(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) **1-0035842**

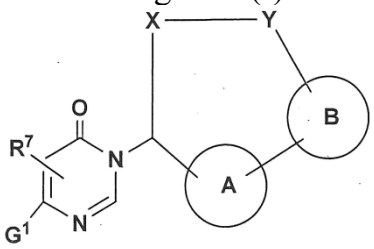
(51)[7] **C07D 471/08**; C07D 487/08; A61K 31/529; A61P 7/00

(13) **B**

(21) 1-2016-03218 (22) 30/01/2015
(86) PCT/US2015/013654 30/01/2015 (87) WO2015/116886 06/08/2015
(30) 61/933,942 31/01/2014 US; 62/058,293 01/10/2014 US
(45) 25/05/2023 422 (43) 25/10/2016 343A
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America
(72) CORTE James R. (US); DE LUCCA Indawati (US); FANG Tianan (CN); YANG Wu (US); WANG Yufeng (CN); DILGER Andrew K. (US); PABBISETTY Kumar Balashanmuga (IN); EWING William R. (US); ZHU Yeheng (US); WEXLER Ruth R. (US); PINTO Donald J. P. (US); ORWAT Michael J. (US); SMITH Leon M. II (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT VÒNG LỚN LÀM CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ XIA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó tất cả các biến là như được xác định trong bản mô tả này. Hợp chất này có tác dụng ức chế chọn lọc yếu tố XIa hoặc ức chế cả yếu tố XIa lẫn kallikrein huyết tương. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều trị bệnh huyết khối tắc mạch và/hoặc bệnh viêm bằng cách sử dụng dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề xuất các hợp chất vòng lớn, và các chất tương tự chúng, có tác dụng ức chế yếu tố XIa hoặc có tác dụng ức chế cả yếu tố XIa lẫn kallikrein huyết tương, chế phẩm chứa chúng, và phương pháp sử dụng chúng, ví dụ, để điều trị hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch, hoặc điều trị chứng thấm qua thành mạch võng mạc liên quan đến bệnh võng mạc và bệnh phù hoàng điểm do bệnh đái tháo đường gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh huyết khối tắc mạch vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong ở các nước phát triển mặc dù đã có các chất chống đông máu như warfarin (COUMADIN®), heparin, heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH), và pentasacarit tổng hợp và chất chống ngưng kết tiểu cầu như aspirin và clopiđogrel (PLAVIX®). Chất chống đông máu dùng qua đường miệng warfarin ức chế sự trưởng thành sau dịch mã của các yếu tố làm đông máu VII, IX, X và prothrombin, và đã tỏ ra có hiệu quả trong điều trị cả chứng huyết khối tĩnh mạch lẫn động mạch. Tuy nhiên, việc sử dụng nó bị hạn chế do chỉ số điều trị hẹp của nó, thời điểm bắt đầu có tác dụng điều trị bệnh chậm, nhiều chế độ ăn uống và tương tác thuốc, và cần phải theo dõi và điều chỉnh liều lượng. Do vậy, việc phát hiện và phát triển các chất chống đông dùng qua đường miệng an toàn và có hiệu quả để phòng và điều trị nhiều bệnh huyết khối tắc mạch đã trở nên ngày càng quan trọng.

Một phương pháp để ức chế sự sản sinh thrombin bằng cách nhằm vào việc ức chế yếu tố đông máu XIa (FXIa). Yếu tố XIa là serin proteaza trong huyết tương tham gia vào quá trình điều hòa sự đông máu, được khơi mào *in vivo* bằng cách gắn kết yếu tố mô (TF) vào yếu tố VII (FVII) để thu được yếu tố VIIa (FVIIa). Phức hợp TF:FVIIa thu được hoạt hóa Yếu tố IX (FIX) và Yếu tố X (FX) tạo ra Yếu tố Xa (FXa). Fxa đã được tạo ra này xúc tác quá trình chuyển hóa prothrombin thành thrombin với lượng nhỏ trước khi quá trình này bị dừng lại bởi chất ức chế quá trình của yếu tố mô (TFPI). Sau đó, quá trình đông máu còn được lan truyền thông qua sự hoạt hóa phản hồi của các yếu tố V, VIII và XI bởi lượng chất xúc tác thrombin. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) Sự xuất hiện đột ngột thrombin thu được

chuyển hóa fibrinogen thành fibrin có tác dụng polyme hóa để tạo ra khung cấu trúc của cục máu đông, và hoạt hóa các tiểu cầu, mà là thành phần tế bào quan trọng để làm đông máu (Hoffman, M., *Blood Reviews,* 17:S1-S5 (2003)). Do đó, Yếu tố XIa đóng một vai trò quan trọng trong việc lan truyền chu trình khuếch đại này, và do đó là đích hấp dẫn để điều trị bệnh huyết khối.

Quá trình khác để bắt đầu quá trình đông máu là phẫu thuật khi máu được cho tiếp xúc với các bề mặt nhân tạo. Quá trình này còn được gọi là quá trình hoạt hóa tiếp xúc. Sự hấp thụ bề mặt của yếu tố XII dẫn đến sự thay đổi cấu hình phân tử trong phân tử của yếu tố XII, nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình kích hoạt đối với phân tử của yếu tố XII có hoạt tính phân giải protein (yếu tố XIIa và yếu tố XIIf). Yếu tố XIIa (hoặc XIIf) có nhiều protein đích, kể cả prekallikrein huyết tương và yếu tố XI.

Kallikrein huyết tương là tiền enzym của serin proteaza giống trypsin và có mặt trong huyết tương với nồng độ nằm trong khoảng từ 35 đến 50 µg/mL. Nó có cấu trúc gen tương tự với cấu trúc gen của Yếu tố XI. Nói chung, trình tự axit amin của kallikrein huyết tương có mức độ tương đồng so với Yếu tố XI là 58%. Kallikrein huyết tương được cho là đóng vai trò trong nhiều rối loạn viêm. Chất ức chế chính của kallikrein huyết tương là chất ức chế esteraza serpin C1. Bệnh nhân thiếu chất ức chế esteraza C1 về mặt di truyền bị mắc bệnh phù mạch (hereditary angioedema - HAE) dẫn đến việc tấy sưng từng đợt ở mặt, bàn tay, cổ họng, hệ tiêu hoá và bộ phận sinh dục. Các nốt phồng được tạo ra ở giai đoạn cấp tính chứa các lượng lớn kallikrein huyết tương mà phân giải bradykinin giải phóng kininogen có trọng lượng phân tử cao dẫn đến việc làm tăng mức độ thấm qua thành mạch. Việc điều trị bằng chất ức chế kallikrein huyết tương ở dạng protein lớn đã tỏ ra có hiệu quả trong việc điều trị HAE bằng cách ngăn chặn sự giải phóng bradykinin dẫn đến làm tăng mức độ thấm qua thành mạch (Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema và the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8:1187-1199 (2008)).

Hệ kallikrein huyết tương-kinin dư thừa một cách bất thường ở bệnh nhân phù hoàng điểm do mắc bệnh đái tháo đường nặng. Gần đây, đã có công bố cho rằng kallikrein huyết tương góp phần vào triệu chứng rối loạn võng mạc mạch máu ở chuột bị bệnh đái tháo đường Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction và induces retinal thickening in diabetic rats", *Diabetes*, 60:1590-1598 (2011)). Hơn thế nữa, việc dùng chất ức chế kallikrein huyết tương ASP-440 đã có tác

dụng cải thiện cả mức độ thấm qua thành mạch võng mạc lẫn sự bất thường về dòng máu trong võng mạc ở chuột bị đái tháo đường. Do đó, chất ức chế kallikrein huyết tương phải có tác dụng điều trị bệnh để làm giảm mức độ thấm qua thành mạch võng mạc liên quan đến bệnh võng mạc và bệnh phù hoàng điểm do bệnh đái tháo đường gây ra. Các biến chứng khác của bệnh đái tháo đường như xuất huyết não, bệnh thận, bệnh cơ tim và bệnh thần kinh, tất cả đều liên quan đến kallikrein huyết tương cũng có thể được coi là đích đối với chất ức chế kallikrein huyết tương.

Cho đến nay, vẫn chưa có một chất ức chế kallikrein huyết tương tổng hợp có dạng phân tử nhỏ nào được phê chuẩn để sử dụng trong y tế. Các chất ức chế kallikrein huyết tương protein lớn có rủi ro về phản ứng phản vệ, như đã được thông báo đối với Ecallantide. Do vậy, vẫn cần có các hợp chất có tác dụng ức chế kallikrein huyết tương, mà không gây ra phản ứng phản vệ và có thể được dùng qua đường miệng. Ngoài ra, các phân tử đã biết trong lĩnh vực này có đặc điểm là có độ phân cực cao và có các nhóm chức guaniđin hoặc amiđin dễ ion hóa. Đã biết rằng các nhóm chức này có thể bị giới hạn ở khả năng thấm qua ruột và do đó độ khả dụng qua đường miệng cũng bị giới hạn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất vòng lớn, và các chất tương tự chúng, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, là hữu ích dùng làm chất ức chế chọn lọc yếu tố XIa hoặc chất ức chế kép ức chế cả yếu tố XIa lẫn kallikrein huyết tương.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình và hợp chất trung gian để tạo ra hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa chất mang dược dụng và ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị chứng thấm qua thành mạch võng mạc liên quan đến bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường và bệnh phù hoàng điểm gây ra.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch.

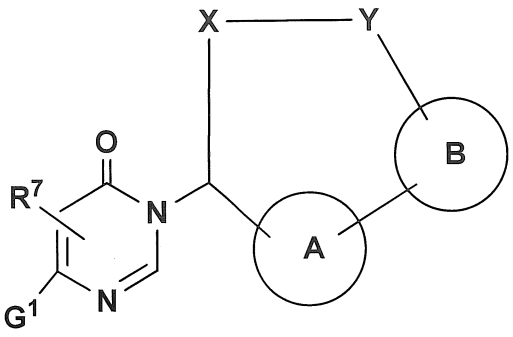
Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều, tốt hơn là kết hợp với một đến hai tác nhân khác.

Các dấu hiệu này và khác của sáng chế sẽ được thể hiện một cách chi tiết hơn trong phần mô tả dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Hợp chất theo sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất, không kể những hợp chất khác, hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^4;

vòng B là heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^3 hoặc heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{3c}, O, và $S(O)_p$ và tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^3;

G^1 độc lập được chọn từ C_{3-10} carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^8;

X độc lập được chọn từ C_{4-8} alkylen và C_{4-8} alkenylen, trong đó alkylen và alkenylen này được thế bằng R^1 và R^2; theo cách khác một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của alkylen và alkenylen này có thể được thay bằng O, C=O, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, và NR^{15};

Y độc lập được chọn từ $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$, và C_{1-2} alkylen;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, haloalkyl, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy tùy ý được thế bằng R^6, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, chúng cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc C_{3-6} xycloalkyl; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề với nhau, chúng cùng nhau tạo thành liên kết hoặc carboxyclyl; tuỳ ý, R^1 và R^{15} hoặc R^2 và R^{15} cùng nhau tạo thành vòng;

R^3 độc lập được chọn từ H, NO_2, =O, halogen, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkynyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên heteroxyclyl có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, NH_2, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, hyđroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế),

$-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; theo cách khác, R^5 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, alkoxy, halogen, amino, C_{1-3}haloalkyl, và C_{1-3} alkyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, $-(CH_2)_nCN$, C_{1-6} alkyl, amino, aminoalkyl, haloalkyl, hyđroxyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylcarbonyl, cacboxyl, este cacboxyl, amit, haloalkylaminocarbonyl, arylalkylaminocarbonyl, haloalkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, arylamino, heteroarylamino, arylalkylcarbonyl, aryloxy, heteroaryloxy, alkylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, sulfonamit, $-(CH_2)_n$-aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

theo cách khác, hai nhóm R^8 liền kề cùng nhau tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^{10};

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), halogen, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$, và $C(=NOH)NH_2$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

R^{13}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkyl, C(=O)OH, C(=O)O(C_{1-4} alkyl), C(=O)O(CH_2)$_2$O(C_{1-4} alkyl), C(=O)O(C_{1-4} haloalkyl), CH_2C(=O)OH, CH_2C(=O)O(C_{1-4} alkyl), C(=O)NH_2, C(=O)NH(C_{1-4} alkyl), C(=O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$, và -C(=O)NH(C_{1-4} alkoxy);

R^{15} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^4;

vòng B là dị vòng có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^3;

G^1 độc lập được chọn từ vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và dị vòng có 5 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^8;

X độc lập được chọn từ C_{4-8} alkylen và C_{4-8} alkenylen, trong đó alkylen và alkenylen này được thế bằng R^1 và R^2; theo cách khác một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của alkylen và alkenylen này có thể được thay bằng O, C=O, S(=O)$_p$, S(=O)$_p$NH, NH, và N(C_{1-4} alkyl);

Y độc lập được chọn từ -CR^{13}NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)$_p$NH-, -NHS(=O)$_p$-, và C_{1-2} alkylen;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy (tùy ý được thế bằng R^6), và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, chúng cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc C_{3-6} xycloalkyl; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề với nhau, chúng cùng nhau tạo thành liên kết hoặc vòng cacbon;

R^3 độc lập được chọn từ H, NO_2, =O, halogen, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkynyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, -(CH_2)$_n$-OR^5, -(CH_2)$_n$-NR^5R^5, -(CH_2)$_n$-C(=O)R^5, -(CH_2)$_n$-C(=O)OR^5, -(CH_2)$_n$-NR^9C(=O)OR^5, -(CH_2)$_n$-NR^9C(=O)R^5, -(CH_2)$_n$-NR^9C(N-CN)NHR^5,

$-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên vòng cacbon và dị vòng có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, NH_2, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; theo cách khác, R^5 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C, $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, và -O-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, alkoxy, halogen, amino, và C_{1-3} alkyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, haloalkylcarbonylamin, alkylcarbonyl, hyđroxyl, alkoxy, haloalkoxy, $-(CH_2)_n$-aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 6 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^{10};

theo cách khác, hai nhóm R^8 liền kề tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^{10};

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-dị vòng có 4 đến 10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), halogen, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, C(=O)OH, $Si(C_{1-4}$ alkyl)$_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, và $C(=NOH)NH_2$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và dị vòng;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và dị vòng, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

R^{13}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-4} haloalkyl, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkyl), $CO_2(C_{1-4}$ haloalkyl), $CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$ alkyl), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ alkyl), $CON(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkoxy), $-CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, $-CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, $-CON(C_{1-4}$ alkyl)$(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkyl), $-CON(C_{1-4}$ alkyl)$(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, C_{1-4} alkyl, -CONHBn, -CONH(OBn), $-(CO)_{0-1}(CH_2)_{0-3}$-C_{3-6} vòng cacbon, và $-(CH_2)_{0-1}$-$(CO)_{0-1}$-$(V)_{0-1}$-$(CH_2)_{0-2}$-(dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NH, N(C_{1-4} alkyl), O, và $S(O)_p$), trong đó vòng cacbon và dị vòng này được thế bằng 0-2 R^{14};

R^{14}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, OH, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alkoxy, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $CONH_2$, và C_{1-4} alkyl;

V độc lập được chọn từ O, NH và N(C_{1-4} alkyl);

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^4;

vòng B là dị vòng có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^3;

G^1 độc lập được chọn từ vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và dị vòng có 5 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^8;

X độc lập được chọn từ C_{4-8} alkylen và C_{4-8} alkenylen, trong đó alkylen và alkenylen này được thế bằng R^1 và R^2; theo cách khác một hoặc nhiều nguyên tử cacbon

của alkylen và alkenylen này có thể được thay bằng O, C=O, $S(O)_p$, $S(O)_pNH$, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ -NH-C(O)- và -C(O)-NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy (tùy ý được thế bằng R^6), và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, chúng cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc C_{3-6}xycloalkyl; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề với nhau, chúng cùng nhau tạo thành liên kết hoặc vòng cacbon;

R^3 độc lập được chọn từ H, NO_2, =O, halogen, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4}alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4}alkynyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$, $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên vòng cacbon và dị vòng có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, NH_2, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, $S(O)_2NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; theo cách khác, R^5 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C, $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, và -O-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, alkoxy, halogen, amino, và C_{1-3} alkyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, haloalkylcarbonylamin, alkylcarbonyl, alkoxy, haloalkoxy, $-(CH_2)_n$-aryl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), -O-dị vòng có 4 đến 10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_n$-OC_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OR^{11}, và $-(CH_2)_n$-$NR^{11}R^{11}$;

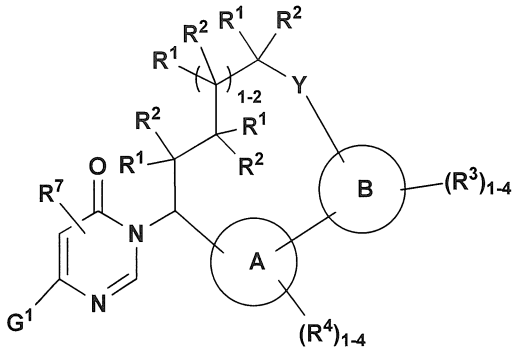
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl, hoặc R^{11} và R^{11} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

R^{12} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11};

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(II)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl và dị vòng này được thế bằng1-4 R^4;

vòng B là dị vòng có 5 đến 10 cạnh được thế bằng 1-4 R^3;

G^1 độc lập được chọn từ vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và dị vòng có 5 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này được thế bằng 1-4 R^8;

Y độc lập được chọn từ -NH-C(O)- và -C(O)-NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy (tùy ý được thế bằng R^6), và C_{3-5} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, halogen, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkynyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$, $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên vòng cacbon và dị vòng có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; theo cách khác, R^5 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C, $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, alkoxy, halogen, metyl, etyl, và isopropyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy, haloalkoxy, $-(CH_2)_n$-aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, -O-dị vòng có 4 đến 10 cạnh (tùy ý được thế bằng

R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OR^{11}$, và $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$;

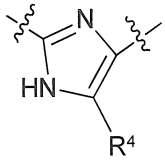
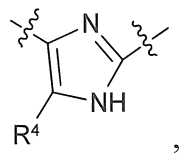
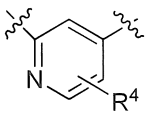
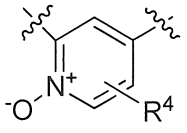
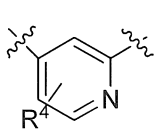
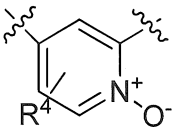
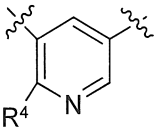
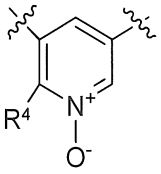
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl, hoặc R^{11} và R^{11} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

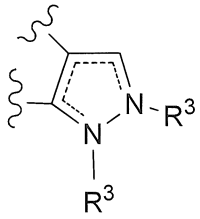
R^{12} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11};

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

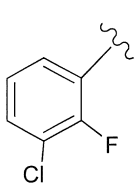
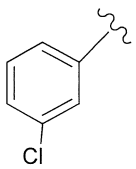
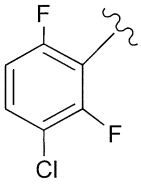
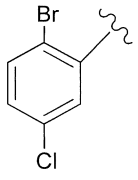
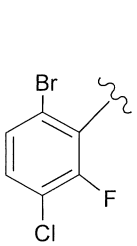
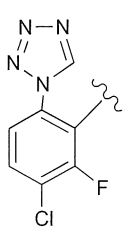
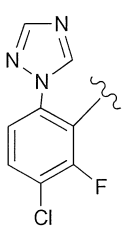
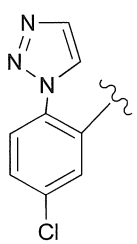
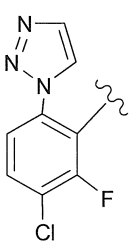
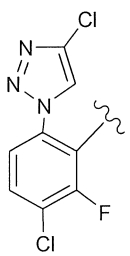
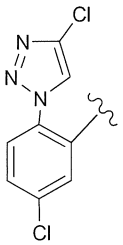
p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

vòng B là  ;

---- là liên kết tùy ý;

G^1 độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

Y là -C(O)NH-;

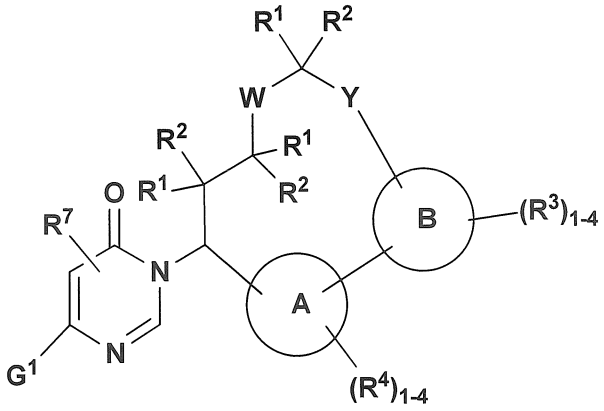
R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, F, C_{1-4} alkyl, haloalkyl, và -NHC(O)OC_{1-4} alkyl; provided chỉ một R^3 có mặt trên vòng, và

R^4 độc lập được chọn từ H, và C_{1-4} alkyl; và

R^7 là H.

