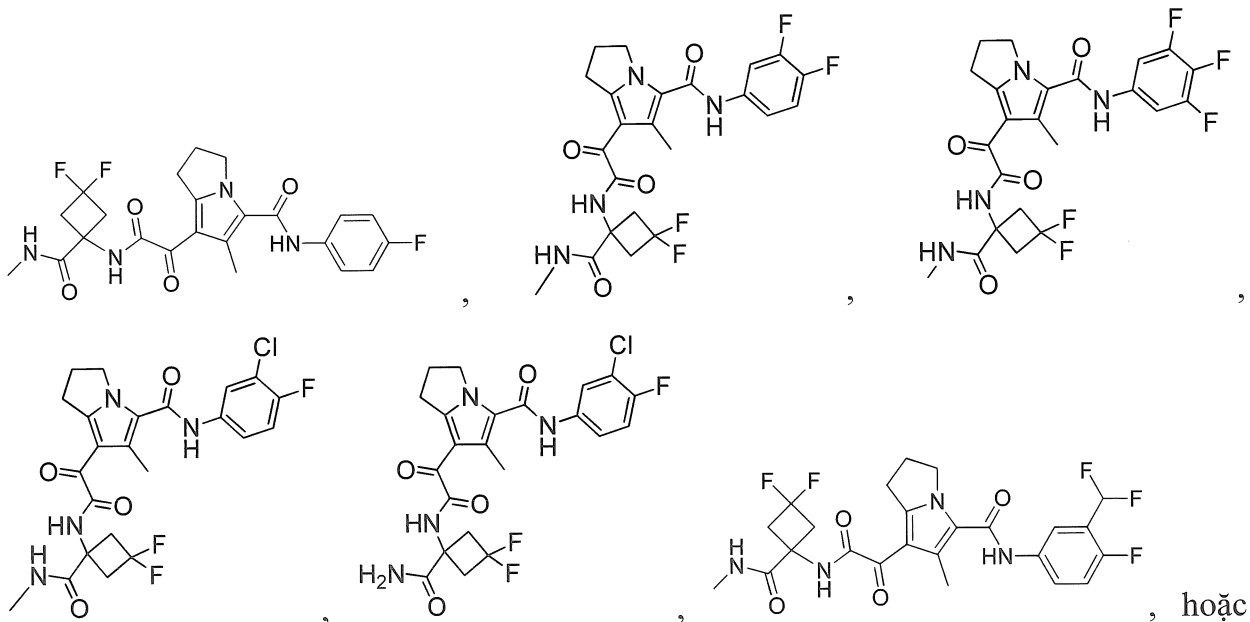


49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là



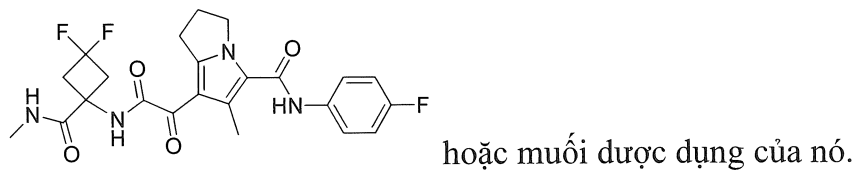


50. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 49, trong đó hợp chất này là

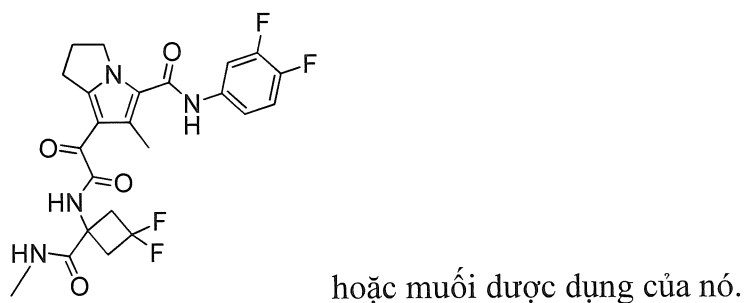


muối được dụng của nó.

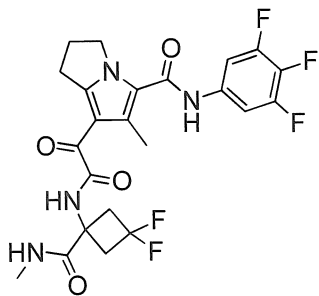
51. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 50, trong đó hợp chất này là



52. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 50, trong đó hợp chất này là

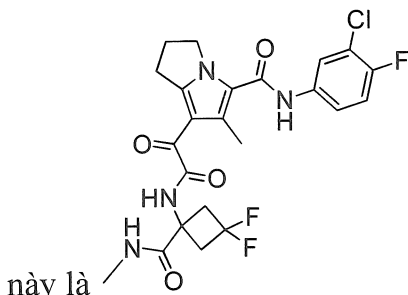


53. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 50, trong đó hợp chất này là



hoặc muối được dụng của nó.

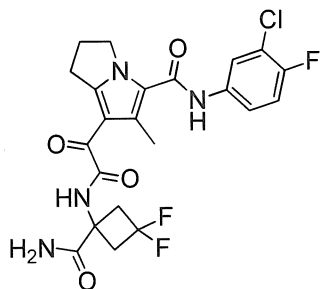
54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 50, trong đó hợp chất



này là

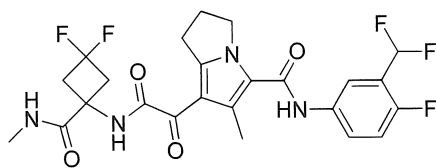
hoặc muối được dụng của nó.

55. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 50, hợp chất này là



hoặc muối được dụng của nó.

56. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46 hoặc 50, hợp chất này là



hoặc muối được dụng của nó.

57. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 56 hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

58. Dược phẩm theo điểm 57, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

59. Dược phẩm theo điểm 58, trong đó một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ thuốc kết hợp HBV, vaccin HBV, chất ức chế ADN polymeaza của HBV, chất điều biến miễn dịch chất điều biến thụ thể tương tự toll (TLR), phối tử thụ thể interferon alpha, chất ức chế hyaluronidaza, chất ức chế kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), chất ức chế protein 4 gắn kết với lympho bào T gây độc tế bào (ip4), chất ức chế cyclophilin, chất ức chế sự đi vào của virus HBV, mRNA của virus hướng tới oligonucleotit đối nghĩa, ARN có thể can thiệp ngắn (siARN) và chất điều biến ddRNAi endonucleaza, chất ức chế ribonucleotit reductaza, chất ức chế kháng nguyên HBV E, chất ức chế ADN vòng khép kín đồng hóa trị (cccADN), chất chủ vận thụ thể farnesoid X, kháng thể HBV, chất đối kháng CCR2 chemokin, chất chủ vận thymosin, xytokin, chất điều biến nucleoprotein, chất kích thích gen 1 có thể cảm ứng bởi axit retinoic, chất kích thích NOD2, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), chất ức chế con đường indolamin-2, 3-dioxyaza (IDO), chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, thymosin alpha-1 tái tổ hợp, chất ức chế tyrosin kinaza của bruton (BTK), chất ức chế KDM, chất ức chế quá trình sao chép HBV, chất ức chế arginaza, và các thuốc HBV khác.

60. Dược phẩm theo điểm 58 hoặc 59, trong đó một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), và lamivudine (EPIVIR-HBV®).

61. Dược phẩm theo điểm 58 hoặc 59, trong đó một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, và tenofovir alafenamit hemifumarat.