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



(IIa)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{3c}, O, và $S(O)_p$;

G^1 độc lập được chọn từ C_{3-6} carboxyclyl và heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này được thế bằng 1-4 R^8;

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và N(C_{1-4} alkyl);

Y độc lập được chọn từ -CR^{13}NH-, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy (tùy ý được thế bằng R^6), và C_{3-5} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, -$(CH_2)_n$-OR^5, -$(CH_2)_n$-NR^5R^5, -$(CH_2)_n$-C(=O)R^5, và -$(CH_2)_n$-C(=O)OR^5;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), -$(CH_2)_{1-2}$-OH, C(=O)C_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-4} alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$

alkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carboxyclyl và -$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

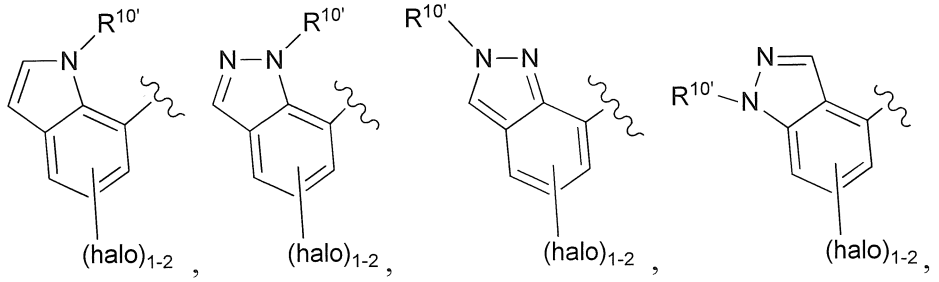
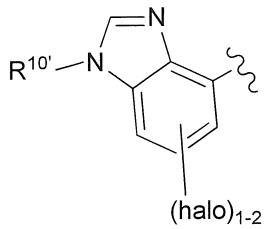
R^4 độc lập được chọn từ H, OH, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-4} alkyl), -C(=O)N(C_{1-4} alkyl)$_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), C_{3-10} carboxyclyl và heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ H, OH, =O, -$(CH_2)_nNH_2$, -$(CH_2)_n$CN, halogen, C_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_n$-C(=O)OH, -$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_n$-C(=O)NH_2, -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carboxyclyl, -$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, halogen, C_{1-2}haloalkyl, và C_{1-2}alkyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, haloalkylcarbonylamino, arylamino, heteroarylamino, hyđroxycarbonyl, haloalkylaminocarbonyl, arylalkylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxy, haloalkoxy, -$(CH_2)_n$-aryl, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, và -$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

theo cách khác, hai nhóm R^8 liền kề và G_1 tạo thành nhóm dị vòng ngưng tụ được chọn từ  , và  ;

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, và $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), và $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11});

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

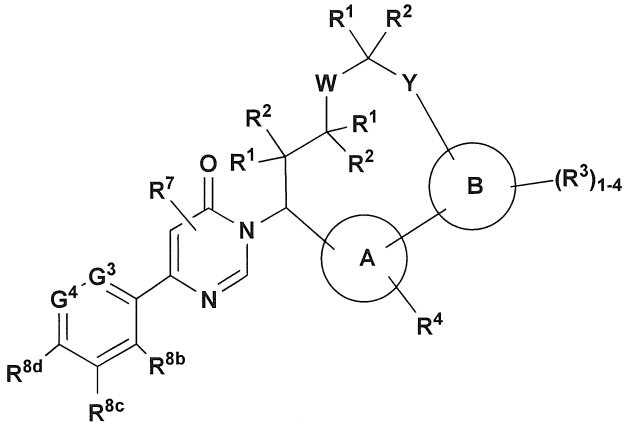
R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

R^{13}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, CF_3, C(=O)OH, $C(=O)O(C_{1-4}$ alkyl), và $-C(=O)NH_2(C_{1-4}$ alkoxy);

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IIb)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{3c}, O, và $S(O)_p$;

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ và $-C(=O)NH-$;

G^3 độc lập được chọn từ N và CR^{8a};

G^4 độc lập được chọn từ N và CR^{8e};

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, và $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng halogen và hyđroxyl;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CF_3, và CH_3;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, C_{1-2}alkyl, C_{1-2}haloalkyl, OH, OC_{1-2}alkyl, OC_{1-2}haloalkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-3}$alkyl, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-2}$haloalkyl, C(=O)NHarylalkyl, $C(=O)C_{1-3}$alkyl, $NHC(=O)OC_{1-2}$alkyl, $NHC(=O)C_{1-2}$haloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, $OCHF_2$, và OCH_3;

R^{8d} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{8e} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế

bằng R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, -$(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, -$(CH_2)_n$-OR^{12}, và -$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, -$S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, -$(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIb), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^{3c};

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ -CH_2NH-, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

G^3 là CR^{8a};

G^4 là CR^{8e};

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, -$(CH_2)_n$-OR^5, -$(CH_2)_n$-$C(=O)R^5$, và -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^5$;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), -$(CH_2)_{1-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, -$(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH, -$C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carboxyclyl và -$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

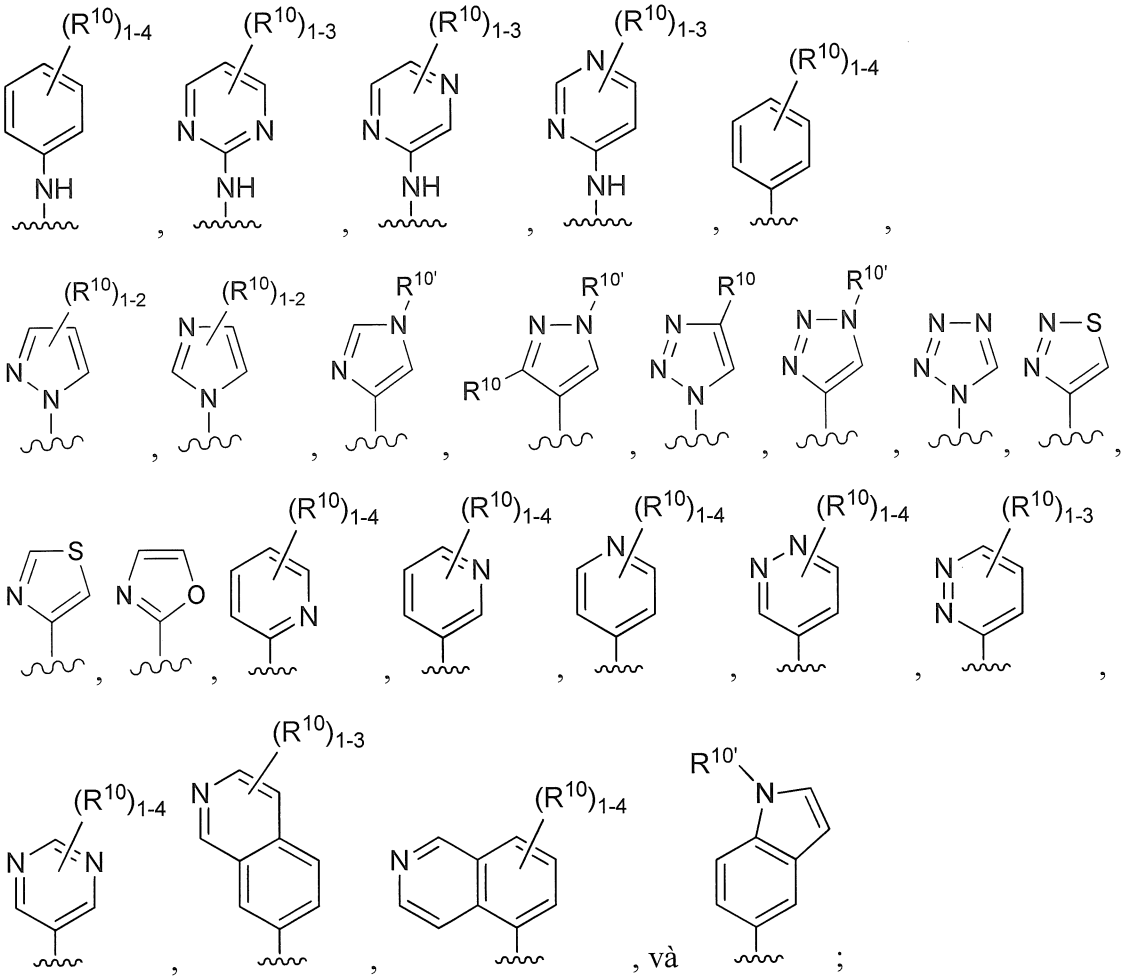
R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^6 độc lập được chọn từ H, -$(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, -$(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_n$-C(=O)OH, -$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, -$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -O-$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, và metyl;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, -$(CH_2)_n$CN, -$(CH_2)_n$$NH_2$, CH_3CHF_2, CCH_3F_2, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, C(=O)CH_3, C(=O)OH, C(=O)OCH_3, C(=O)NH_2, C(=O)$NHCH_2CF_3$, C(=O)$NHCH_2Ph$, NHC(=O)OCH_3, NHC(=O)CF_3,



R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, và OCH_3;

R^{8d} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{8e} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br,

CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\ alkyl)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), và $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11});

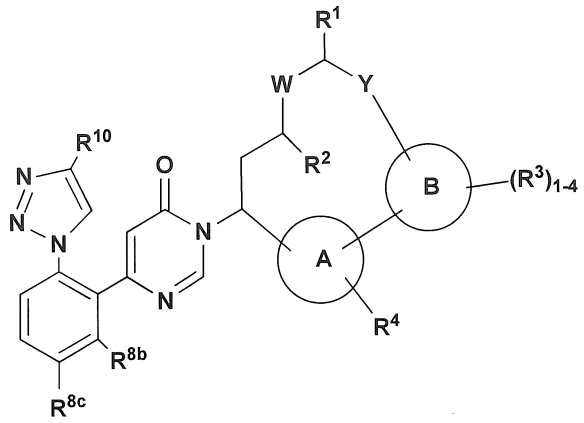
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IIc)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^{3c};

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ $-CH_2NH-$, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, F, C_{1-4} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), và CN;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-2}$-$C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-C_{3-10} carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN; $C(=O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OH$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n$-OR^{12}, $-(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

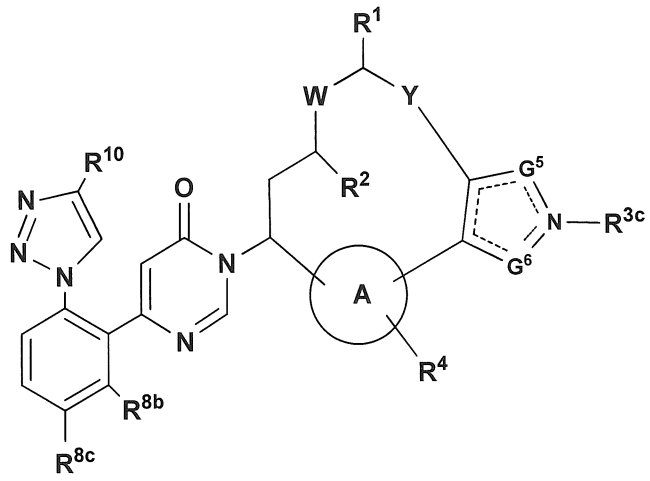
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IId)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

---- là liên kết tùy ý;

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

W độc lập được chọn từ CHR^{1a}, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

G^5 độc lập được chọn từ CH_2 và NR^{3c};

G^6 độc lập được chọn từ CH_2 và NR^{3c};

với điều kiện khi G^5 là CH_2, G^6 is NR^{3c}; khi G^5 is NR^{3c}, G^6 là CH_2 và chỉ một R^{3c} có mặt trên vòng;

Y độc lập được chọn từ -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H, D, F, CH_3, và OH;

R^2 độc lập được chọn từ H, D, và OH;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, phenyl tùy ý được thế bằng R^6, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng R^6, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, và $C(=O)NH_2$;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -O-$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, và $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

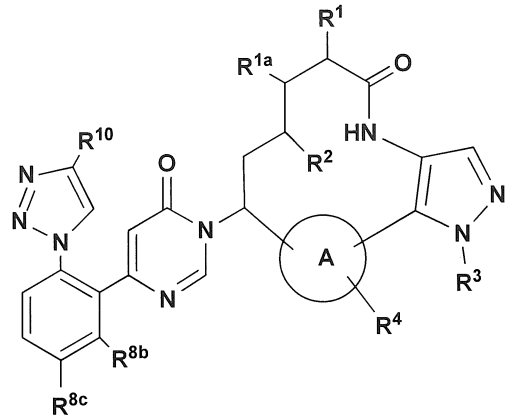
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

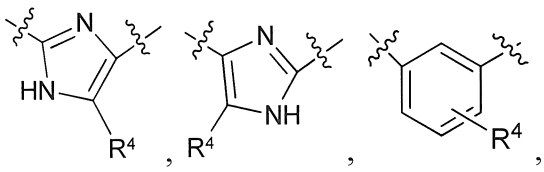
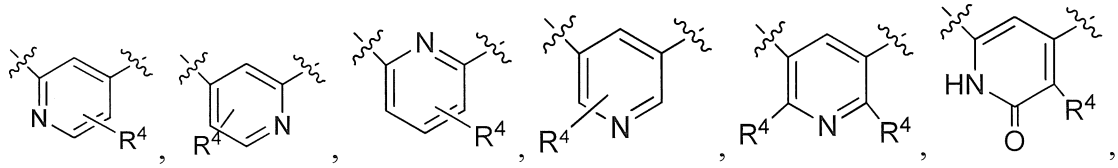
p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

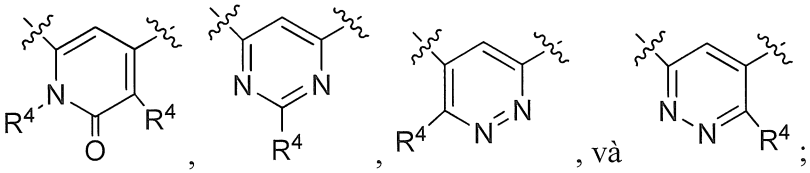
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIe):



(IIe)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,



R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H, D, F, CH_3, và OH;

R^2 độc lập được chọn từ H, D, và OH;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CHF_2, CD_3, CH_3, CH_2CH_2OH, $CH_2C(=O)OH$, SO_2CH_3, phenyl tùy ý được thế bằng R^6, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, F, và $C(=O)NH_2$;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

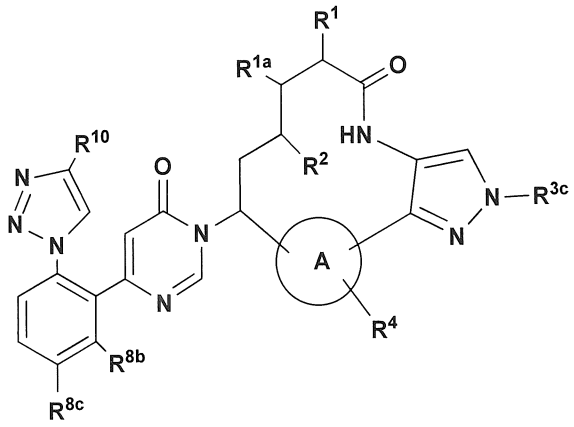
R^{10} độc lập được chọn từ H, CF_3, CHF_2, CH_2F, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), heteroaryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; và

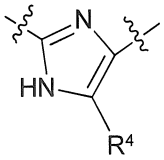
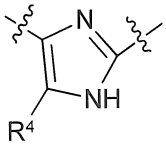
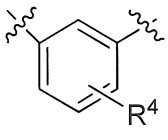
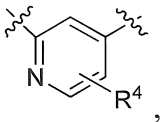
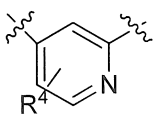
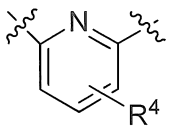
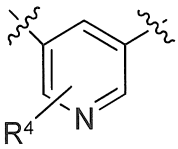
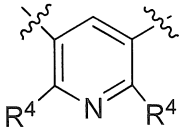
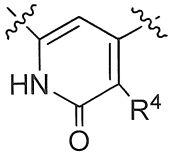
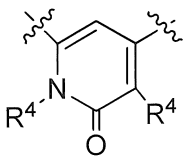
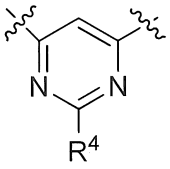
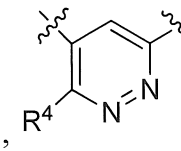
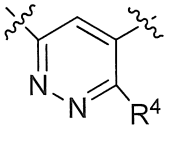
n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IIf)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H, D, F, CH_3, và OH;

R^2 độc lập được chọn từ H, D, và OH;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CHF_2, CD_3, CH_3, SO_2CH_3, phenyl tùy ý được thế bằng R^6, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng R^6, có 5 đến 6 cạnh heteroaryl tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H và F;

R^6 độc lập được chọn từ OH, =O, NH_2, CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

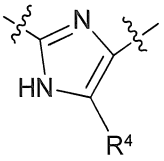
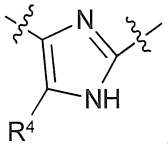
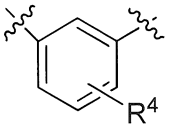
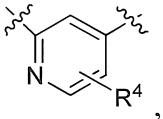
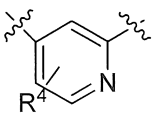
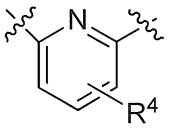
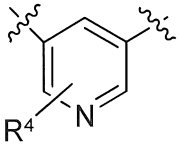
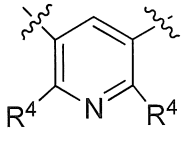
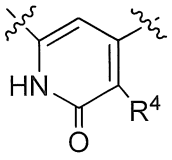
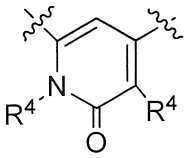
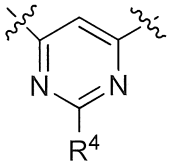
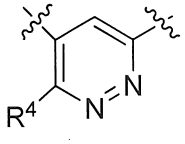
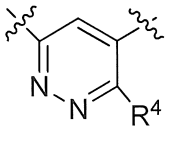
R^{10} độc lập được chọn từ H, CF_3, CHF_2, $C(CH_3)_2OH$, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; và

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

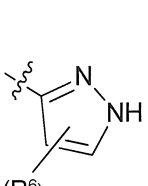
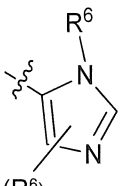
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIf):
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

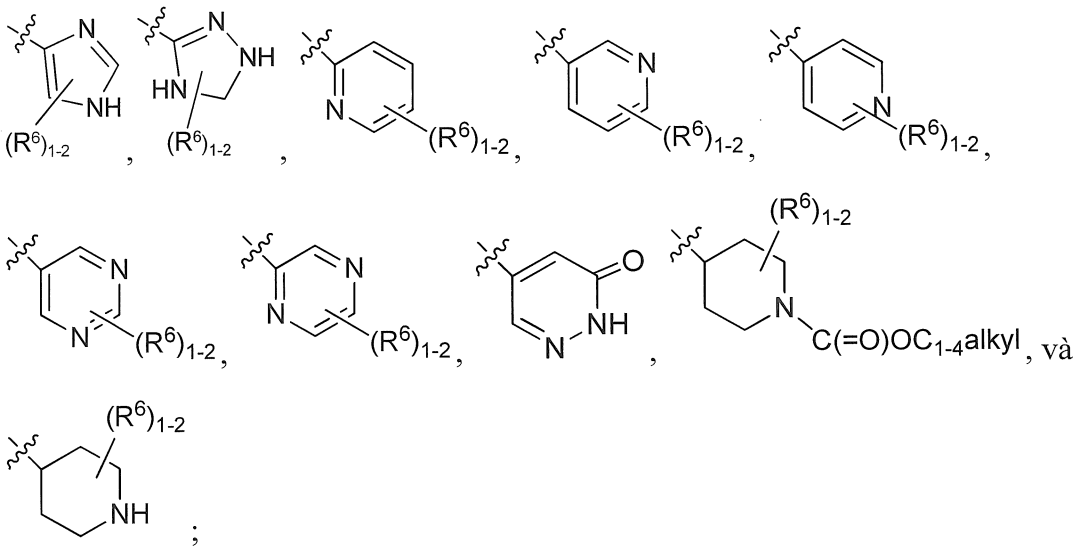
vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H, D, F, CH_3, và OH;

R^2 độc lập được chọn từ H, D, và OH;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CHF_2, CD_3, CH_3, SO_2CH_3, phenyl tùy ý được thế bằng R^6, và heteroxyclyl được chọn từ  ,  ,



;

R^4 độc lập được chọn từ H và F;

R^6 độc lập được chọn từ H, OH, OC_{1-4} alkyl, CN, F, Cl, và C_{1-4} alkyl;

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

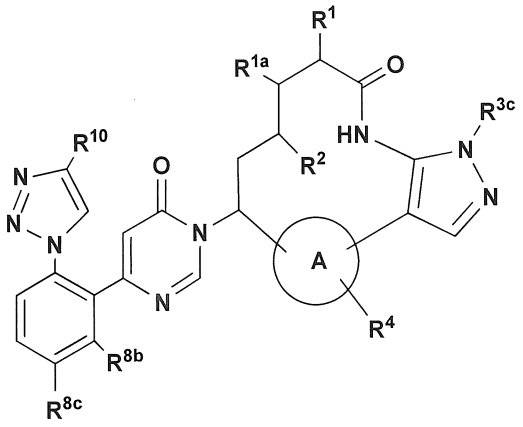
R^{10} độc lập được chọn từ H, CF_3, CHF_2, $C(CH_3)_2OH$, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; và

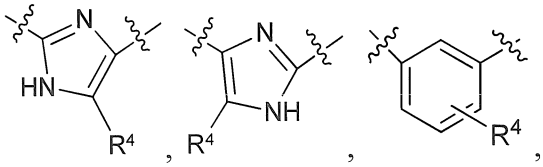
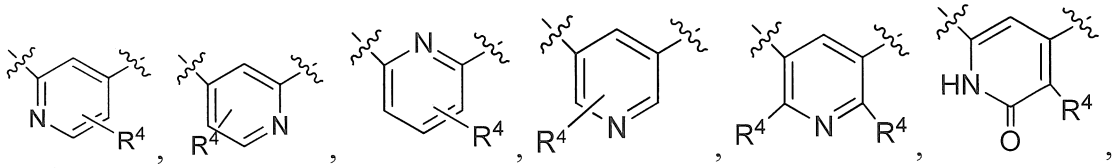
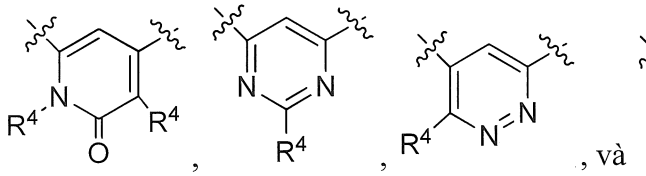
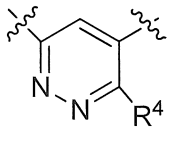
n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IIg)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  , và  ;

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H, F, CH_3, và OH;

R^2 độc lập được chọn từ H và OH;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CHF_2, CD_3, và CH_3;

R^4 độc lập được chọn từ H và F;

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

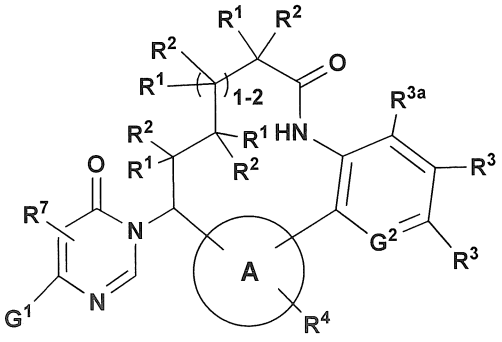
R^{10} độc lập được chọn từ H, CF_3, CHF_2, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\ alkyl)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; và

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IIIa)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và dị vòng có 5 đến 6 cạnh;

G^1 độc lập được chọn từ aryl, C_{3-6}xycloalkyl và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl và dị vòng này được thế bằng 1-4 R^8;

G^2 là N;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4}alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và $-(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên vòng cacbon và dị vòng có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^{3a} độc lập được chọn từ H và halogen;

R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, metyl, và CN;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và dị vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), -$(CH_2)_n$-vòng cacbon có 3-10 nguyên tử C và -$(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ -$(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, -$(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_n$-C(=O)OH, -$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, -$(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, và -O-$(CH_2)_n$-dị vòng có 4 đến 10 cạnh, trong đó xycloalkyl và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, và metyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và dị vòng có 4 đến 6 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và dị vòng này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-dị vòng có 4 đến 10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, C(=O)$NR^{12}R^{12}$, C(=O)OR^{12}, Si(C_{1-4} alkyl)$_3$, -$(CH_2)_n$-OR^{12}, và -$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$;

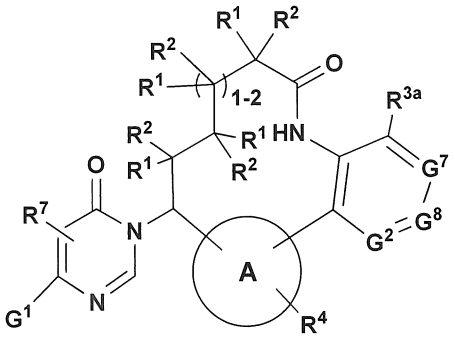
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, -$(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và dị vòng, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IIIb)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

G^1 độc lập được chọn từ aryl, C_{3-6}xycloalkyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl và heteroxyclyl này được thế bằng 1-4 R^8;

G^2 độc lập được chọn từ N và CR^{3b};

G^7 độc lập được chọn từ N và CR^3;

G^8 độc lập được chọn từ N và CR^3;

với điều kiện ít nhất một phần tử trong số G^2, G^6, và G^7 là N;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4}alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên carboxyclyl và heteroxyclyl có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^{3a} độc lập được chọn từ H và halogen;

R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, metyl, và CN;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, và metyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{ alkyl})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

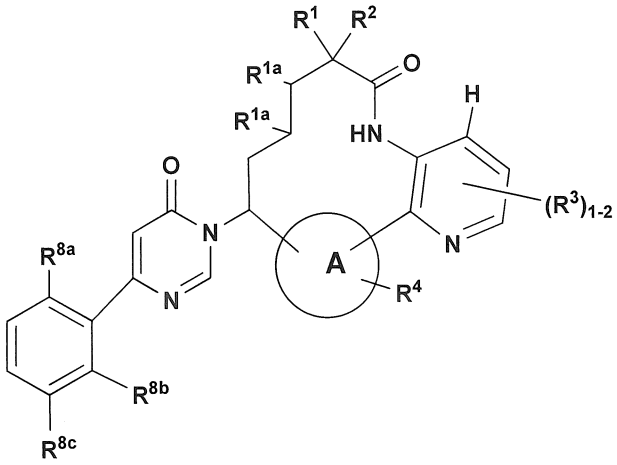
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

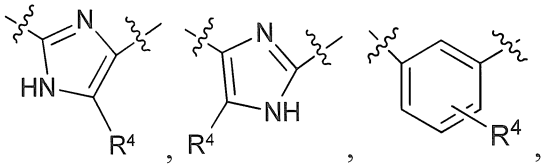
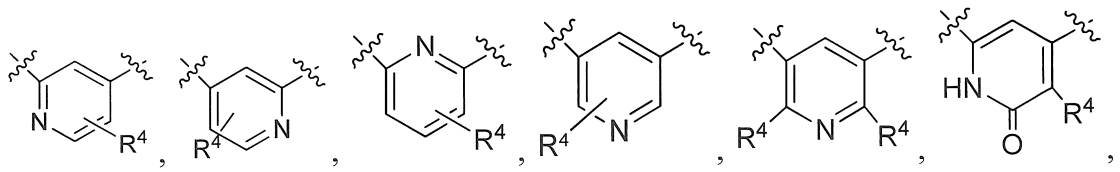
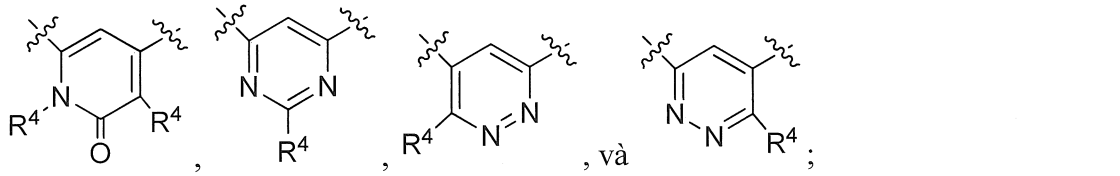
p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(IVb)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ    ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, F, C_{1-4} alkyl, và OH;

R^{1a}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, F, CH_3, và OH;

R^3 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, C_{2-4}alkenyl (C(=O)OH) tùy ý được thế), CN, và $-(CH_2)_n$-OH;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, CN, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ OH, NH_2,halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, =O, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CF_3, $OCHF_2$, $NHC(=O)C_{1-4}$ alkyl, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

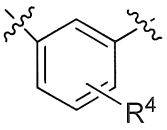
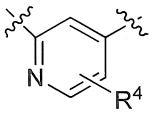
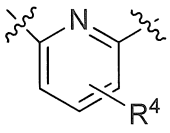
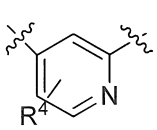
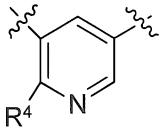
R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

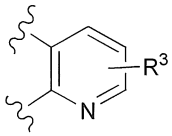
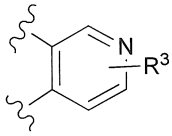
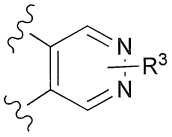
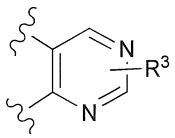
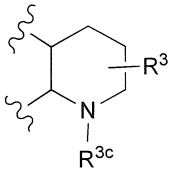
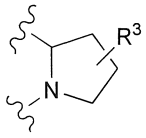
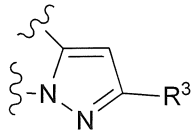
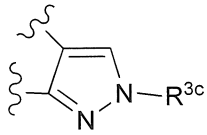
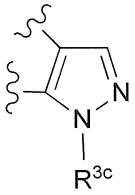
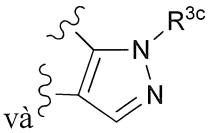
R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, -C_{3-6} xycloalkyl, F, Cl, Br, CF_3, CHF_2, CN, và OC_{1-5} alkyl; và

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIb), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  , và  ;

vòng B độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

W độc lập được chọn từ CHR^{1a}, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H F, CH_3, và hyđroxyl;

R^2 độc lập được chọn từ H và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CF_2H,CF_3, C_{1-4} alkyl, và CD_3;

R^4 độc lập được chọn từ H và F;

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H và Cl;

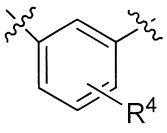
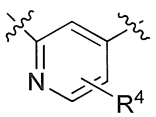
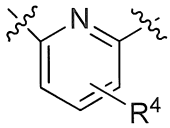
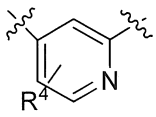
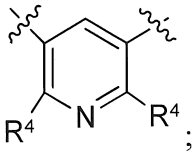
R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, F, Cl, Br, CN, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, và $-(CH_2)_n$-OR^{12};

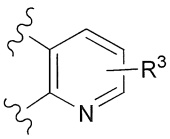
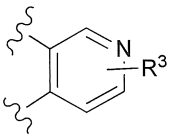
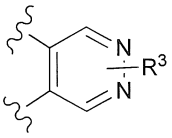
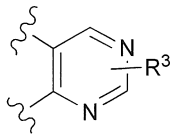
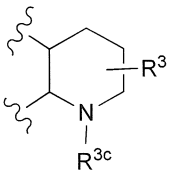
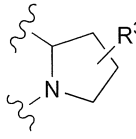
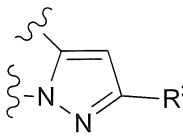
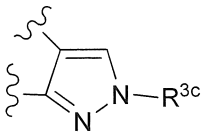
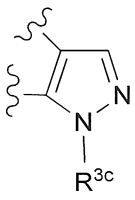
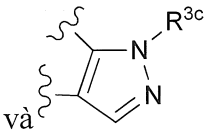
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-5} alkyl; và

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

các biến khác là như được xác định trong Công thức (IVb) trên đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIc), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  , và  ;

vòng B độc lập được chọn từ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

W độc lập được chọn từ CHR^{1a}, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H F, CH_3, và hyđroxyl;

R^2 độc lập được chọn từ H và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CF_2H,CF_3, C_{1-4} alkyl, và CD_3;

R^4 độc lập được chọn từ H và F;

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H và Cl;

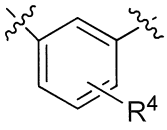
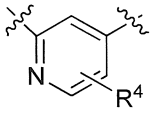
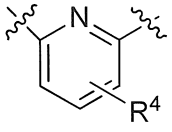
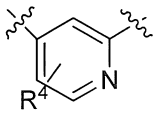
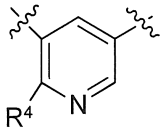
R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, F, Cl, Br, CN, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, và $-(CH_2)_n$-OR^{12};

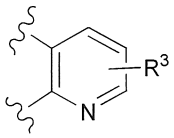
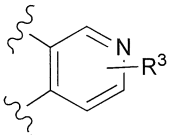
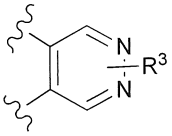
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-5} alkyl; và

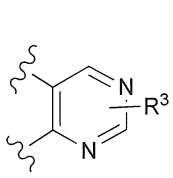
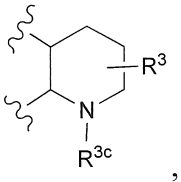
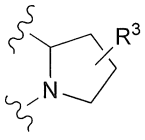
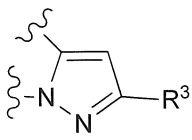
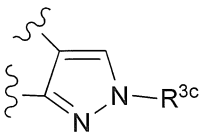
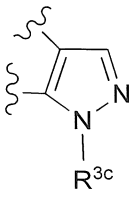
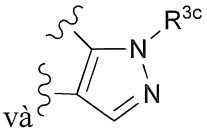
n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

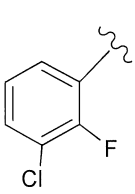
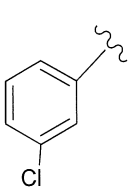
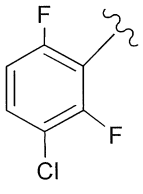
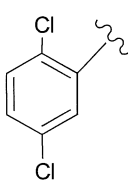
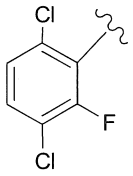
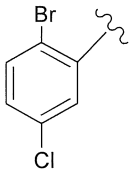
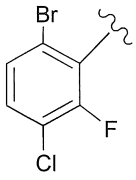
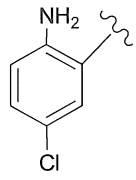
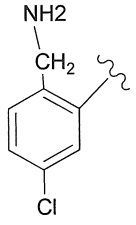
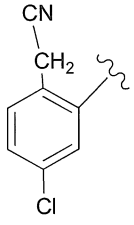
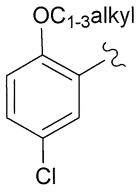
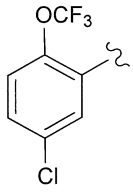
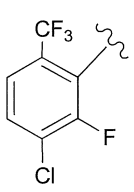
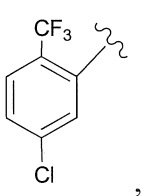
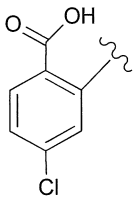
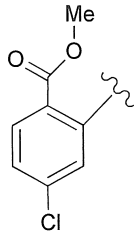
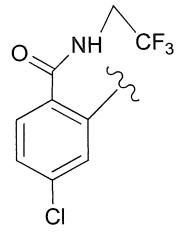
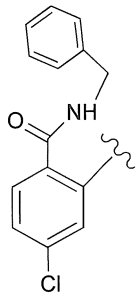
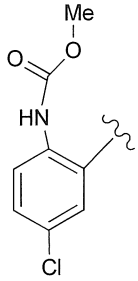
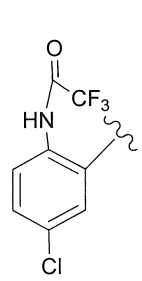
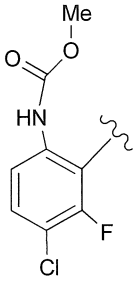
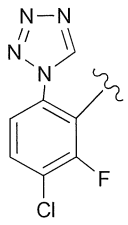
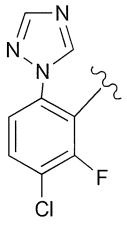
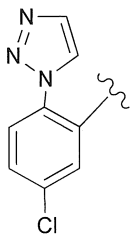
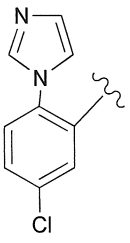
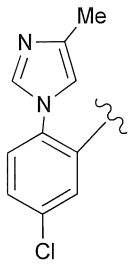
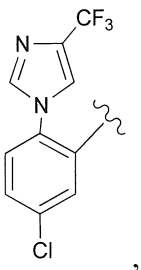
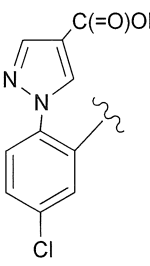
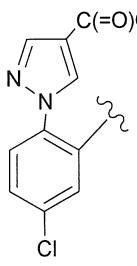
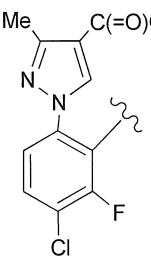
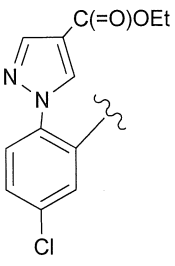
các biến khác là như được xác định trong Công thức (IIc) trên đây.

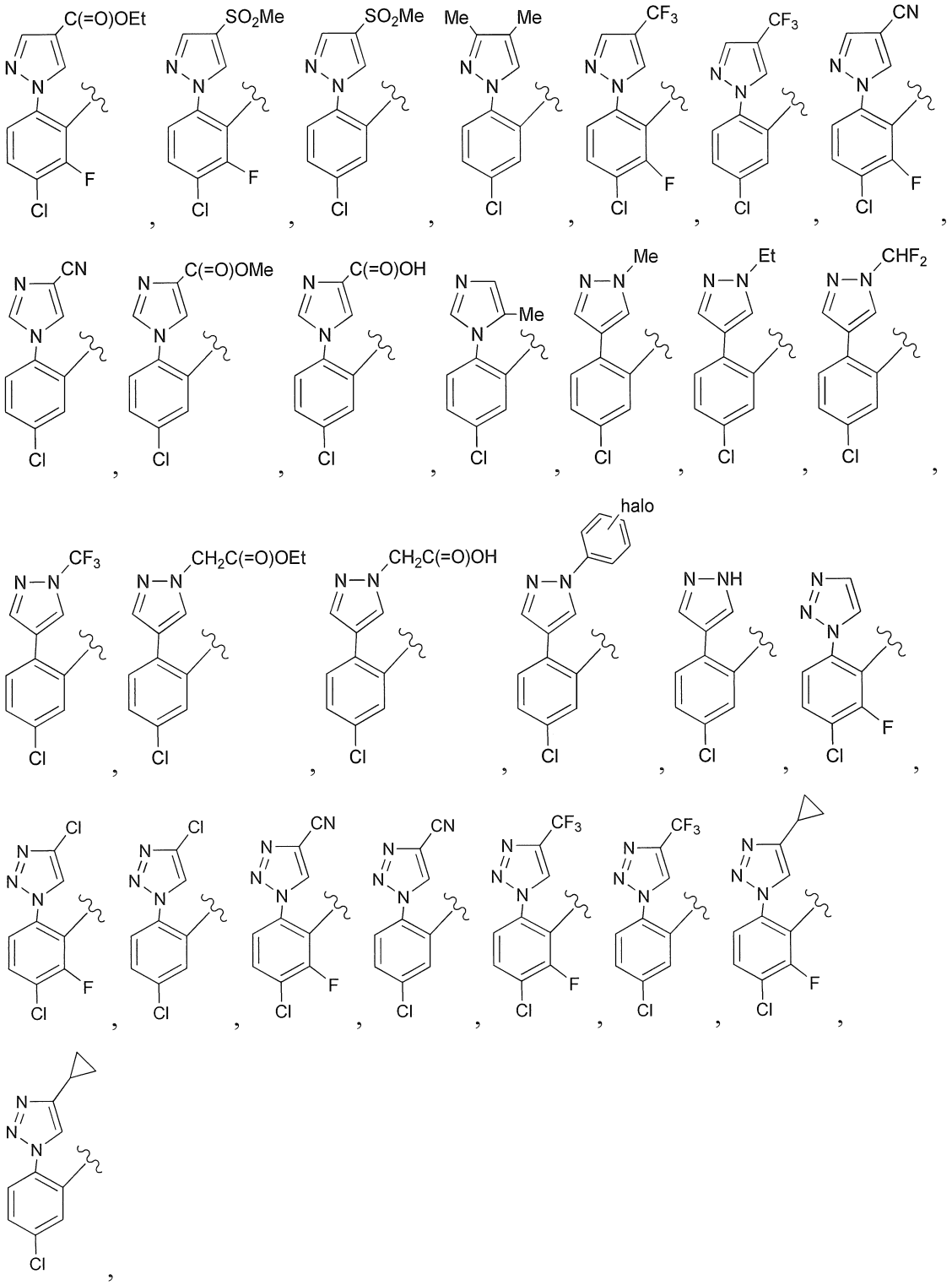
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIa), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

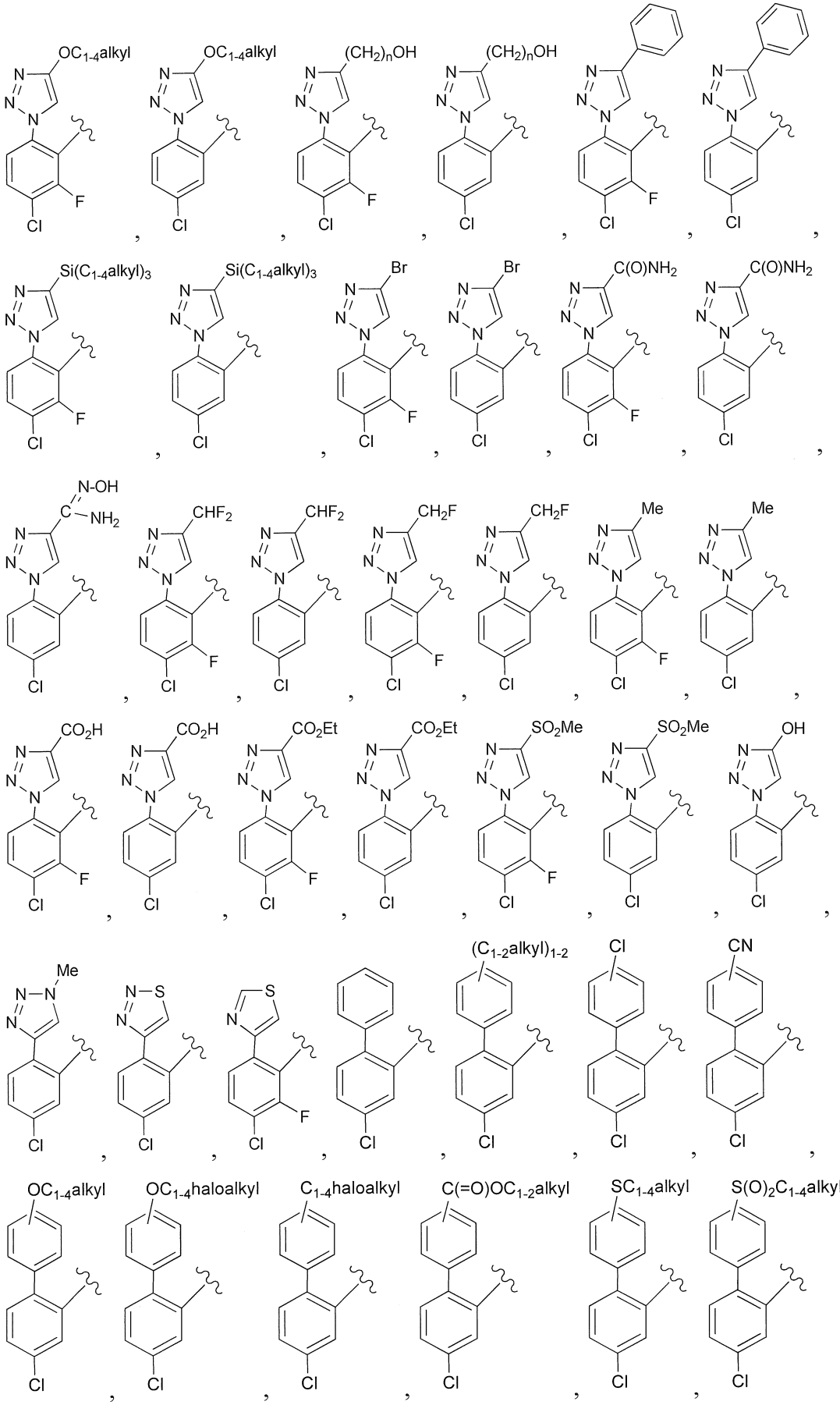
vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  , và  ;

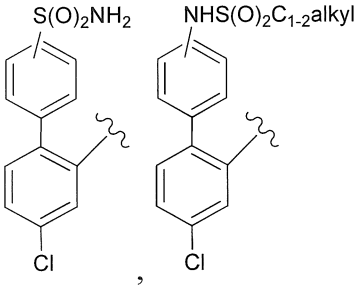
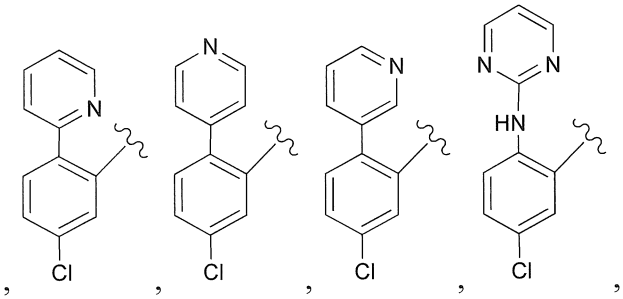
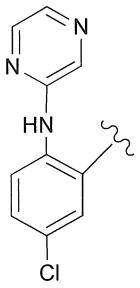
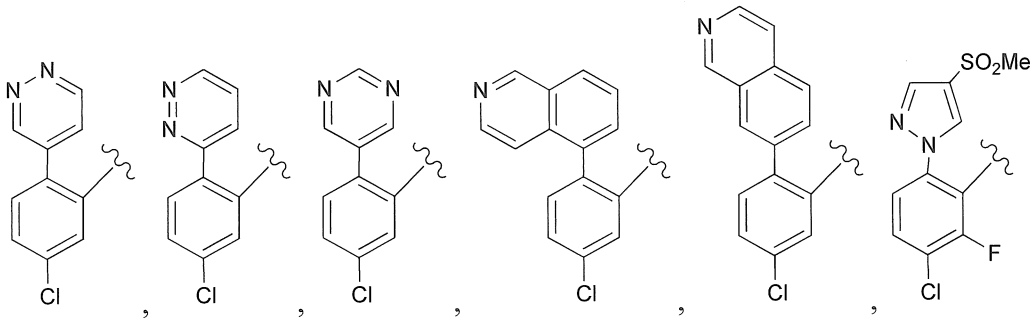
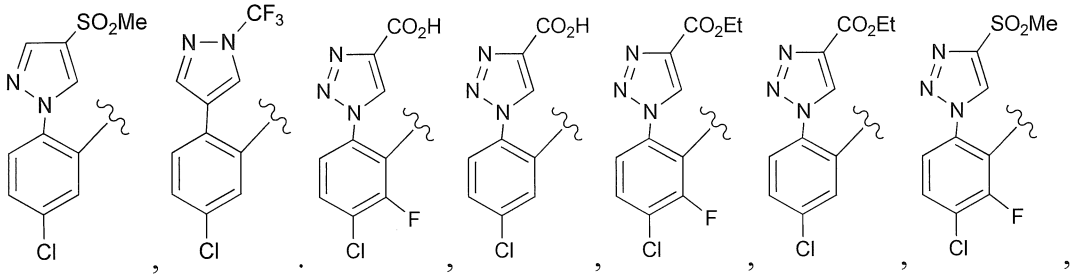
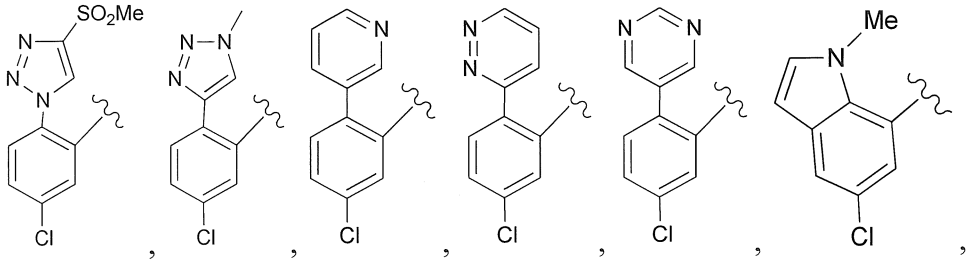
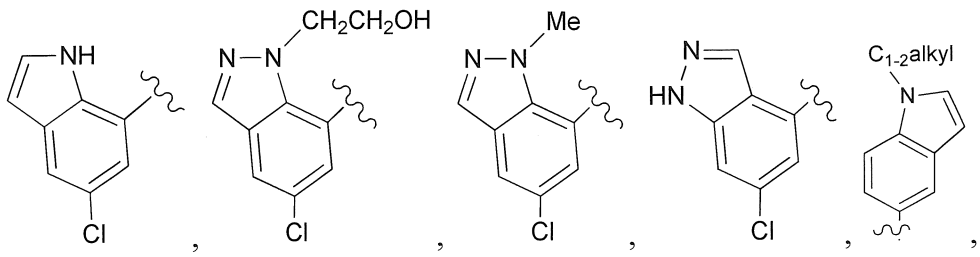
vòng B độc lập được chọn từ  ,  ,  ,

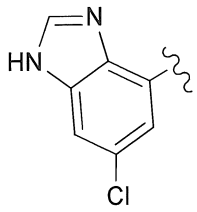






và  ;

G^1 độc lập được chọn từ 


































OC1-4alkyl
OC1-4alkyl
(CH2)nOH
(CH2)nOH
Si(C1-4alkyl)3
Si(C1-4alkyl)3
Br
Br
C(O)NH2
C(O)NH2
N-OH
C
NH2
CHF2
CHF2
CH2F
CH2F
Me
Me
CO2H
CO2H
CO2Et
CO2Et
SO2Me
SO2Me
OH
Me
N
N
N
S
S
F
(C1-2alkyl)1-2
Cl
CN
OC1-4alkyl
OC1-4haloalkyl
C1-4haloalkyl
C(=O)OC1-2alkyl
SC1-4alkyl
S(O)2C1-4alkyl


S(O)2NH2
NHS(O)2C1-2alkyl
Cl
,

N
HN
Cl
,

N
HN
Cl
,

N
SO2Me
F
Cl
,

SO2Me
CF3
CO2H
CO2Et
F
Cl
,

SO2Me
Me
Cl
,

NH
CH2CH2OH
Me
C1-2alkyl
Cl
, và



;

W độc lập được chọn từ CHR^1, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ -NH-, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, F, C_{1-4} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

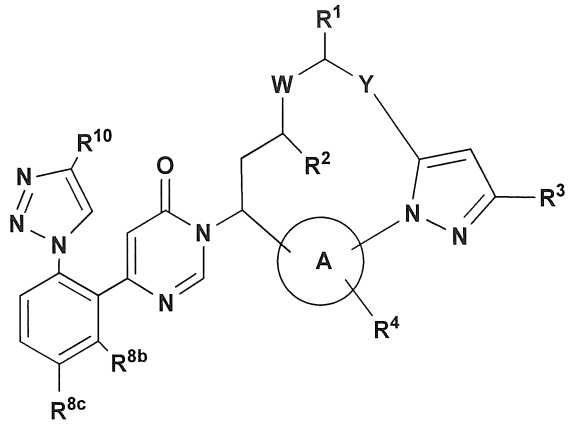
R^{3c} độc lập được chọn từ H, CF_2H, CF_3, C_{1-4} alkyl, và CD_3;

R^4 độc lập được chọn từ H, F, và C_{1-4} alkyl; và

R^7 là H; và

các biến khác là như được xác định trong Công thức (IIa) trên đây.

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



(V)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và a heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

W độc lập được chọn từ CHR^{1a}, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H và F;

R^2 độc lập được chọn từ H và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, haloalkyl, và C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), F, CN, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, C(=O)OH, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, và CN;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, và metyl;

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, và $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

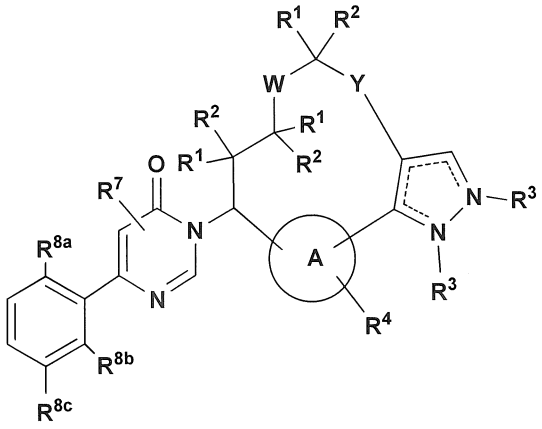
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; và

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



(VI)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và a heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ -NH-, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, haloalkyl, và C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{0-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-2}$-C(=O)OH, và $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl; chỉ một R^{3c} có mặt trên vòng;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n$-C_{3-10} carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -O-$(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, và metyl;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CHF_2, CF_3, CCH_3F_2, $OCHF_2$, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

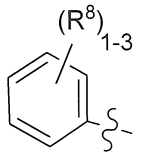
R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, -$(CH_2)_n$-OR^{12}, và -$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$;

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, -$(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

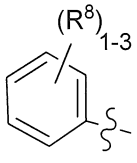
R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

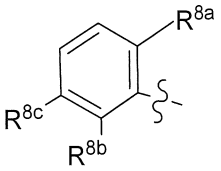
p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

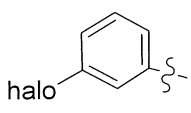
Theo một phương án, G^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 

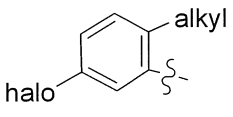
, trong đó R^8, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, CN, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, và heteroxyclyl có 4-6 cạnh.

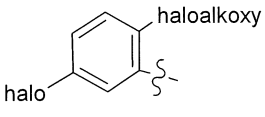
Theo phương án khác, G^1 là 

, trong đó R^8, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, CN, metyl, etyl, CF_3 CHF_2, OMe, OEt, OCF_3, $OCHF_2$, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-6 cạnh.

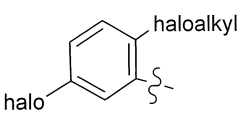
Theo phương án khác, G^1 là 

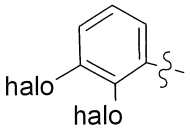
và được chọn từ nhóm bao gồm 

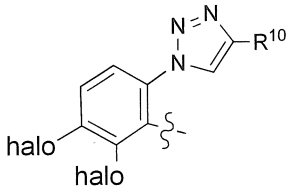
, 

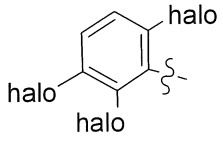
, 

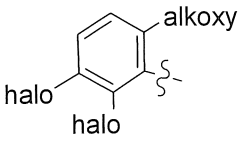
,

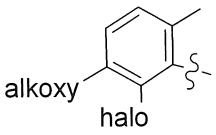


,


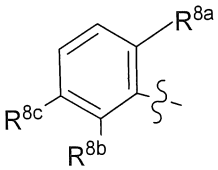
,


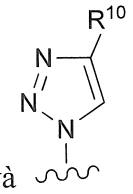
,


,


, và


.

Theo phương án khác, G^1 là


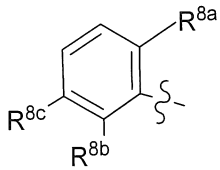
, trong đó R^{8a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F, OCH_3, $OCHF_2$, và


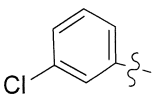
.

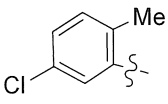
Theo phương án khác, R^{8b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F và Cl.

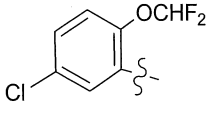
Theo phương án khác, R^{8b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và F.

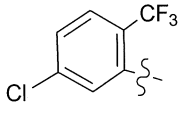
Theo phương án khác, R^{8c} là Cl.

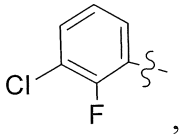
Theo phương án khác, G^1 là


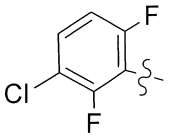
được chọn từ nhóm bao gồm


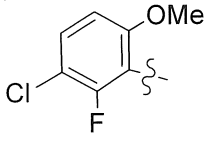
,


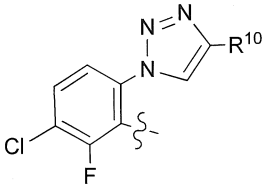
,


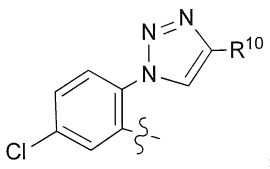
,


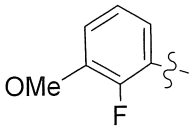
,


,


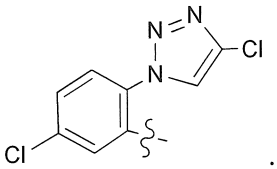
,


,


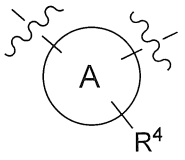
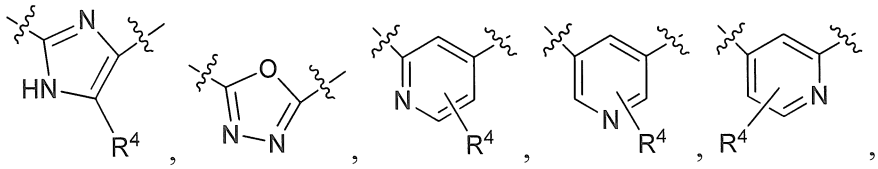
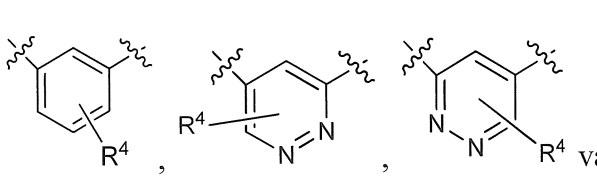
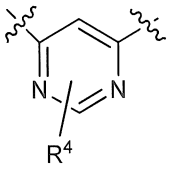
,


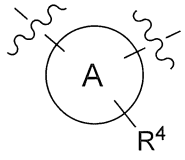
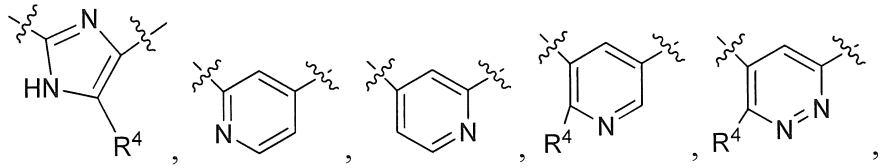
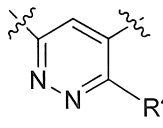
, và


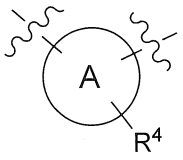
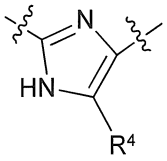
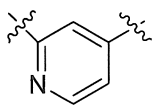
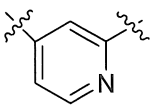
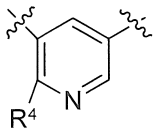
.

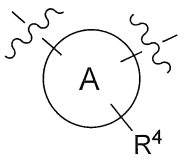
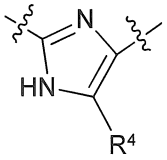
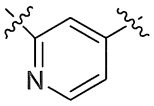
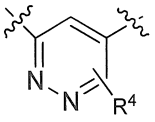
Theo phương án khác, G^1 là  .

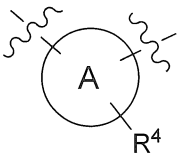
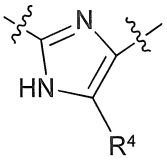
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có các công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVb), (V), và (VI) hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của nó, trong đó Vòng A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm imiđazol, oxađiazol, pyriđin, pyriđinon, pyriđazin, pyriđazinon, và phenyl.

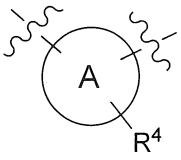
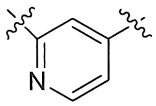
Theo phương án khác,  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

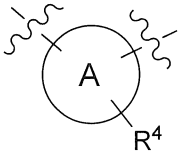
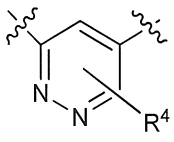
Theo phương án khác,  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm  , và  .

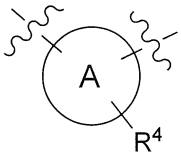
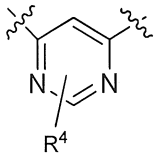
Theo phương án khác,  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  , và  .

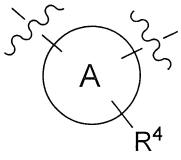
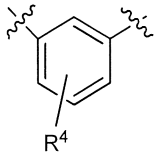
Theo phương án tiếp theo khác,  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

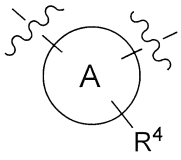
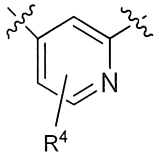
Theo phương án khác,  là  .

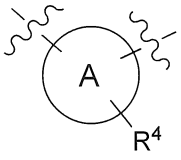
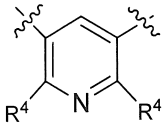
Theo phương án khác,  là  .

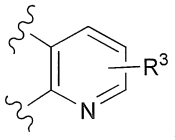
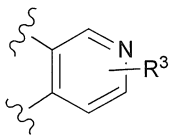
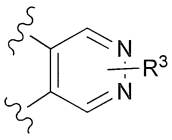
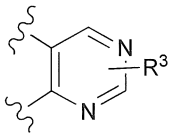
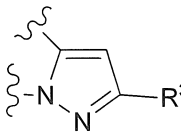
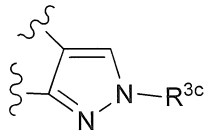
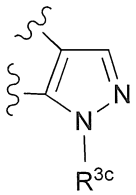
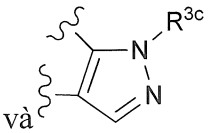
Theo phương án khác,  là  .

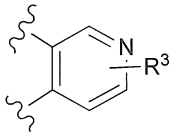
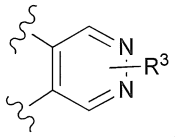
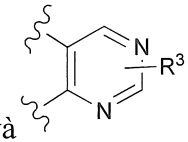
Theo phương án khác,  là  .

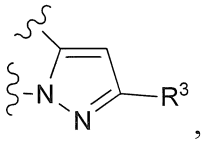
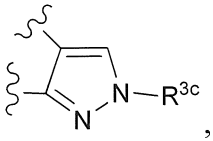
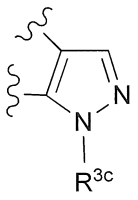
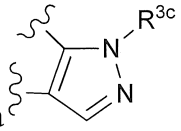
Theo phương án khác,  là  .

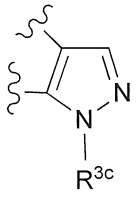
Theo phương án khác,  là  .

Theo phương án khác,  is  .

Theo phương án khác, vòng B độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

Theo phương án khác, vòng B độc lập được chọn từ z,  ,  , và  ;

Theo phương án khác, vòng B độc lập được chọn từ,  ,  ,  , và  ;



Theo phương án khác, vòng B là , trong đó R^{3c} độc lập được chọn từ H, CHF_2, CD_3, CH_3, và SO_2CH_3.

Theo phương án khác, R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, F, và C_{1-4} alkyl.

Theo phương án khác, R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl, etyl, và isopropyl.

Theo một phương án, R^2, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-4} alkyl.

Theo phương án khác, R^2, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo phương án khác, một trong số các phần tử R^1 và R^2 là H và phần tử còn lại là metyl;

Theo phương án khác, R^1 và R^2 cùng nhau là =O;

Theo một phương án, Vòng B là heteroaryl có 5 cạnh chứa nguyên tử cacbon và các nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^{3c}; R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, và $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$; R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; R^6 độc lập được chọn từ OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10}.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ danh sách hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrimiđin-2-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

etyl 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat;

axit 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl] axetic;

2-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)axetonitril;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

axit 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4- cacboxylic;

(9R,13S)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-5-clo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9S,13S)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyrimiđin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(10*R*,14*S*)-5-clo-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on; trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl] axetic trifloaxetat;

axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl] axetic trifloaxetat;

axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl] axetic trifloaxetat;

axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl] axetic trifloaxetat;

axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl] axetic trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

metyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat;

metyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat;

axit (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4- cacboxylic trifloaxetat;

axit (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4- cacboxylic trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^{2}H_{2}$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-($^{2}H_{3}$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on *bis*-trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-11-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*S*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(Â^{2}Hâ,*f*)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitril;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit trifloaxetat;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril triflo axetat;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yloxy} metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(hyđroxylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*S*,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-3-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(6-oxo-4-{2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

5-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)pyriđin-3-carbonitril;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

metyl 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-etoxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoic axit;

(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-yl)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitril;

(*9R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9R,13*S*)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-etyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{5-clo-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-13-(4-{4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-phenylphenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-etyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-flo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{5-brom-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-3-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(6-clo-1H-1,3-benzodiazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

metyl 4-[(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl]piperiđin-1-cacboxylat;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{4-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)carbamat trifloaxetat;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-ium-15-olate;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(5-brom-4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{4,5-Điclo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1-metyl-1H-imiđazol-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(1-benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(10R,14S)-3-clo-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

N-benzyl-4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzamit;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9R,13S)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril;

1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-carbonitril;

N-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-(điflometoxy)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-metoxy-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyriđin-2-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

3-[(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl]benzonitril;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(5-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-4-(pyrazin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(2-Amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{3-clo-6-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-4-(6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyrazin-2-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-hyđroxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrazin-2-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(4-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3,4-đimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat;

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-2-hyđroxyphenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imiđazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-metansulfonyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metansulfonyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{2,3-điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

metyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylat;

(9R,13S)-13-[4-(2,5-điclophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13R)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat;

(9R,13S)-13-(4-{2,3-điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

axit 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylic;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(10R,14S)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-hyđroxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-hyđroxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđazin-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(2-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(piperiđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(1H-imiđazol-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

N-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-hyđroxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrimiđin-4-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[2-(aminometyl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-2-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-metylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-clophenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-metoxyphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-metylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometoxy)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-clophenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(propan-2-ylsulfanyl)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzen-1-sulfonamit;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometoxy)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

N-[3-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)phenyl]metansulfonamit;

3-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzonitril;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[3-(triflometoxy)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

--

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-metansulfonylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

metyl 4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzoat;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-metylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzonitril;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-inđol-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(isoquinolin-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

metyl 3-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzoat;

N-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)phenyl]metansulfonamit;

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[3-(triflometyl)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-metoxyphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clophenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(isoquinolin-7-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyrimiđin-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on;

etyl 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat;

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on; và

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có trị số Ki của Yếu tố XIa hoặc kallikrein huyết tương ≤ 10 μM.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có trị số Ki của Yếu tố XIa hoặc kallikrein huyết tương ≤ 1 μM.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có trị số Ki của Yếu tố XIa hoặc kallikrein huyết tương ≤ 0,5 μM.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có trị số Ki của Yếu tố XIa hoặc kallikrein huyết tương ≤ 0,1 μM.

II. Các phương án khác của sáng chế

Theo phương án khác, sáng chế đề caapk đến chế phẩm chứa ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất mang dược dụng và ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa: chất mang dược dụng và lượng có tác dụng điều trị bệnh của ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm còn chứa (các) tác nhân điều trị bổ sung. Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất dược phẩm, trong đó (các) tác nhân điều trị bổ sung là tác nhân kháng tiểu cầu hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, (các) tác nhân kháng tiểu cầu là clopiđogrel và/hoặc aspirin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng có tác dụng điều trị bệnh của ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch.

Theo phương án khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch, bao gồm: bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị bệnh tác nhân điều trị thứ nhất và thứ hai, trong đó tác nhân điều trị thứ nhất là hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, và tác nhân điều trị thứ hai là ít nhất một tác nhân được chọn từ chất ức chế yếu tố Xa như apixaban, rivaroxaban, betrixaban,

edoxaban, chất chống đông tụ, tác nhân kháng tiểu cầu, tác nhân ức chế thrombin như dabigatran, tác nhân làm tan huyết khối, và tác nhân phân huỷ fibrin. Tốt hơn là, tác nhân điều trị thứ hai là ít nhất một tác nhân được chọn từ warfarin, heparin không phân đoạn, heparin có trọng lượng phân tử thấp, pentasacarit tổng hợp, hirudin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indometaxin, mefenamat, droxicam, diclofenac, eribaxaban, sulfinpyrazon, piroxicam, ticlopidin, clopidogrel, tirofiban, eptifibatit, abxiximab, melagatran, desulfatohirudin, chất hoạt hóa plasminogen mô, chất hoạt hóa plasminogen mô cải biến, anistreplaza, urokinaza, và streptokinaza. Tốt hơn là, tác nhân điều trị thứ hai là ít nhất một tác nhân kháng tiểu cầu. Tốt hơn là, tác nhân kháng tiểu cầu là clopidogrel và/hoặc aspirin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Bệnh huyết khối tắc mạch bao gồm bệnh huyết khối tắc mạch động mạch tim, bệnh huyết khối tắc mạch tĩnh mạch tim, bệnh huyết khối tắc mạch động mạch não, và bệnh huyết khối tắc mạch tĩnh mạch mạch não. Ví dụ về bệnh huyết khối tắc mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim tiên phát, chứng nhồi máu cơ tim tái diễn theo định kỳ, đột tử do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ tạm thời, đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại vi, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh viêm tắc tĩnh mạch, chứng tắc nghẽn động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và chứng huyết khối do các vật cấy ghép, các thiết bị hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm thúc đẩy chứng huyết khối.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng rối loạn viêm bao gồm: bước cho người bệnh cần điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng có tác dụng điều trị bệnh của ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng. Ví dụ về rối loạn viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiễm trùng máu, hội chứng suy hô hấp cấp tính, và hội chứng đáp ứng viêm toàn thân.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị dự phòng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến hoạt tính của kallikrein huyết tương bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng có tác dụng điều trị bệnh của ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến hoạt tính của kallikrein huyết tương, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh suy giảm thị lực, bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, bệnh đái tháo đường, viêm tụy, bệnh thận, bệnh cơ tim, bệnh thần kinh, bệnh viêm ruột, bệnh khớp, sự viêm, sốc nhiễm khuẩn, tụt huyết áp, ung thư, hội chứng suy hô hấp cấp ở người, đông máu nội mạch rải rác, và phẫu thuật nối tắt tim phổi.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị bổ sung để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị bệnh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị bổ sung để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh huyết khối tắc mạch.

Sáng chế có thể được thể hiện theo các phương án cụ thể khác mà không nằm ngoài tinh thần hoặc phạm vi chủ yếu của sáng chế. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các kết hợp của các khía cạnh khác nhau của sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng bất kỳ và tất cả các phương án theo sáng chế có thể được kết hợp với phương án bất kỳ khác để mô tả các phương án bổ sung của sáng chế. Cũng cần phải hiểu rằng mỗi yếu tố bất kỳ của một phương án là phương án độc lập của nó. Hơn nữa, yếu tố bất kỳ của một phương án có thể được kết hợp với bất kỳ và tất cả các yếu tố khác từ các phương án bất kỳ để mô tả phương án bổ sung.

III. Tổng hợp hóa học

Trong toàn bộ bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, công thức hoặc tên gọi hoá học đã cho sẽ bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và quang học và chất triệt quang của chúng nếu các chất đồng phân này tồn tại. Trừ khi có quy định cụ thể, tất cả các dạng không đối xứng (đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang) và triệt quang đều thuộc phạm vi của sáng chế. Nhiều chất đồng phân vị trí có liên kết đôi C=C, liên kết đôi C=N, hệ vòng, và tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất, và tất cả các chất đồng phân ổn định như vậy đều được dự định trong sáng chế. Các chất đồng phân vị trí cis- và trans- (hoặc *E*- và *Z*-) của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được phân lập dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân hoặc dưới dạng dạng chất đồng phân riêng biệt. Các hợp chất này có thể được phân lập dưới dạng quay quang hoặc triệt quang. Các dạng quay quang có thể được điều chế bằng cách hòa tan

chứa các dạng triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp từ nguyên liệu quay quang. Tất cả các quy trình được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và hợp chất trung gian được tạo ra trong bản mô tả này đều được coi là một phần của sáng chế. Khi các sản phẩm đồng phân đối ản hoặc đồng phân không đối quang được điều chế, chúng có thể được tách ra bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Tuỳ thuộc vào các điều kiện quy trình, các sản phẩm cuối của sáng chế thu được dưới dạng tự do (trung tính) hoặc muối. Cả dạng tự do lẫn dạng muối của các sản phẩm cuối này đều thuộc phạm vi của sáng chế. Nếu muốn, một dạng của hợp chất có thể được chuyển hóa thành dạng khác. Bazơ hoặc axit tự do có thể được chuyển hóa thành muối; muối có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do hoặc muối khác; hỗn hợp chứa các hợp chất đồng phân theo sáng chế có thể được tách ra thành các chất đồng phân riêng lẻ. Các hợp chất theo sáng chế, dạng tự do và các muối của chúng, có thể tồn tại dưới dạng nhiều chất hỗ biến, trong đó các nguyên tử hyđro được chuyển vị tới các phần khác của phân tử và do đó các liên kết hoá học giữa các nguyên tử trong phân tử được sắp xếp lại. Cần phải hiểu rằng tất cả các dạng hỗ biến, nếu chúng có thể tồn tại, đều được bao gồm trong sáng chế.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" được dùng để chỉ các chất đồng phân có cấu tạo giống hệt nhau mà có sự bố trí khác nhau của các nguyên tử của chúng trong không gian. Các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang là các ví dụ về chất đồng phân lập thể. Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" được dùng để chỉ chất có một cặp gốc phân tử mà các ảnh của chúng không chồng khít với nhau qua gương. Thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" được dùng để chỉ chất đồng phân lập thể không đối ảnh với nhau qua gương. Thuật ngữ "chất triệt quang" hoặc "hỗn hợp triệt quang" được dùng để chỉ hỗn hợp bao gồm các lượng đẳng phân tử của hai chất đồng phân đối ảnh, trong đó hỗn hợp này không có hoạt tính quang học.

Các ký hiệu "R" và "S" thể hiện cho cấu hình của các phần tử thế xung quanh (các)nguyên tử cacbon không đối xứng. Các ký hiệu đồng phân "R" và "S" được sử dụng như nêu trong bản mô tả này để chỉ (các)cấu hình nguyên tử so với phân tử nhân và được dự định sử dụng như được nêu trong tài liệu: (*IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

Thuật ngữ "không đối xứng" được dùng để chỉ các đặc trưng cấu trúc của phân tử khiến cho ảnh của nó không thể chồng khít qua gương. Thuật ngữ "đồng không đối xứng" được dùng để chỉ tình trạng tinh khiết đồng phân đối ảnh. Thuật ngữ "quay quang" được dùng để chỉ mức độ quay mặt phẳng ánh sáng phân cực của phân tử đồng không đối xứng hoặc hỗn hợp không triệt quang chứa các phân tử không đối xứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" hoặc "alkylen" được dự định bao gồm cả các nhóm hyđrocacbon béo bão hoà mạch thẳng lẫn mạch nhánh có số nguyên tử cacbon đặc trưng. Ví dụ, "C_1 đến C_{10} alkyl" hoặc "C_{1-10} alkyl" (hoặc alkylen), được dự định bao gồm các nhóm C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, và C_{10} alkyl. Ngoài ra, ví dụ, "C_1 đến C_6 alkyl" hoặc "C_1-C_6 alkyl" biểu thị alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một nguyên tử hyđro được thay thế bằng nhóm hoá học khác. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me), etyl (Et), propyl (*ví dụ*, n-propyl và isopropyl), butyl (*ví dụ*, n-butyl, isobutyl, *t*-butyl), và pentyl (*ví dụ*, n-pentyl, isopentyl, neopentyl). Khi "C_0 alkyl" hoặc "C_0 alkylen" được sử dụng, nó được dự định để biểu thị liên kết trực tiếp. "Alkyl" cũng bao gồm đoterialkyl như CD_3.

"Alkynyl" hoặc "alkynylen" được dự định bao gồm các mạch hyđrocacbon có cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều, tốt hơn là có từ 1 đến 3 liên kết ba liên kết đôi cacbon-cacbon có thể xảy ra ở điểm ổn định bất kỳ trên mạch này. Ví dụ, "C_2 đến C_6 alkynyl" hoặc "C_{2-6} alkynyl" (hoặc alkynylen), được dự định bao gồm các nhóm C_2, C_3, C_4, C_5, và C_6 alkynyl; như etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, và hexenyl.

"Alkynyl" hoặc "alkynylen" được dự định bao gồm các mạch hyđrocacbon có cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều, tốt hơn là có từ 1 đến 3 liên kết ba cacbon-cacbon mà có thể xảy ra ở điểm ổn định bất kỳ trên mạch này. Ví dụ, "C_2 đến C_6 alkynyl" hoặc "C_{2-6} alkynyl" (hoặc alkynylen), được dự định bao gồm C_2, C_3, C_4, C_5, và C_6 alkynyl các nhóm; như etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và hexynyl.

Thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkyloxy" được dùng để chỉ nhóm–O-alkyl. "C_1 đến C_6 alkoxy" hoặc "C_{1-6} alkoxy" (hoặc alkyloxy), được dự định bao gồm nhóm C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, và C_6 alkoxy. Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (*ví dụ*, n-propoxy và isopropoxy), và *t*-butoxy. Alkoxy cũng bao gồm đoterialkoxy như OCD_3. Tương tự, "alkylthio" hoặc "thioalkoxy" được dùng để chỉ nhóm alkyl như nêu trên với số nguyên tử cacbon chỉ định được gắn vào qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ metyl-S- và etyl-S-.

"Halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iođo. "Haloalkyl" được dự định bao gồm cả các nhóm hyđrocacbon béo bão hoà mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số nguyên tử cacbon đặc trưng, được thế bằng 1 hoặc nhiều halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, điflometyl, triflometyl, triclometyl,

pentafloetyl, pentacloetyl, 2.2.2-trifloetyl, heptaflopropyl, và heptaclopropyl. Ví dụ về haloalkyl cũng bao gồm "floalkyl" được dự định bao gồm cả các nhóm hyđrocacbon béo bão hoà mạch nhánh lẫn mặch thẳng có số nguyên tử cacbon đặc trưng, được thế bằng 1 hoặc nhiều nguyên tử flo.

"Haloalkoxy" hoặc "haloalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm haloalkyl như nêu trên có số nguyên tử cacbon chỉ định được gắn vào qua cầu nối oxy. Ví dụ, "C_1 đến C_6 haloalkoxy" hoặc "C_{1-6} haloalkoxy", được dự định bao gồm nhóm C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, và C_6 haloalkoxy. Ví dụ về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometoxy, 2.2.2-trifloetoxy, và pentaflothoxy. Tương tự, "haloalkylthio" hoặc "thiohaloalkoxy" được dùng để chỉ nhóm haloalkyl như nêu trên có số nguyên tử cacbon chỉ định được gắn vào qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ triflometyl-S-, và pentafloetyl-S-.

Thuật ngữ "amin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ $-NH_2$.

Thuật ngữ "amin được thế ", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ các thuật ngữ được xác định dưới đây có hậu tố "amin" như "arylamin", "alkylamin", "arylamin", v.v..

Thuật ngữ "alkoxycarbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ alkoxy nhóm được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "alkoxycarbonylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm –NHR, trong đó R là nhóm alkoxycarbonyl.

Thuật ngữ "alkylamin", như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm -NHR, trong đó R là nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm alkyl được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "alkylcarbonylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm –NHR, trong đó R là nhóm alkylcarbonyl.

Thuật ngữ "aminosulfonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ $-SO_2NH_2$.

Thuật ngữ "arylalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm aryl.

Thuật ngữ "arylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm -NHR trong đó R là nhóm aryl.

Thuật ngữ "arylcarbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm aryl được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "arylcarbonylamin", như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm –NHR, trong đó R là nhóm arylcarbonyl.

Thuật ngữ "xyano", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ "xycloalkylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm -NHR trong đó R là nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ "xycloalkylcarbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "xycloalkylcarbonylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm –NHR, trong đó R là nhóm xycloalkylcarbonyl.

Thuật ngữ "xycloalkyloxy", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm xyclo alkyl được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "đialkylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ NR_2, trong đó mỗi R là nhóm alkyl. Hai nhóm alkyl này là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "haloalkoxy", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm haloalkyl được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "haloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "haloalkylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm –NHR, trong đó R là nhóm haloalkyl.

Thuật ngữ "carbonyl" được dùng để chỉ C(=O) hoặc C(O).

Thuật ngữ "cacboxyl" hoặc "cacboxyl" được dùng để chỉ C(=O)OH.

Các thuật ngữ "este cacboxyl " và "oxycarbonyl" được dùng để chỉ các nhóm -C(O)O-alkyl, -C(O)O- alkyl được thế, -C(O)O-alkenyl, -C(O)O- alkenyl được thế, -C(O)O-alkynyl, C(O)O- alkynyl được thế, -C(O)O-xycloalkyl, -C(O)O- xycloalkyl được thế, -C(O)O-aryl, -C(O)O- aryl được thế, -C(O)O-heteroaryl, -C(O)O-heteroaryl được thế, -C(O)O-dị vòng, và -C(O)O- dị vòng được thế.

Thuật ngữ "aminoaxyl" hoặc "amit", hoặc tiền tố "carbamoyl", "carboxamit", " carbamoyl được thế " hoặc " carboxamit được thế " được dùng để chỉ nhóm -C(O)NRR, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, alkyl, được thế alkyl,

alkenyl, được thế alkenyl, alkynyl, được thế alkynyl, aryl, aryl được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, và dị vòng được thế.

Thuật ngữ "haloalkylcarbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm haloalkyl được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "haloalkylcarbonylamin", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm –NHR, trong đó R là nhóm haloalkylcarbonyl.

Các thuật ngữ "alkylcarbonyl" được dùng để chỉ alkyl hoặc alkyl được thế liên kết với carbonyl.

Thuật ngữ "alkoxycarbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm alkoxy được gắn vào gốc phân tử ban đầu qua nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "hyđroxy" hoặc "hyđroxyl" được dùng để chỉ OH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "thiol" được dùng để chỉ -SH. Thiol có thể được thế bằng phần tử thế được bộc lộ trong bản mô tả này, cụ thể alkyl(thioalkyl), aryl(thioaryl), hoặc alkoxy(thioalkoxy).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sulfonyl", được sử dụng một mình hoặc được kết hợp với các thuật ngữ khác như alkylsulfonyl hoặc arylsulfonyl, được dùng để chỉ gốc -SO_2- có hoá trị hai. Trong sáng chế, nhóm sulfonyl, nhóm sulfonyl có thể được gắn vào nhóm hyđroxyl được thế hoặc không được thế, nhóm alkyl, nhóm ete, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm xycloalkynyl, nhóm dị vòng, hyđratcacbon, peptit, hoặc dẫn xuất peptit.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl đã được đóng mạch vòng, bao gồm một, hai hoặc hệ nhân đa vòng. Thuật ngữ "C_3 - C_7 xycloalkyl" hoặc "C_{3-7} xycloalkyl" được dự định bao gồm nhóm C_3, C_4, C_5, C_6, và C_7 xycloalkyl. Các nhóm xycloalkyl ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và norbornyl. Các nhóm xycloalkyl phân nhánh như 1-metylxyclopropyl và 2-metylxyclopropyl được bao gồm trong định nghĩa của "xycloalkyl".

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vòng cacbon", "carboxyclyl", hoặc "gốc vòng cacbon" được dự định để chỉ hệ có một hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 cạnh hoặc hệ có hai hoặc ba vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13 cạnh ổn định bất kỳ, vòng bất kỳ trong số chúng có thể là bão hoà, không bão hoà một phần, không bão hoà hoặc thơm. Ví dụ về các carboxyclyl này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, ađamantyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, xyclooctađienyl, [3.3.0]bixyclooctan, [4,3,0]bixyclononan, [4,4,0]bixyclođecan (đecalin), [2.2.2]bixyclooctan, fluorenyl, phenyl, naphtyl, inđanyl, ađamantyl, anthracenyl, và tetrahyđronaphtyl (tetralin). Như được thể hiện ở trên, các vòng liên kết cầu nối cũng được bao gồm trong định nghĩa của carboxyclyl (*ví dụ*, [2.2.2]bixyclooctan). Trừ khi có quy định cụ thể khác, các carboxyclyl được ưu tiên là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, và inđanyl. Khi thuật ngữ "carboxyclyl" được sử dụng, nó được dự định bao gồm "aryl". Vòng liên kết cầu nối xảy ra khi một hoặc nhiều nguyên tử cacbon liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề. Các liên kết cầu nối được ưu tiên là một hoặc hai nguyên tử cacbon. Cần lưu ý rằng liên kết cầu nối thường biến đổi vòng có một vòng thành vòng có ba vòng. Khi vòng được liên kết cầu nối, các phần tử thế được nêu đối với vòng này cũng có thể có mặt trên liên kết cầu nối này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "carboxyclyl có hai vòng" hoặc "nhóm vòng cacbon có hai vòng" được dự định để chỉ hệ nhân vòng cacbon có 9 hoặc 10 cạnh ổn định chứa hai vòng ngưng tụ và chứa các nguyên tử cacbon. Trong số hai vòng ngưng tụ này, một vòng là vòng benzo được ngưng tụ với vòng thứ hai; và vòng thứ hai là vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà. Nhóm vòng cacbon có hai vòng có thể được gắn vào nhóm bên của nó ở nguyên tử cacbon bất kỳ tạo ra cấu trúc ổn định. Nhóm vòng cacbon này có hai vòng này được nêu trong bản mô tả này có thể được thế vào nguyên tử cacbon bất kỳ nếu hợp chất thu được là ổn định. Ví dụ về nhóm vòng cacbon có hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, naphtyl, 1,2-đihyđronaphtyl, 1,2,3,4-tetrahyđronaphtyl, và inđanyl.

Nhóm "aryl" được dùng để chỉ hyđrocacbon thơm có một hoặc nhiều vòng, bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, và phenanthranyl. Gốc aryl là đã biết và được mô tả, ví dụ, tài liệu: Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997).

"C_6 hoặc C_{10} aryl" hoặc "C_{6-10} aryl" được dùng để chỉ phenyl và naphtyl.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, "aryl", "C_6 hoặc C_{10} aryl" hoặc "C_{6-10} aryl" hoặc "gốc thơm" có thể không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm, tốt hơn là từ 1 đến 3 nhóm, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, và CO_2CH_3.

Thuật ngữ "benzyl," như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm metyl, trên đó một trong số các nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm phenyl,

trong đó nhóm phenyl này có thể tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm, tốt hơn là từ 1 đến 3 nhóm, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, và CO_2CH_3.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl" hoặc "nhân dị vòng" được dự định để chỉ nhân có một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh ổn định hoặc nhân dị vòng có nhiều vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cạnh mà bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà hoàn toàn, và chứa các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S; và bao gồm nhóm có nhiều vòng bất kỳ trong đó các vòng dị vòng nêu trên bất kỳ được ngưng tụ thành vòng benzen. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tuỳ ý được oxy hóa (tức là, $N\rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, nếu được xác định). Nhân dị vòng này có thể được gắn vào nhóm bên của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ tạo ra cấu trúc ổn định. Các nhân dị vòng được nêu trong bản mô tả này có thể được thế vào nguyên tử cacbon hoặc nitơ, nếu hợp chất thu được là ổn định. Nitơ trong heteroxyclyl này có thể tuỳ ý được tạo bậc bốn. Sẽ tốt hơn nếu khi tổng số các nguyên tử S và O trên heteroxyclyl lớn hơn 1, thì các nguyên tử khác loại này là không liền kề với nhau. Sẽ tốt hơn nếu tổng số các nguyên tử S và O trên heteroxyclyl là không lớn hơn 1. Khi thuật ngữ "heteroxyclyl" được sử dụng, nó được dự định bao gồm heteroaryl.

Ví dụ về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acriđinyl, azetiđinyl, azocinyl, benzimiđazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimiđazolinyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, xinolinyl, decahyđroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, đihyđrofuro[2,3-*b*]tetrahyđrofuran, furanyl, furazanyl, imiđazoliđinyl, imiđazolinyl, imiđazolyl, 1*H*-inđazolyl, imiđazolopyriđinyl, inđolnyl, inđolinyl, inđolizinyl, inđolyl, 3H-inđolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoinđazolyl, isoinđolinyl, isoinđolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolopyriđinyl, isoxazolyl, isoxazolopyriđinyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphthyriđinyl, octahyđroisoquinolinyl, oxađiazolyl, 1,2,3-oxađiazolyl, 1,2,4-oxađiazolyl, 1,2,5-oxađiazolyl, 1,3,4-oxađiazolyl, oxazoliđinyl, oxazolyl, oxazolopyriđinyl, oxazoliđinylperimiđinyl, oxinđolyl, pyrimiđinyl, phenanthriđinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, piperazinyl, piperiđinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteriđinyl, purinyl, pyranyl,

pyrazinyl, pyrazoliđinyl, pyrazolinyl, pyrazolopyriđinyl, pyrazolyl, pyriđazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimiđazolyl, pyridothiazolyl, pyriđinyl, pyrimiđinyl, pyroliđinyl, pyrolinyl, 2-pyrolidonyl, 2H-pyrolyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinucliđinyl, tetrazolyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđroisoquinolinyl, tetrahyđroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiađiazolyl, 1,2,4-thiađiazolyl, 1,2,5-thiađiazolyl, 1,3,4-thiađiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thiazolopyriđinyl, tienothiazolyl, tienooxazolyl, tienoimiđazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, và xantenyl. Cũng được bao gồm là vòng ngưng tụ và các hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Ví dụ về heteroxyclyl có 5-10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyriđinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperiđinyl, imiđazolyl, imiđazoliđinyl, inđolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxađiazolyl, oxazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, thiadiazinyl, thiađiazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimiđazolyl, 1*H*-inđazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxinđolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoquinolinyl, octahyđroisoquinolinyl, tetrahyđroisoquinolinyl, tetrahyđroquinolinyl, isoxazolopyriđinyl, quinazolinyl, quinolinyl, isothiazolopyriđinyl, thiazolopyriđinyl, oxazolopyriđinyl, imiđazolopyriđinyl, và pyrazolopyriđinyl.

Ví dụ về heteroxyclyl có 5-6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyriđinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperiđinyl, imiđazolyl, imiđazoliđinyl, inđolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxađiazolyl, oxazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, thiadiazinyl, thiađiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl. Cũng được bao gồm là vòng ngưng tụ và các hợp chất spiro chứa, ví dụ, các heteroxyclyl nêu trên.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclyl có hai vòng" " dị vòng có hai vòng" hoặc " nhóm dị vòng có hai vòng " được dự định để chỉ hệ nhân dị vòng có 9 hoặc 10 cạnh ổn định chứa hai vòng ngưng tụ và các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Trong số hai vòng ngưng tụ, một vòng là nhân thơm có một vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm vòng heteroaryl 5 cạnh, vòng heteroaryl 6 cạnh hoặc vòng benzo, mỗi vòng này được ngưng tụ với vòng thứ hai. Vòng thứ hai là nhân có một vòng có 5 hoặc 6 cạnh bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà, và bao gồm heteroxyclyl có 5 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh hoặc carboxyclyl (với điều kiện là vòng thứ nhất không phải là vòng benzo khi vòng thứ hai là carboxyclyl).

Nhóm dị vòng có hai vòng có thể được gắn vào nhóm bên của nó ở nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon tạo nên cấu trúc ổn định. Nhóm dị vòng có hai vòng được nêu trong bản mô tả này có thể được thế vào nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là ổn định. Sẽ tốt hơn nếu khi tổng số các nguyên tử S và O trong heteroxyclyl lớn hơn 1, thì các nguyên tử khác loại này là không liền kề với nhau. Sẽ tốt hơn nếu tổng số các nguyên tử S và O trên heteroxyclyl là không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm dị vòng có hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, inđolyl, isoinđolyl, inđolinyl, 1H-inđazolyl, benzimiđazolyl, 1,2,3,4-tetrahyđroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahyđroquinolinyl, 2,3-đihyđrobenzofuranyl, chromanyl, 1,2,3,4-tetrahyđroquinoxalinyl, và 1,2,3,4-tetrahyđroquinazolinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" được dự định để chỉ hyđrocacbon thơm có một vòng và nhiều vòng ổn định bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyriđyl, pyrimiđinyl, pyrazinyl, pyriđazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imiđazolyl, thiazolyl, inđolyl, pyroyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, inđazolyl, 1,2,4-thiađiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimiđazolyl, inđolinyl, benzodioxolanyl, và benzođioxan. nhóm heteroaryl là được thế hoặc không được thế. Nguyên tử nitơ được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, nếu được xác định). Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tuỳ ý được oxy hóa (tức là, N→O và $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2).

Các vòng được liên kết cầu nối cũng được bao gồm trong định nghĩa của heteroxyclyl. Vòng liên kết cầu nối xảy ra khi một hoặc nhiều nguyên tử (tức là, C, O, N, hoặc S) liên kết hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liền kề. Ví dụ về các vòng được liên kết cầu nối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ, và nhómcacbon-nitơ. Cần lưu ý rằng liên kết cầu nối thường biến đổi vòng có một vòng thành vòng có ba vòng. Khi vòng được liên kết cầu nối, các phần tử thế được nêu đối với vòng này cũng có thể có mặt trên liên kết cầu nối này.

Thuật ngữ “ion trái dấu” được dùng để chỉ các gốc mang điện âm như clorua, bromua, hyđroxit, axetat, và sulfat.

Khi vòng đứt nét được sử dụng trong cấu trúc vòng, điều này cho biết rằng cấu trúc vòng có thể là bão hoà, bão hoà một phần hoặc không bão hoà.

Như được đề cập trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế" có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm không phải hyđro, với điều kiện các hóa trị thường được duy trì và việc thế này tạo ra hợp chất ổn định. Khi phần tử thế là keto (tức là, =O), thì 2 hyđro trên nguyên tử này được thế. Các phần tử thế keto không là gốc thơm. Khi hệ vòng (*ví dụ*, vòng cacbon hoặc dị vòng) nêu trên được thế bằng nhóm carbonyl hoặc liên kết đôi, thì dự định rằng nhóm carbonyl hoặc liên kết đôi là một phần (tức là, trong) của vòng này. Liên kết đôi trên vòng, như được sử dụng trong bản mô tả này, là liên kết đôi được tạo ra giữa hai nguyên tử liền kề trên vòng (*ví dụ*, C=C, C=N, hoặc N=N).

Trong trường hợp, trong đó có các nguyên tử nitơ (*ví dụ*, amins) trên các hợp chất theo sáng chế, chúng có thể được chuyển hóa thành các N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hoá (*ví dụ*, mCPBA và/hoặc hyđro peroxit) để tạo ra các hợp chất khác của sáng chế. Do vậy, các nguyên tử nitơ được thể hiện và được bảo hộ trong sáng chế được xem là bao gồm cả nitơ và dẫn xuất N-oxit (N→O) của nó.

Khi biến bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong phần tử hoặc công thức bất kỳ đối với hợp chất, mỗi khi xuất hiện nó được xác định độc lập với việc xác định nó mỗi khi xuất hiện khác. Do vậy, ví dụ, nếu nhóm được thể hiện là được thế bằng 0-3 nhóm R, thì nhóm này có thể tuỳ ý được thế đến ba nhóm R, và mỗi khi xuất hiện, R được chọn độc lập từ định nghĩa về R. Ngoài ra, việc kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến là được phép chỉ nếu kết hợp như vậy tạo ra các hợp chất ổn định.

Khi một liên kết với phần tử thế được thể hiện qua liên kết nối hai nguyên tử trên vòng, thì phần tử thế như vậy có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng. Khi phần tử thế được nêu mà không chỉ ra nguyên tử mà qua nó phần tử thế như vậy được liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức đã nêu, thì phần tử thế này có thể được liên kết qua nguyên tử bất kỳ trong phần tử thế này. Việc kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến là được phép chỉ nếu kết hợp như vậy tạo ra các hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ các hợp chất, chất, chế phẩm, và/hoặc các dạng liều lượng, trong phạm vi đánh giá của các chuyên gia y học, là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và các động vật mà không kèm theo mức độc tính, kích thích, đáp ứng dị ứng quá mức, và/hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ có lợi/rủi ro chấp nhận được.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "các muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của chúng. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ có các gốc bazơ như

amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ có các gốc axit như axit carboxylic; và các muối tương tự. Các muối dược dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo ra từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường như vậy bao gồm các muối được dẫn xuất từ axit vô cơ như axit clohyđric, bromhyđric, sunfunic, sulfamic, phosphoric, nitric và các axit tương tự; và các muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axetic, propionic, sucxinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartric, xitric, ascorbic, pamoic, maleic, hyđroxymaleic, phenylaxetic, glutamic, benzoic, salixylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, toluensulfonic, metansulfonic, etan đisulfonic, oxalic, và isethionic.

Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai chất này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được nêu trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức I có thể có các dạng tiền dược chất. Hợp chất bất kỳ có thể được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra chất có hoạt tính sinh học (tức là, hợp chất có công thức I) là tiền dược chất trong phạm vi và ý đồ sáng tạo của sáng chế. Các dạng khác nhau của các tiền dược chất là đã được biết trong lĩnh vực này. Để ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất như vậy, xem:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5: "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); and

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Các hợp chất chứa nhóm carboxy có thể tạo ra các este dễ thủy phân bằng con đường sinh lý dùng làm tiền dược chất nhờ được thủy phân trong cơ thể để thu được các hợp chất có công thức I. Tốt hơn là, các tiền dược chất như vậy được dùng qua đường miệng do trong nhiều trường hợp, quá trình thủy phân xảy ra chủ yếu dưới tác động của các enzym tiêu hóa. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được sử dụng nếu chính bản thân este này có hoạt tính, hoặc trong các trường hợp quá trình thủy phân xảy ra trong máu. Ví dụ về các este các hợp chất có công thức I dễ thủy phân bằng con đường sinh lý bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylbenzyl, 4-metoxybenzyl, inđanyl, phtalyl, metoxymetyl, C_{1-6} alkanoyloxy-C_{1-6}alkyl (*ví dụ*, axetoxymetyl, pivaloyloxymetyl hoặc propionyloxymetyl), C_{1-6}alkoxycarbonyloxy-C_{1-6}alkyl (*ví dụ,* metoxycarbonyl-oxymetyl hoặc etoxycarbonyloxymetyl, glycyloxymetyl, phenylglycyloxymetyl, (5-metyl-2-oxo-1,3-đioxolen-4-yl)-metyl), và các este dễ thủy phân bằng con đường sinh lý đã biết khác được sử dụng, ví dụ, trong lĩnh vực bào chế penixilin và xephalosporin. Các este như vậy có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Việc điều chế tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và đã mô tả trong, ví dụ, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện trong các hợp chất này. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Để làm ví dụ chung, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này, các đồng vị hyđro bao gồm đơteri và triti. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "được đơteri hóa" tự mình hoặc được sử dụng để cải biến hợp chất hoặc nhóm, được dùng để chỉ việc thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hyđro, được gắn vào (các) nguyên tử cacbon, bằng nguyên tử đơteri. Các đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C.

Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được nêu trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng theo cách khác. Các hợp chất này có nhiều ứng dụng tiềm năng, *ví dụ*, làm các chất chuẩn và các chất phản ứng trong xác định khả năng của dược chất tiềm năng để gắn kết với các protein hoặc thụ thể đích, hoặc để hiện ảnh các hợp chất theo sáng chế liên kết với thụ thể sinh học *in vivo* hoặc *in vitro*.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" được dùng để chỉ hợp chất đủ mạnh để có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng mà vẫn có được độ tinh khiết hữu dụng, và tạo ra tác nhân điều trị hiệu nghiệm. Sẽ tốt hơn nếu các hợp chất theo sáng chế không chứa nhóm N-halo, $S(O)_2H$, hoặc S(O)H.

Thuật ngữ "solvat" được dùng để chỉ sự liên kết vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi, là hữu cơ hoặc vô cơ. Sự liên kết vật lý này bao gồm liên kết hyđro. Trong một số trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách ra, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn tinh thể. Các phân tử dung môi trong solvat có thể có sắp xếp có qui tắc và/hoặc không có quy tắc. Solvat có thể chứa các phân tử dung môi theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng. Thuật ngữ "solvat" bao gồm cả các solvat pha dung dịch lẫn có thể tách ra được. Các solvat được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hyđrat, etanolat, metanolat, và isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa nói chung là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chữ viết tắt như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định như sau: "1 x" là một lần, "2 x" là hai lần, "3 x" là ba lần, " °C" là độ C, "eq" là đương lượng, "g" là gam, "mg" là miligam, "L" là lít, "mL" là mililít, "µL" là microlít, "N" là normal, "M" là mol, "mmol" là milimole hoặc milimol, "min" là phút hoặc phút, "h" là giờ hoặc giờ, "rt" là nhiệt độ trong phòng, "RT" là thời gian lưu, "RBF" là bình đáy tròn, "atm" là atmosphe, "psi" là pao/insơ vuông , "conc." là đậm đặc, "RCM" là phản ứng chuyển vị đóng mạch vòng, "sat" hoặc "sat'd" là bão hoà, "SFC" for fluid sắc ký lỏng siêu tới hạn, "MW" là phân tử trọng lượng, "mp" là điểm nóng chảy, "ee" là dư chất đồng phân đối ảnh, "MS" hoặc "Mass Spec" là Phổ khối, "ESI" là phổ khối ion hoá phun điện, "HR" là phân giải cao, "HRMS" là phổ khối phân giải cao, "LCMS" là phổ khối sắc ký lỏng, "HPLC" là sắc ký lỏng cao áp, "RP HPLC" là HPLC đảo pha, "TLC" hoặc "tlc" là sắc ký lớp mỏng, "NMR" là quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân , "nOe" là quang phổ hiệu

ứng Overhauser hạt nhân, "^{1}H" là proton, "δ" là delta, "s" là vạch đơn, "d" là vạch đôi, "t" là là vạch ba, "q" là là vạch bốn, "m" là vạch bội, "br" là rộng, "Hz" là héc, và "α", "β", "R", "S", "E", và "Z" là các ký hiệu hoá học lập thể quen thuộc đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Me	metyl
Et	etyl
Pr	propyl
i-Pr	isopropyl
Bu	butyl
i-Bu	isobutyl
t-Bu	*tert*-butyl
Ph	phenyl
Bn	benzyl
Boc hoặc BOC	*tert*-butyloxycarbonyl
Boc_2O	đi-*tert*-butyl dicarbonat
AcOH hoặc HOAc	axit axetic
$AlCl_3$	nhôm clorua
AIBN	azobisisobutyronitril
nước	aq
BBr_3	boron tribromua
BCl_3	boron triclorua
BEMP	2-*tert*-butylimino-2-đietylamino-1,3-đimetylperhyđro-1,3,2-điazaphosphorine
Chất phản ứng BOP	benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phospho hexaflophosphat
Chất phản ứng Burgess	1-metoxy-N-trietylammoniosulfonyl-metanimidat
Cbz	carbobenzyloxy
DCM hoặc CH_2Cl_2	điclometan
CH_3CN hoặc ACN	axetonitril
$CDCl_3$	đoteri-cloform
$CHCl_3$	cloform

mCPBA hoặc m-CPBA	axit *meta*-cloperbenzoic
Cs_2CO_3	xesi cacbonat
$Cu(OAc)_2$	đồng (II) axetat
CuI	đồng(I) iođua
$CuSO_4$	đồng(II) sulfat
Cy_2NMe	N-xyclohexyl-N-metylxyclohexanamin
DBU	1,8-điazabixyclo[5,4,0]unđec-7-en
DCE	1,2-đicloetan
DEA	đietylamin
Dess-Martin	1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-on
DIC hoặc DIPCDI	điisopropylcarbođiimit
DIEA, DIPEA hoặc bazơ Hunig	điisopropyletylamin
DMAP	4-đimetylaminopyriđin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	đimetyl formamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
cDNA	ADN bổ trợ
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-bis(điphenylphosphino)propan
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-đietylphospholano)benzen
EDC	*N*-(3-đimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbođiimit
EDCI	*N*-(3-đimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbođiimit hyđroclorua
EDTA	Axit etylenđiaminetetra axetic
(*S,S*)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-đietylphospholano)benzen(1,5-xyclooctađien)rođi(I) triflometansulfonat
Et_3N hoặc TEA	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
Et_2O	đietyl ete
EtOH	etanol
GMF	thiết bị lọc vi sợi thuỷ tinh
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imiđazoliđinyliđen)điclo (phenylmetylen)(triyxyclohexylphosphin)ruteni

HCl	axit clohyđric
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat
HEPES	axit 4-(2-hyđroxyetyl)piperazine-1-etansulfonic
Hex	hexan
HOBt hoặc HOBT	1-hyđroxybenzotriazol
H_2O_2	hyđro peroxit
H_2SO_4	axit sulfuric
IBX	axit 2-iođoxybenzoic
$InCl_3$	Inđi(III) clorua
Chất phản ứng Jones	CrO_3 trong nước H_2SO_4, 2 M
K_2CO_3	kali cacbonat
K_2HPO_4	kali phosphat hai lần
K_3PO_4	kali phosphat ba lần
KOAc	kali axetat
K_3PO_4	kali phosphat
LAH	lithi nhôm hyđrua
LG	nhóm rời chuyển
LiOH	lithi hyđroxit
MeOH	metanol
$MgSO_4$	magie sulfat
MsOH hoặc MSA	axit metylsulfonic
NaCl	natri clorua
NaH	natri hyđrua
$NaHCO_3$	natri bicarbonat
Na_2CO_3	natri cacbonat
NaOH	natri hyđroxit
Na_2SO_3	natri sulfit
Na_2SO_4	natri sulfat
NBS	N-bromsucxinimit
NCS	N-closucxinimit
NH_3	amoniac
NH_4Cl	amoni clorua

NH_4OH	amoni hyđroxit
NH_4COOH	amoni format
NMM	N-metylmorpholin
OTf	triflat hoặc triflometansulfonat
$Pd_2(dba)_3$	tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0)
$Pd(OAc)_2$	palađi(II) axetat
Pd/C	palađi trên cacbon
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1□-bis(điphenylphosphino)-feroxen]điclopalađi(II)
Ph_3PCl_2	triphenylphosphin điclorua
PG	nhóm bảo vệ
$POCl_3$	phospho oxyclorua
i-PrOH hoặc IPA	isopropanol
PS	Polystyren
rt	nhiệt độ trong phòng
SEM-Cl	2-(trimethysilyl)etoxymetyl clorua
SiO_2	silic oxit
$SnCl_2$	thiếc(II) clorua
TBAI	tetra-*n*-butylamoni iođua
TBN	*t*-butyl nitrit
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahyđrofuran
$TMSCHN_2$	trimetylsilyldiazometan
T3P®	anhyđrit axit propan phosphonic
TRIS	tris (hyđroxymetyl) aminometan
pTsOH	axit p-toluen sulfonic

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách đã biết mà chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ đã biết, mà được mô tả một cách chi tiết hơn trong phầnn VI dưới đây.

Thử nghiệm sinh học

Trong khi quá trình đông tụ máu là quá trình thiết yếu để điều hòa việc cầm máu của cơ thể, nó cũng được tham gia vào nhiều tình trạng bệnh lý. Trong chứng huyết

khối, cục máu đông, hoặc cục máu nghẽn, có thể tạo ra và làm tắc nghẽn cục bộ quá trình tuần hoàn, gây ra bệnh thiếu máu cục bộ và làm tổn thương cơ quan. Ngoài ra, trong quá trình đã biết như chứng nghẽn mạch, cục máu đông có thể bị bật ra và sau đó lại bị mắc kẹt trong mạch máu ở xa, ở đó nó lại gây ra bệnh thiếu máu cục bộ và tổn thương cơ quan. Các bệnh phát sinh từ sự tạo ra cục máu nghẽn được gọi chung là bệnh huyết khối tắc mạch và bao gồm hội chứng động mạch vành cấp tính, viêm họng không ổn định, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh rung nhĩ, các chứng huyết khối trong khoang tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ , chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh tắc động mạch ngoại vi, cơn bệnh thiếu máu cục bộ tạm thời, và chứng nghẽn mạch phổi. Ngoài ra, chứng huyết khối xảy ra trên các bề mặt nhân tạo tiếp xúc với máu, bao gồm catơte, stent, van tim nhân tạo, và màng thẩm tách máu.

Một số tình trạng bệnh lý góp phần vào nguy cơ làm phát triển chứng huyết khối. Ví dụ, làm thay đổi thành mạch, làm thay đổi dòng máu, và làm thay đổi thành phần của khoang mạch. Các yếu tố nguy cơ này nói chung được gọi là bộ ba Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, Fifth Edition, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Chất chống huyết khối là thường xuyên cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh huyết khối tắc mạch do sự có mặt của một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ khó tránh khỏi từ bộ ba Virchow để ngăn ngừa sự hình thành cục máu nghẽn gây tắc (phòng ngừa ban đầu). Ví dụ, trong phẫu thuật chỉnh hình (*ví dụ*, thay hông và đầu gối), tác nhân chống huyết khối thường được cho dùng trước khi phẫu thuật. Tác nhân chống huyết khối làm đối trọng kích thích prohuyết khối được tác động bởi sự thay đổi dòng mạch máu (ứ), tổn thương thành mạch phẫu thuật, cũng như thay đổi về thành phần của máu do đáp ứng pha cấp tính liên quan tới phẫu thuật. Ví dụ khác về sử dụng tác nhân chống huyết khối để phòng ngừa ban đầu là dùng aspirin, chất ức chế hoạt hóa tiểu cầu, ở bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh tim mạch huyết khối. Các yếu tố nguy cơ đã được công nhận bao gồm tuổi, giới tính nam, bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, thay đổi lipit, và bệnh béo phì.

Chất chống huyết khối cũng được chỉ định để phòng ngừa thứ cấp, sau giai đoạn huyết khối ban đầu. Ví dụ, bệnh nhân có các đột biến ở Yếu tố V (còn được gọi là Yếu tố V Leiden) và các yếu tố nguy cơ bổ sung (*ví dụ*, ở giai đoạn thai kỳ), được cho dùng các chất chống đông để phòng ngừa sự xảy ra đồng thời bệnh huyết khối tĩnh mạch. Ví dụ khác liên quan đến việc phòng ngừa thứ cấp các bệnh tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim cấp tính hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính. Trong điều trị

lâm sàng, sự kết hợp của aspirin và clopiđogrel (hoặc tienopyriđin khác) có thể được sử dụng để phòng ngừa bệnh huyết khối thứ phát.

Chất chống huyết khối cũng được dùng để điều trị tình trạng bệnh lý (tức là, bằng cách kìm hãm quá trình phát triển của nó) sau khi xuất hiện tình trạng này. Ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu được điều trị bằng chất chống đông (tức là, heparin, warfarin, hoặc LMWH) để phòng ngừa sự phát triển tiếp đến tắc tĩnh mạch. Theo thời gian, các tác nhân này cũng làm giảm tình trạng bệnh lý vì sự cân bằng giữa các yếu tố tiền huyết khối và các con đường chất chống đông máu/tiền phân huỷ fibrin bị thay đổi nghiêng về điều này. Ví dụ về điều trị liên quan đến động mạch bao gồm việc điều trị bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính bằng aspirin và clopiđogrel để phòng ngừa sự phát triển tiếp hiện tượng tắc mạch và cuối cùng là làm giảm mức độ tắc do huyết khối.

Do vậy, chất chống huyết khối được sử dụng rộng rãi để phòng ngừa nguyên phát và thứ phát (tức là, điều trị dự phòng hoặc làm giảm nguy cơ) bệnh huyết khối tắc mạch, cũng như điều trị bệnh huyết khối đã có. Thuốc có tác dụng ức chế đông tụ máu, hoặc chất chống đông, là "các tác nhân chính để phòng ngừa và điều trị bệnh huyết khối tắc mạch" (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

Các khác để bắt đầu quá trình đông tụ là phẫu thuật khi máu được cho tiếp xúc với các bề mặt nhân tạo (*ví dụ*, trong khi thẩm tách máu, phẫu thuật tim mạch "bơm", mảnh ghép mạch, nhiễm vi khuẩn), trên các bề mặt tế bào, thụ thể tế bào, mảnh vụn tế bào, ADN, ARN, và các chất gian bào ngoại bào. Quy trình này còn được gọi là hoạt hóa tiếp xúc. Việc hấp thụ bề mặt Yếu tố XII dẫn đến sự thay đổi cấu hình phân tử Yếu tố XII, nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi quá trình hoạt hóa đối với phân tử Yếu tố XII có hoạt tính phân giải protein (Yếu tố XIIa và Yếu tố XIIf). Yếu tố XIIa (hoặc XIIf) có một số protein đích, bao gồm prekallikrein huyết tương và yếu tố XI. Kallikrein huyết tương hoạt tính còn hoạt hóa Yếu tố XII, dẫn đến sự khuếch đại quá trình hoạt hóa tiếp xúc. Theo cách khác, serin proteaza prolylcacboxylpeptiđaza có thể hoạt hóa kallikrein huyết tương phức hợp với kininogen có trọng lượng phân tử cao trong phức hợp đa protein tạo ra trên bề mặt của các tế bào và các chất gian bào (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). Hoạt hóa tiếp xúc là quá trình qua trung gian bề mặt chịu trách nhiệm một phần đối với quá trình điều hòa bệnh huyết khối và viêm, và bị gây ra, ít nhất một phần, bởi các con đường phân huỷ fibrin-, bổ sung-, kininogen/kinin-, và tế bào và dịch thể khác (xem, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)). Sự thích hợp sinh học

của hệ hoạt hóa tiếp xúc đối với bệnh huyết khối tắc mạch được hỗ trợ bởi phenotip của chuột nhắt thiếu Yếu tố XII. Cụ thể hơn, chuột nhắt thiếu yếu tố XII được bảo vệ khỏi tắc mạch do huyết khối ở một số mô hình bệnh huyết khối cũng như đột quỵ và phenotip của chuột nhắt thiếu yếu tố XII là giống với chuột nhắt thiếu yếu tố XI (Renne et al., *J. Exp. Med.,* 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). Thực tế là yếu tố XI có vị trí dưới Yếu tố XIIa, được kết hợp với phenotip giống hệt của chuột nhắt thiếu XII và XI đã gợi ý rằng hệ hoạt hóa tiếp xúc có thể đóng vai trò chính trong quá trình hoạt hóa của Yếu tố XI *in vivo*.

Yếu tố XI là tiền enzym của serin proteaza giống trypsin và có mặt trong huyết tương ở nồng độ tương đối thấp. Quá trình hoạt hóa phân giải protein ở liên kết R369-I370 nội tại làm tạo ra chuỗi nặng (369 axit amin) và chuỗi nhẹ (238 axit amin). Chất này chứa bộ ba xúc tác giống trypsin thông thường (H413, D464, và S557). Quá trình hoạt hóa của Yếu tố XI bởi thrombin được tin là xảy ra trên các bề mặt mang điện âm, thích hợp nhất trên bề mặt của các tiểu cầu hoạt hoá. Các tiểu cầu này chứa các vị trí cụ thể có ái lực cao (0,8 nM) (130-500/tiểu cầu) đối với Yếu tố XI đã được hoạt hoá. Sau khi hoạt hóa, yếu tố XIa duy trì liên kết bề mặt và xác nhận Yếu tố IX làm cơ chất đại phân tử thông thường của nó. (Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000))

Ngoài cơ chế hoạt hóa phản hồi nêu trên, thrombin hoạt hóa chất ức chế tiêu sợi huyết được hoạt hoá bởi thrombin (TAFI), carboxypeptiđaza huyết tương phân giải các gốc lysin và arginin đầu tận cùng C trên fibrin, làm giảm khả năng của fibrin đối với việc tăng cường chất hoạt hóa plasminogen kiểu mô (tPA) phụ thuộc quá trình hoạt hóa plasminogen. Với sự có mặt của các kháng thể kháng FXIa, sự phân giải cục máu đông có thể xảy ra hơn nhanh không phụ thuộc vào nồng độ TAFI trong huyết tương. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001).) Do vậy, chất ức chế yếu tố XIa được kỳ vọng là chất chống đông máu và tiền phân huỷ fibrin.

Bằng chứng tiếp theo đối với tác động kháng huyết khối tắc mạch của Yếu tố XI hướng đích thu được từ chuột nhắt thiếu Yếu tố XI. Đã chứng minh rằng việc thiếu fXI hoàn toàn đã bảo vệ chuột nhắt không bị bệnh huyết khối ở động mạch cảnh do clorua sắt(III) ($FeCl_3$) gây ra (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Ngoài ra, sự thiếu yếu tố XI còn cứu phenotip gây chết ở chu kỳ sinh của sự thiếu protein C hoàn toàn (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Hơn nữa, các kháng thể phong bế chức năng phản ứng chéo ở khỉ đầu chó kháng Yếu tố XI ở người bảo vệ chống lại bệnh huyết khối do nối bắc cầu động mạch – tĩnh mạch ở khỉ đầu chó (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955

(2003)). Bằng chứng đối với hiệu quả chống huyết khối của chất ức chế yếu tố XIa phân tử nhỏ cũng đã được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004/0180855A1. Đồng thời, các nghiên cứu này gợi ý rằng Yếu tố XI hướng đích sẽ giảm làm xu hướng mắc bệnh huyết khối và bệnh huyết khối tắc mạch.

Bằng chứng di truyền đã chỉ ra rằng Yếu tố XI là không cần thiết đối với tính nội cân bằng thông thường, cho thấy profin an toàn tốt hơn của cơ chế Yếu tố XI so với cơ chế chống huyết khối cạnh tranh. Trái với bệnh ưa chảy máu A (thiếu Yếu tố VIII) hoặc bệnh ưa chảy máu B (thiếu Yếu tố IX), các đột biến của gen mang Yếu tố XI gây ra sự thiếu Yếu tố XI (bệnh ưa chảy máu C) dẫn đến việc chỉ làm tạng chảy máu từ nhẹ đến trung bình được đặc trưng chủ yếu bởi sau hậu phẫu hoặc sau chấn thương, nhưng hiếm khi xuất huyết tự phát. Chảy máu sau hậu phẫu xảy ra chủ yếu ở mô có nồng độ cao hoạt tính phân huỷ fibrin nội sinh (*ví dụ*, khoang miệng, và hệ bài tiết-sinh dục). Phần lớn các trường hợp này tình cờ được xác định bởi sự kéo dài tiền phẫu thuật của aPTT (hệ nội tại) mà không có tiền sử chảy máu trước bất kỳ.

Mức an toàn tăng của việc ức chế XIa là biện pháp điều trị chống đông tụ còn được hỗ trợ bởi thực tế là chuột nhắt được làm thiếu Yếu tố XI, không có protein Yếu tố XI, đã trải qua sự phát triển bình thường, và có tuổi thọ bình thường. Không ghi nhận thấy có bằng chứng nào về chảy máu tức thời. aPTT (hệ nội tại) được kéo dài theo kiểu phụ thuộc liều lượng gen. Thú vị là, thậm chí sau khi kích thích mạnh hệ đông tụ (cắt ngang đuôi), thời gian chảy máu kéo dài không đáng kể khi sánh với các con cùng lứa kiểu dại và dị hợp tử. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) Xem xét đồng thời, các quan sát này gợi ý rằng các mức ức chế cao của Yếu tố XIa cần được dung nạp tốt. Điều này là trái với các thử nghiệm hướng gen với các yếu tố làm đông máu khác, loại trừ Yếu tố XII.

Sự hoạt hóa *in vivo* của Yếu tố XI có thể được xác định bằng cách tạo phức hợp với chất ức chế C1 hoặc kháng trypsin alpha 1. Trong nghiên cứu 50 bệnh nhân mắc bệnh nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI), khoảng 25% bệnh nhân có các giá trị cao hơn khoảng thông thường trên của phức hợp ELISA. Nghiên cứu này có thể được xem như là bằng chứng cho thấy ít nhất trong tiểu quần thể bệnh nhân mắc AMI, sự hoạt hóa yếu tố XI góp phần vào việc tạo thrombin (M innema, M.C. et al., *Tiểu động mạchscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Nghiên cứu thứ hai chứng minh mối tương quan đồng biến giữa mức độ xơ cứng động mạch và Yếu tố XIa trong phức hợp với kháng trypsin alpha 1 (Murakami, T. et al., *Tiểu động mạchscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). Trong một nghiên cứu khác, mức yếu tố XI cao hơn 90 mươi

phần trăm ở bệnh nhân có liên quan đến nguy cơ tăng 2,2 đối với bệnh huyết khối tĩnh mạch (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

Ngoài ra, tốt hơn là tìm ra được các hợp chất mới có hoạt tính cải thiện trong thử nghiệm kết khối *in vitro*, so với chất ức chế serin proteaza đã biết, như thử nghiệm thời gian thromboplastin hoạt hoá một phần (aPTT) hoặc thời gian prothrombin (PT). (Để biết về các thử nghiệm aPTT và PT này xem, Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Edition, pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)).

Cũng mong muốn và tốt hơn là tìm ra được hợp chất có các đặc tính có lợi và cải thiện so với chất ức chế serin proteaza đã biết, ở một hoặc nhiều trong số các mục sau để làm như ví dụ, và không nhằm dự định giới hạn ở : (a) các đặc tính dược động học, bao gồm sinh khả dụng qua đường miệng, thời gian bán hủy, và độ thanh thải; (b) các đặc tính dược lý; (c) các yêu cầu liều lượng; (d) các yếu tố làm giảm các đặc tính đỉnh-đáy nồng độ máu; (e) các yếu tố làm tăng nồng độ của hoạt chất ở thụ thể; (f) các yếu tố làm giảm khả năng tương tác thuốc-thuốc trong lâm sàng; (g) các yếu tố làm giảm khả năng gây ra các tác dụng phụ bất lợi, bao gồm độ chọn lọc đối với các đích sinh học khác; và (h) các yếu tố cải thiện chi phí sản xuất hoặc tính khả thi.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh tác dụng chống huyết khối đáng kể của chất ức chế Yếu tố XIa phân tử nhỏ ở mô hình điều trị bệnh huyết khối động mạch trên thỏ và chuột, ở các nồng độ giữ được sự cầm máu. (Wong P.C. et al., *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 32(2):129-137 (Aug. 2011); Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 167-174 (2007)). Hơn nữa, đã được quan sát thấy rằng việc kéo dài *in vitro* đối với aPTT bởi chất ức chế XIa cụ thể là dự đoán tốt về hiệu quả ở các mô hình điều trị bệnh huyết khối. Do vậy, thử nghiệm aPTT *in vitro* có thể được sử dụng làm phương án thay thế đối với điều trị *in vivo* hiệu quả.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng sử dụng FXI đối nghĩa (ASO) đã cho thấy có hiệu quả trong các mô hình điều trị các chứng huyết khối tĩnh mạch và động mạch khác nhau, so với warfarin hoặc enoxaparin mà không làm gia tăng sự chảy máu (Bueller et al., DOI: 10,1056/NEJMoa1405760 (2014)).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "người bệnh" bao gồm tất cả các loài động vật có vú.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" hoặc "điều trị" được dùng để chỉ việc điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, và bao

gồm: (a) việc tình trạng bệnh lý, tức là kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (b) làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý, tức là làm giảm tình trạng bệnh lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị dự phòng" được dùng để chỉ việc điều trị bảo vệ tình trạng bệnh để làm giảm và/hoặc làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ và/hoặc giảm nguy cơ tái phát tình trạng bệnh này bằng cách cho bệnh nhân sử dụng lượng có tác dụng điều trị bệnh của ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế hoặc hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng. Bệnh nhân có thể được chọn để điều trị dự phòng dựa vào các yếu tố đã biết để làm tăng nguy cơ để làm tăng nguy cơ mắc tình trạng bệnh lý lâm sàng so với quần thể chung. Để điều trị dự phòng, các tình trạng bệnh lý lâm sàng có thể là đã xảy ra hoặc chưa xảy ra. Việc "điều trị dự phòng" có thể được chia thành (a) điều trị dự phòng nguyên phát và (b) điều trị dự phòng thứ phát. Điều trị dự phòng nguyên phát được xác định là việc điều trị để làm giảm hoặc làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ mắc tình trạng bệnh ở bệnh nhân mà vẫn chưa từng mắc tình trạng bệnh lý lâm sàng, trong khi việc điều trị dự phòng thứ phát được xác định là làm giảm đến mức tối thiểu hoặc làm giảm nguy cơ sự tái phát hoặc sự xảy ra lần thứ hai tình trạng bệnh lý lâm sàng này hoặc tình trạng bệnh lý lâm sàng tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "phòng ngừa" được dùng để chỉ việc điều trị phòng ngừa tình trạng bệnh lý cận lâm sàng ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, nhằm làm giảm khả năng xảy ra tình trạng bệnh lý lâm sàng. Bệnh nhân được chọn để điều trị phòng ngừa dựa vào các yếu tố đã biết để làm tăng nguy cơ mắc trạng bệnh lý lâm sàng so với quần thể chung.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "làm giảm nguy cơ" là phương pháp điều trị để làm giảm tỷ lệ mắc phải sự phát triển của tình trạng bệnh lý lâm sàng. Do đó, các phương pháp điều trị phòng ngừa nguyên phát và thứ phát là các ví dụ về làm giảm nguy cơ.

"Lượng có tác dụng điều trị bệnh" được dự định bao gồm lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả khi được cho dùng dưới dạng một mình hoặc kết hợp để ức chế Yếu tố XIa và/hoặc kallikrein huyết tương và/hoặc để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Khi được dùng kết hợp, thuật ngữ này được dùng để chỉ lượng kết hợp của các thành phần hoạt tính mang lại tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị, trong khi được dùng kết hợp, lần lượt, hoặc đồng thời.

Thuật ngữ "bệnh huyết khối", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ sự tạo ra hoặc sự có mặt của cục máu nghẽn (cục máu nghẽn); sự đông tụ trong

mạch máu có thể gây ra bệnh thiếu máu cục bộ hoặc sự nhồi máu của các mô được cung cấp bởi mạch máu. Thuật ngữ "chứng nghẽn mạch", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ sự tắc đột ngột của động mạch bởi cục máu đông hoặc chất lạ được dòng máu đưa đến vị trí tắc. Thuật ngữ "nghẽn mạch huyết khối", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ sự tắc của mạch máu do huyết khối được mang bởi dòng máu từ vị trí ban đầu để làm tắc mạch khác. Thuật ngữ "bệnh huyết khối tắc mạch" gây ra cả các rối loạn "huyết khối" lẫn "tắc mạch" (nêu trên).

Thuật ngữ "bệnh huyết khối tắc mạch" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm bệnh huyết khối tắc mạch động mạch tim, bệnh huyết khối tắc mạch tĩnh mạch tim hoặc mạch não, và bệnh huyết khối tắc mạch trong các buồng của tim hoặc trong tuần hoàn ngoại vi. Thuật ngữ "bệnh huyết khối tắc mạch" như được sử dụng trong bản mô tả này cũng bao gồm các rối loạn cụ thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm họng không ổn định hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính khác, rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim tiên phát hoặc tái diễn theo định kỳ, đột tử do thiếu máu cục bộ, cơn bệnh thiếu máu cục bộ tạm thời, đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại vi, bệnh huyết khối tĩnh mạch, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh viêm tắc tĩnh mạch, chứng tắc nghẽn động mạch, bệnh huyết khối động mạch vành, bệnh huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và bệnh huyết khối do cấy ghép, các thiết bị hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo thúc đẩy bệnh huyết khối. Các vật cấy ghép y học hoặc các cơ cấu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các van giả, các van nhân tạo, catơte đặt trong cơ thể, stent, thiết bị cấp oxy cho máu, ống nối, bộ nối thông mạch, các cơ cấu hỗ trợ tâm thất và tim nhân tạo hoặc các buồng tim, và mảnh ghép mạch. Các phương pháp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: nối tắt tim phổi, can thiệp động mạch vành dưới da , và thẩm tách máu. Theo phương án khác, thuật ngữ "bệnh huyết khối tắc mạch" bao gồm hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quỵ, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, và chứng nghẽn mạch phổi.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó bệnh huyết khối tắc mạch được chọn từ viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim, cơn bệnh thiếu máu cục bộ tạm thời, đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại vi, bệnh huyết khối tĩnh mạch, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh viêm tắc tĩnh mạch, chứng tắc nghẽn động mạch, bệnh huyết khối động mạch vành, bệnh huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và bệnh huyết khối do các vật cấy ghép y học, các thiết bị hoặc các phương pháp trong đó

máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm thúc đẩy bệnh huyết khối. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó bệnh huyết khối tắc mạch được chọn từ hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quỵ, bệnh huyết khối tĩnh mạch, rung tâm nhĩ, và bệnh huyết khối do các vật cấy ghép y học và các thiết bị y học.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị dự phòng tiên phát bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó bệnh huyết khối tắc mạch được chọn từ viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim, đột tử do thiếu máu cục bộ, cơn bệnh thiếu máu cục bộ tạm thời, đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại vi, bệnh huyết khối tĩnh mạch, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh viêm tắc tĩnh mạch, chứng tắc nghẽn động mạch, bệnh huyết khối động mạch vành, bệnh huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và bệnh huyết khối do các vật cấy ghép y học, các thiết bị hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm thúc đẩy bệnh huyết khối. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị dự phòng tiên phát bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó bệnh huyết khối tắc mạch được chọn từ hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quỵ, bệnh huyết khối tĩnh mạch, và bệnh huyết khối do các vật cấy ghép y học và các thiết bị y học.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị dự phòng thứ phát bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó bệnh huyết khối tắc mạch được chọn từ viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, rung tâm nhĩ, nhồi máu cơ tim tái diễn theo định kỳ, cơn bệnh thiếu máu cục bộ tạm thời, đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại vi, bệnh huyết khối tĩnh mạch, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh viêm tắc tĩnh mạch, chứng tắc nghẽn động mạch, bệnh huyết khối động mạch vành, bệnh huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và bệnh huyết khối do các vật cấy ghép y học, các thiết bị hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm thúc đẩy bệnh huyết khối. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị dự phòng thứ phát bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó bệnh huyết khối tắc mạch được chọn từ hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quỵ, rung tâm nhĩ và bệnh huyết khối tĩnh mạch.

Thuật ngữ "đột quỵ", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ đột quỵ do tắc mạch hoặc đột quỵ do huyết khối động mạch do bệnh huyết khối tắc mạch động mạch cảnh, động mạch cảnh, hoặc động mạch trong não.

Cần lưu ý rằng bệnh huyết khối bao gồm hiện tượng bít kín mạch (*ví dụ*, sau khi nối tắt) và hiện tượng tái tắc mạch do bệnh huyết khối gây ra (*ví dụ*, trong khi hoặc sau khi nong lòng mạch động mạch vành dưới da). Bệnh huyết khối tắc mạch có thể do các tình trạng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh xơ vữa động mạch, phẫu thuật hoặc các biến chứng phẫu thuật, bất động kéo dài, rung động mạch, chứng ưa huyết khối bẩm sinh, ung thư, bệnh đái đường, các tác động của thuốc hoặc hormon, và các biến chứng thai kỳ.

Bệnh huyết khối tắc mạch thường đi kèm với bệnh nhân mắc bệnh xơ vữa động mạch. Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh xơ vữa động mạch bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở nam giới, độ tuổi, bệnh tăng huyết áp, các rối loạn lipit, và bệnh đái tháo đường. Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh xơ vữa động mạch đồng thời là các yếu tố nguy cơ đối với các biến chứng của bệnh xơ vữa động mạch, tức là bệnh huyết khối tắc mạch.

Tương tự, sự rung động mạch thường đi kèm với bệnh huyết khối tắc mạch. Các yếu tố nguy cơ đối với rung động mạch và bệnh huyết khối tắc mạch sau đó bao gồm bệnh tim mạch, bệnh tim do viêm đa khớp dạng thấp, bệnh van hai lá không phải do viêm đa khớp dạng thấp, tăng huyết áp bệnh tim mạch, bệnh phổi bệnh mạn tính, và nhiều loại bệnh về tim cũng như bệnh tăng năng tuyến giáp.

Bệnh đái tháo đường thường đi kèm với bệnh xơ vữa động mạch và bệnh huyết khối tắc mạch. Các yếu tố nguy cơ đối với loại 2 thông thường hơn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tiền sử gia đình, bệnh béo phì, bất hoạt vật lý, chủng tốc/dân tộc, thử nghiệm dung nạp glucoza hoặc glucoza nhịn đói bị suy yếu trước đó, tiền sử của bệnh đái tháo đường thời kỳ thai nghén hoặc mang "bé lớn", bệnh tăng huyết áp, hội chứng cholesterol HDL thấp, và hội chứng đa u nang buồng trứng.

Các yếu tố nguy cơ đối với chứng ưa huyết khối bẩm sinh bao gồm việc có thêm các đột biến chức năng ở các yếu tố làm đông máu hoặc mất đi các đột biến chức năng ở các con đường chống đông máu - hoặc phân huỷ fibrin.

Bệnh huyết khối đi kèm với nhiều loại khối u, *ví dụ*, ung thư tụy, ung thư vú, khối u ở não, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, khối u ác tính ở dạ dày-ruột, và u bạch huyết dạng Hodgkin hoặc không phải Hodgkin. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng tần suất ung thư ở bệnh nhân mắc bệnh huyết khối phản ánh tần suất loại ung thư cụ thể trong quần thể chung (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.,* 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Do đó, các ung thư thông thường nhất đi kèm với bệnh huyết khối ở đàn ông là tuyến tiền liệt, ruột kết-trực tràng, não, và

ung thư phổi, và ở phụ nữ là ung thư vú, buồng trứng, và phổi. Mức độ quan sát nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân ung thư là đáng kể. Tỷ lệ thay đổi của VTE giữa các loại khối u khác nhau là thích hợp nhất liên quan tới sự chọn lọc của quần thể người bệnh. Bệnh nhân ung thư có nguy cơ đối với bệnh huyết khối có thể có bất kỳ hoặc tất cả các yếu tố nguy cơ sau: (i) giai đoạn ung thư (tức là, có di căn), (ii) có catơte tĩnh mạch trung tâm, (iii) phẫu thuật và các phương pháp điều trị ung thư bao gồm điều trị bằng hóa chất, và (iv) hormon và thuốc chống tạo mạch. Do vậy, thực tế lâm sàng chung là cho bệnh nhân có khối u tiến triển dùng heparin hoặc heparin phân tử thấp để phòng ngừa bệnh huyết khối tắc mạch. Một số chế phẩm heparin phân tử thấp đã được FDA phê chuẩn đối với các chỉ dẫn sử dụng này.

Có ba trạng thái lâm sàng chính khi cân nhắc phòng ngừa VTE ở người bệnh ung thư: (i) người bệnh nằm liệt giường trong thời gian dài; (ii) người bệnh đi lại được tiếp nhận điều trị bằng hóa chất hoặc phóng xạ; và (iii) người bệnh mà trong cơ thể có đặt catơte tĩnh mạch trung tâm. Heparin không phân đoạn (UFH) và heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH) là các chất chống huyết khối có hiệu quả ở bệnh nhân ung thư trải qua phẫu thuật. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

A. Thử nghiệm *in vitro*

Hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế của các yếu tố làm đông máu XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, kallikrein huyết tương hoặc thrombin, có thể lần lượt được xác định bằng cách sử dụng serin proteaza tinh chế liên quan, và cơ chất tổng hợp thích hợp. Tốc độ thủy phân của cơ chất sinh màu hoặc sinh huỳnh quang bởi serin proteaza liên quan được đo cả khi không có và khi có hợp chất theo sáng chế. Thủy phân cơ chất làm giải phóng pNA (para nitroanilin), điều này được kiểm tra bằng phổ quang kế bằng cách đo mức tăng độ hấp phụ ở bước sóng 405 nm, hoặc AMC (amino metylcoumarin), điều này được kiểm tra bằng phổ huỳnh quang kế bằng cách đo mức độ tăng phát xạ ở bước sóng 460 nm với kích thích ở 380 nm. Sự giảm về mức độ thay đổi hấp phụ hoặc phát huỳnh quang với sự có mặt của chất ức chế cho biết mức độ ức chế enzym. Các phương pháp như vậy là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kết quả của thử nghiệm này được thể hiện dưới dạng hằng số ức chế, K_i.

Việc xác định yếu tố XIa được tiến hành trong dung dịch đệm HEPES 50 mM ở độ pH=7,4 chứa 145 mM NaCl, 5 mM KCl, và 0,1% PEG 8000 (polyetylen glycol; JT Baker hoặc Fisher Scientific). Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng Yếu tố XIa ở người đã được tinh chế ở nồng độ cuối nằm trong khoảng 25-200 pM

(Haematologic Technologies) và cơ chất S-2366 tổng hợp (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix hoặc AnaSpec) ở nồng độ 0,0002-0,001 M.

Việc xác định yếu tố VIIa được tiến hành trong dung dịch đệm canxi clorua 0,005 M, natri clorua 0,15 M, HEPES 0,05 M chứa 0,1% PEG 8000 ở độ pH= 7,5. Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng Yếu tố VIIa ở người đã được tinh chế (Haematologic Technologies) hoặc Yếu tố VIIa ở người tái tổ hợp (Novo Nordisk) ở nồng độ thử nghiệm cuối nằm trong khoảng 0,5-10 nM, yếu tố tan mô tái tổ hợp ở nồng độ nằm trong khoảng 10-40 nM và cơ chất tổng hợp H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Chromogenix hoặc hoặc BMPM-2; AnaSpec) ở nồng độ nằm trong khoảng 0,001-0,0075 M.

Việc xác định yếu tố IXa được tiến hành trong 0,005 M canxi clorua, 0,1 M natri clorua, 0,0000001 M Refludan (Berlex), 0,05 M TRIS bazơ và 0,5% PEG 8000 ở độ pH= 7,4. Refludan được bổ sung để ức chế lượng nhỏ thrombin trong chế phẩm thương mại chứa Yếu tố IXa ở người. Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng Yếu tố IXa ở người đã được tinh chế (Haematologic Technologies) ở nồng độ thử nghiệm cuối nằm trong khoảng 20-100 nM và cơ chất tổng hợp PCIXA2100-B (CenterChem) hoặc Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) ở nồng độ nằm trong khoảng 0,0004-0,0005 M.

Việc xác định yếu tố Xa được tiến hành trong dung dịch đệm natri phosphat 0,1 M ở độ pH=7,5 chứa 0,2 M natri clorua và 0,5% PEG 8000. Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng Yếu tố Xa ở người đã được tinh chế (Haematologic Technologies) ở nồng độ thử nghiệm cuối nằm trong khoảng 150-1000 pM và cơ chất tổng hợp S-2222 (Bz-Ile-Glu (gama-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) ở nồng độ nằm trong khoảng 0,0002-0,00035 M.

Việc xác định yếu tố XIIa được tiến hành trong dung dịch đệm HEPES 50 mM ở độ pH=7,4 chứa 0,145 M NaCl, 0,05 M KCl, và 0,1% PEG 8000. Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng Yếu tố XIIa ở người đã được tinh chế ở nồng độ cuối 4 nM (American Diagnostica) và cơ chất tổng hợp SPECTROZYME® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) ở nồng độ 0,00015 M.

Việc xác định kallikrein huyết tương được tiến hành trong dung dịch đệm natri phosphat 0,1 M ở độ pH= 7,5 chứa 0,1-0,2 M natri clorua và 0,5% PEG 8000. Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng kallikrein huyết tương ở người đã được tinh chế (Enzym Research Laboratories) ở nồng độ thử nghiệm cuối bằng 200 pM và cơ chất tổng hợp S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; Chromogenix) ở nồng độ nằm trong khoảng 0,00008-0,0004 M.

Việc xác định thrombin được tiến hành trong dung dịch đệm natri phosphat 0,1 M ở độ pH= 7,5 chứa 0,2 M natri clorua và 0,5% PEG 8000. Việc xác định được tiến hành bằng cách sử dụng thrombin alpha ở người đã được tinh chế (Haematologic Technologies hoặc Enzym Research Laboratories) ở nồng độ thử nghiệm cuối nằm trong khoảng 200-250 pM và cơ chất tổng hợp S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix hoặc AnaSpec) ở nồng độ nằm trong khoảng 0,0002-0,0004 M.

Hằng số Michaelis, K_m, để thủy phân cơ chất bởi mỗi proteaza được xác định ở nhiệt độ 25°C hoặc 37°C với sự không có mặt của chất ức chế. Các giá trị K_i được xác định bằng cách cho proteaza phản ứng với cơ chất với sự có mặt của chất ức chế. Phản ứng được diễn ra trong thời gian nằm trong khoảng 20-180 phút (tuỳ thuộc vào proteaza) và tốc độ (tốc độ thay đổi hấp phụ hoặc phát huỳnh quang theo thời gian) được đo. Mối quan hệ sau được sử dụng để tính toán các giá trị K_i:

$(V_{max}*S)/(K_m+S)$;

$(v_O-v_S)/v_S = I/(K_i(1 + S/K_m))$ đối với a chất ức chế cạnh tranh có 1 vị trí gắn kết; hoặc

$v_S/v_O = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)_n)))$; và

$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$ đối với chất ức chế cạnh tranh

trong đó:

v_O là tốc độ kiểm soát khi không có mặt chất ức chế;

v_S là tốc độ khi có mặt chất ức chế;

V_{max} là tốc độ tối đa của phản ứng;

I là nồng độ của chất ức chế;

A là hoạt tính tối thiểu còn lại (thường bị chặn ở 0);

B là hoạt tính tối đa còn lại (thường bị chặn ở 1,0);

n là hệ số Hill, giá trị đo bằng số và độ đồng phối hợp của vị trí gắn kết ức chế tiềm năng;

IC_{50} là nồng độ của chất ức chế tạo ra mức ức chế 50% trong các điều kiện thử nghiệm;

K_i là hằng số phân ly của enzym: phức hợp ức chế;

S là nồng độ của cơ chất; và

K_m là hằng số Michaelis của cơ chất.

Độ chọn lọc của một hợp chất có thể được đánh giá bằng cách tính toán tỷ lệ giữa giá trị K_i đối với proteaza nhất định với giá trị K_i của proteaza quan tâm (tức là, độ

chọn lọc đối với FXIa so với proteaza P = K_i đối với proteaza P/ K_i đối với FXIa). Các hợp chất có tỷ lệ độ chọn lọc >20 được coi là các hợp chất chọn lọc.

Hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế đông tụ có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm đông tụ chuẩn hoặc cải biến. Mức tăng thời gian đông tụ huyết tương với sự có mặt của chất ức chế là dấu hiệu của sự chống đông tụ. Thời gian đông tụ tương đối là thời gian đông tụ với sự có mặt của chất ức chế chia cho thời gian đông tụ với sự không có mặt của chất ức chế.

Các kết quả của thử nghiệm này có thể được thể hiện lần lượt dưới dạng IC1,5x hoặc IC2x, nồng độ chất ức chế cần thiết để làm tăng tăng thời gian đông tụ lần lượt gấp 1,5 hoặc 2 lần so với tăng thời gian đông tụ khi không có mặt của chất ức chế. IC1,5x hoặc IC2x được tính toán bằng cách nội suy tuyến tính từ biểu đồ biểu diễn thời gian đông tụ tương đối theo nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng nồng độ chất ức chế bằng IC1,5x hoặc IC2x.

Thời gian đông tụ được xác định bằng cách sử dụng huyết tương người bình thường đã được xitrat hóa cũng như huyết tương thu được từ một số loài động vật thí nghiệm (*ví dụ*, chuột hoặc thỏ). Hợp chất được pha loãng trong huyết tương bắt đầu với dung dịch gốc DMSO10 mM. Nồng độ cuối của DMSO là nhỏ hơn 2%. Thử nghiệm kết khối huyết tương được tiến hành trong thiết bị phân tích đông tụ tự động (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). Tương tự, thời gian đông tụ có thể được xác định từ các loài động vật thí nghiệm hoặc người dùng các hợp chất theo sáng chế.

Thời gian thromboplastin một phần hoạt hoá (aPTT) được xác định bằng cách sử dụng ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) theo hướng dẫn trong tờ hướng dẫn cài trong hộp. Huyết tương (0,05 mL) được làm ấm tới 37 °C trong thời gian 1 phút. ACTIN® (0,05 mL) được bổ sung vào huyết tương và được ủ thêm từ 2 đến 5 phút. Canxi clorua (25 mM, 0,05 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để bắt đầu việc đông tụ. Thời gian đông tụ là thời gian tính theo giây từ khi canxi clorua được bổ sung đến khi phát hiện cục máu đông.

Thời gian prothrombin (PT) được xác định bằng cách sử dụng thromboplastin (Innovin, Dade-Behring, Illinois) theo hướng dẫn trong tờ hướng dẫn cài trong hộp. Huyết tương (0,05 mL) được làm ấm tới 37 °C trong thời gian 1 phút. Thromboplastin (0,1 mL) được bổ sung vào huyết tương để bắt đầu việc đông tụ. Thời gian đông tụ là thời gian tính theo giây từ khi thromboplastin được bổ sung đến khi phát hiện cục máu đông.

Việc xác định chymotrypsin được thực hiện trong dung dịch đệm HEPES 50 mM ở độ pH= 7,4 chứa 145 mM NaCl, 5 mM KCl, và 0,1% PEG 8000 (polyetylen

glycol; JT Baker hoặc Fisher Scientific). Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng chymotrypsin người đã được tinh chế ở nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 0,2-2 nM (Calbiochem) và cơ chất tổng hợp S-2586 (Metoxy-Sucxinyl-Arg-Pro-Tyr-pNA; Chromogenix) ở nồng độ 0,0005-0,005 M.

Việc xác định trypsin được thực hiện trong dung dịch đệm natri phosphat 0,1 M ở độ pH 7,5 chứa 0,2 M natri clorua và 0,5% PEG 8000. Việc xác định được thực hiện bằng cách sử dụng trypsin người đã được tinh chế (Sigma) ở nồng độ thử nghiệm cuối nằm trong khoảng từ 0,1-1 nM và cơ chất tổng hợp S-2222 (Bz-Ile-Glu (gama-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) ở nồng độ 0,0005-0,005 M.

Các ví dụ được lấy làm ví dụ được bộc lộ dưới đây được thử nghiệm trong thử nghiệm Yếu tố XIa đã được mô tả trên đây và phát hiện có hoạt tính ức chế Yếu tố XIa. Đã quan sát thấy hoạt tính ức chế Yếu tố XIa (các trị số Ki) $\leq$ 10 µM (10000 nM).

Các ví dụ được lấy làm ví dụ được bộc lộ dưới đây được thử nghiệm trong thử nghiệm Kallikrein huyết tương đã được mô tả trên đây, với một số ví dụ có cả hoạt tính ức chế Yếu tố XIa lẫn kallikrein huyết tương. Đối với các ví dụ có hoạt tính ức chế kallikrein huyết tương, đã quan sát thấy các trị số Ki $\leq$ 10 µM (10000 nM), hoạt tính ức chế này đã được báo cáo.

B. Thử nghiệm *in vivo*

Hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế làm chất chống huyết khối có thể được xác định bằng cách sử dụng mô hình điều trị bệnh huyết khối thích hợp, bao gồm mô hình điều trị bệnh huyết khối động mạch cảnh cảm ứng bằng điện *in vivo* và mô hình điều trị bệnh huyết khối nối bắc cầu tiểu động mạch-tĩnh mạch thỏ *in vivo*.

a. Mô hình điều trị bệnh huyết khối động mạch cảnh cảm ứng bằng điện *in vivo* (ECAT)

Mô hình điều trị ECAT trên thỏ đã được mô tả trong Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), có thể được sử dụng trong nghiên cứu này. Thỏ đực trắng của New Zealan được gây tê bằng ketamin (50 mg/kg + 50 mg/kg/giờ IM) và xylazin (10 mg/kg + 10 mg/kg/giờ IM). Các thuốc gây mê này được bổ sung khi cần. Đoạn dò dòng điện từ được đặt trên một đoạn động mạch cảnh đã được phân lập để theo dõi dòng máu. Các chất thử nghiệm hoặc chất dẫn thuốc sẽ được cung cấp (bằng cách tiêm ven (i.v.), tiêm phúc mạc (i.p.), tiêm dưới da (s.c.), hoặc qua đường miệng) trước khi hoặc sau khi bắt đầu bị bệnh huyết khối. Việc điều trị bằng thuốc trước khi bắt đầu bệnh huyết khối được sử dụng để mô hình hóa khả năng của các chất thử nghiệm để

phòng ngừa và làm giảm nguy cơ tạo ra cục máu nghẽn, trong khi việc cho dùng sau khi bắt đầu được sử dụng để mô hình hóa khả năng để điều trị bệnh huyết khối hiện có. Sự tạo ra cục huyết khối được gây ra bởi sự kích thích điện động mạch cảnh trong thời gian 3 phút ở cường độ 4 mA bằng cách sử dụng điện cực lưỡng cực làm bằng thép không gỉ bên ngoài. Dòng máu ở động mạch cảnh được đo liên tục trong thêi gian 90 phút để theo dõi sự bít kín do cục máu nghẽn. Tổng lưu lượng máu động mạch cảnh trong thêi gian 90 phút được tính toán theo nguyên tắc hình thang. Sau đó, lưu lượng máu động mạch cảnh trung bình trong thêi gian 90 phút được xác định bằng biến đổi tổng lưu lượng máu động mạch cảnh trong thêi gian 90 phút theo phần trăm tổng lưu lượng máu động mạch cảnh đối chứng, sẽ cho kết quả nếu lưu lượng máu đối chứng được duy trì liên tục trong thời gian 90 phút. ED_{50} (liều có tác dụng làm tăng lưu lượng máu động mạch cảnh trung bình trong thêi gian 90 phút đến 50% lưu lượng máu đối chứng) của các hợp chất được ước tính bằng chương trình hồi quy bình phương nhỏ nhất phi tuyến tính bằng cách sử dụng phương trình E_{max} sigma Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Mô hình điều trị bệnh huyết khối nối bắc cầu tiểu động mạch-tĩnh mạch trên thỏ *in vivo*

Mô hình điều trị bệnh huyết khối nối bắc cầu tiểu động mạch-tĩnh mạch trên thỏ, được Wong và các đồng tác giả mô tả (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 292:351-357 (2000)), có thể được sử dụng trong nghiên cứu này. Thỏ đực trắng New Zealand được gây tê bằng ketamin (50 mg/kg + 50 mg/kg/giờ IM) và xylazin (10 mg/kg + 10 mg/kg/giờ IM). Các thuốc gây mê này được bổ sung khi cần. Động mạch đùi, tĩnh mạch cảnh và tĩnh mạch đùi được phân lập và được đặt catơte. Thiết bị nối bắc cầu AV được nạp đầy nước muối được nối giữa động mạch đùi và ống thông tĩnh mạch đùi. Thiết bị nối bắc cầu AV này bao gồm bộ phận bên ngoài là ống tygon (chiều dài = 8 cm; đường kính trong = 7,9 mm) và bộ phận bên trong là ống (chiều dài = 2,5 cm; đường kính trong = 4,8 mm). Thiết bị nối bắc cầu AV này cũng chứa sợi chỉ tơ loại 2-0 dài 8 cm (Ethicon, Somerville, NJ). Máu chảy từ động mạch đùi qua bộ phận nối bắc cầu AV vào tĩnh mạch đùi. Việc tiếp xúc của máu chảy vào sợi chỉ tơ làm làm tạo ra cục máu nghẽn đáng kể. Bốn mươi phút sau, bộ phận nối bắc cầu này được tháo ra và sợi chỉ tơ được phủ cục máu nghẽn được cân. Các chất thử nghiệm hoặc chất dẫn thuốc sẽ được cung cấp (bằng cách tiêm ven (i.v.), tiêm phúc mạc (i.p.), tiêm dưới da (s.c.), hoặc qua đường miệng) trước khi mở bộ phận nối bắc cấu AV. Mức độ ức chế việc tạo ra cục máu nghẽn được xác định đối với mỗi nhóm điều trị. Các giá trị ID_{50} (liều tạo ra mức

độ ức chế tạo ra cục máu nghẽn là 50%) được ước tính bằng chương trình hồi quy bình phương nhỏ nhất phi tuyến tính bằng cách sử dụng phương trình E_{max} sigma Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Tác dụng kháng viêm của các hợp chất này có thể được chứng minh bằng thử nghiệm thoát mạch nhuộm Xanh da trời Evans bằng cách sử dụng chuột nhắt thiếu chất ức chế C1-esteraza. Trong mô hình này, chuột nhắt được cho dùng hợp chất theo sáng chế, thuốc nhuộm xanh da trời Evans được tiêm qua tĩnh mạch đuôi, và thoát mạch của thuốc nhuộm xanh da trời được xác định bằng thiết bị phổ quang kế từ các phần chiết mô.

Khả năng của các hợp chất theo sáng chế để làm giảm hoặc phòng ngừa hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, ví dụ, như được quan sát trong quá trình bơm tim mạch, có thể được thử nghiệm trong hệ truyền dịch *in vitro*, hoặc bằng phương pháp phẫu thuật bơm ở các loài động vật có vú lớn, bao gồm chó và khỉ đầu chó. Đọc để đánh giá lợi ích của các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ mức độ giảm tiểu cầu đã được giảm, phức hợp tiểu cầu/tế bào bạch cầu đã được giảm, các mức elastaza bạch cầu trung tính trong huyết tương đã được giảm, mức độ hoạt hóa các yếu tố bổ sung đã được giảm, và mức hoạt hóa và/hoặc mức tiêu thụ của các protein hoạt hóa tiếp xúc (kallikrein huyết tương, yếu tố XII, yếu tố XI, kininogen có trọng lượng phân tử cao, chất ức chế C1-esteraza) đã được giảm.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm chất ức chế serin proteaza bổ sung, đặc biệt là thrombin ở người, kallikrein huyết tương ở người và plasmin ở người. Vì có tác dụng ức chế, nên các hợp chất này được chỉ định dùng để phòng ngừa hoặc xử lý các phản ứng sinh lý học, bao gồm đông tụ máu, tiêu sợi huyết, điều hòa huyết áp và viêm, và hồi phục vết thương được xúc tác bởi nhóm các enzym nêu trên. Đặc biệt, các hợp chất này có thể được sử dụng làm thuốc để điều trị các bệnh do hoạt tính thrombin cao của các serin proteaza nêu trên, như nhồi máu cơ tim, và làm các chất phản ứng dùng làm chất chống đông trong quá trình xử lý máu thành huyết tương nhằm mục đích chẩn đoán và thương mại khác.

V. Dược phẩm, chế phẩm và hỗn hợp của chúng

Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng dưới dạng các dạng liều lượng dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang (mỗi viên này bao gồm các chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc giải phóng theo thời gian), viên tròn, bột, hạt, cồn ngọt, cồn thuốc, huyền phù, sirô, và nhũ tương. Chúng cũng có thể được cung cấp trong tĩnh mạch (tiêm liều cao hoặc tiêm truyền), trong màng bụng (IP), dưới da, hoặc trong cơ, tất cả

đều sử dụng các dạng liều lượng đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Chúng có thể được cho dùng một mình, nhưng nói chung sẽ được cung cấp với chất mang dược dụng được chọn dựa trên cơ sở đường dùng được chọn và thực tế bào chế dược phẩm chuẩn.

Thuật ngữ "dược phẩm" được dùng để chỉ hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một bổ sung chất mang dược dụng. Thuật ngữ "chất mang dược dụng" được dùng để chỉ môi trường nói chung được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối các tác nhân có hoạt tính sinh học cho động vật, cụ thể, động vật có vú, bao gồm, tức là chất phụ gia, các tá dược hoặc chất dẫn thuốc, như chất pha loãng, chất bảo quản, chất độn, chất điều chỉnh dòng, chất gây rã, chất thấm ướt, chất nhũ hoá, chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu, chất tạo hương thơm, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất làm trơn và chất phân tán, tuỳ thuộc vào bản chất của đường dùng và các dạng liều lượng.

Các chất mang dược dụng được bào chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các yêu tố này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: loại và bản chất của tác nhân có hoạt tính được bào chế; đối tượng được cung cấp chế phẩm chứa tác nhân này; đường dùng dự định của chế phẩm; và chỉ dẫn sử dụng. Các chất mang dược dụng bao gồm cả môi trường lỏng chứa nước lẫn không chứa nước, cũng như nhiều dạng liều lượng rắn và bán rắn. Ngoài tác nhân hoạt tính, các chất mang như vậy có thể bao gồm nhiều thành phần khác nhau và các chất phụ gia, các thành phần bổ sung như vậy được bao gồm trong chế phẩm vì nhiều lý do, *ví dụ*, độ ổn định của tác nhân hoạt tính, chất kết dính, v.v., đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất mang dược dụng thích hợp, và các yếu tố có liên quan đến việc lựa chọn chúng đã được mô tả trong nhiều tài liệu dễ kiếm như , ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Tất nhiên, chế độ liều lượng của các hợp chất theo sáng chế sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố đã biết, như các đặc tính dược lực học của tác nhân cụ thể và kiểu dùng và đường dùng của nó; các loài, độ tuổi, giới tính, sức khỏe, tình trạng đang điều trị, và trọng lượng của người dùng; bản chất và mức độ của các triệu chứng; cách điều trị đồng thời; tần xuất điều trị; đường dùng thuốc, chức năng thận và gan của người bệnh, và tác dụng mong muốn. Bác sĩ hoặc bác sĩ thú y có thể xác định và định lượng lượng có hiệu quả của thuốc cần thiết để ngăn ngừa, chống lại, hoặc làm ngừng tiến triển bệnh huyết khối tắc mạch.

Bằng cách hướng dẫn chung, liều lượng hằng ngày dùng qua đường miệng của mỗi thành phần hoạt tính, khi được sử dụng đối với các tác dụng chỉ định, sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 1000 mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 20 mg/kg/ngày. Trong tĩnh mạch, các liều lượng được ưu tiên nhất sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 10 mg/kg/phút trong khi tiêm truyền ở tốc độ không đổi. Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng làm một liều duy nhất mỗi ngày, hoặc tổng liều hằng ngày có thể được cung cấp được chia nhỏ dùng hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được cho dùng ngoài đường tiêu hóa (*ví dụ*, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, hoặc dưới da. Khi được cho dùng trong tĩnh mạch hoặc trong động mạch, liều lượng có thể được cho dùng liên tục hoặc gián đoạn. Hơn nữa, chế phẩm có thể được phát triển để phân phối trong cơ và dưới da mà đảm bảo được sự giải phóng từ từ thành phần dược tính. Theo một phương án, dược phẩm này là chế phẩm dạng rắn, *ví dụ* chế phẩm đã được sấy phun, mà có thể được sử dụng dưới dạng như vậy, hoặc bác sĩ hoặc bệnh nhân có thể bổ sung dung môi, và/hoặc các chất pha loãng vào trước khi sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng dưới dạng qua đường mũi bằng cách sử dụng khu trú của các chất dẫn thuốc qua mũi thích hợp, hoặc qua đường dùng qua chân bì, sử dụng các cao dán qua chân bì da. Tất nhiên, khi được cung cấp dưới dạng hệ phân phối qua chân bì, việc cho dùng liều lượng sẽ là liên tục chứ không phải là gián đoạn trong suốt chế độ liều lượng.

Hợp chất thường được cho dùng trong hỗn hợp với chất pha loãng dược dụng, các tá dược, hoặc các chất mang thích hợp (được gọi chung trong bản mô tả này là các chất mang dược dụng) được lựa chọn thích hợp đối với đường dùng dự định, *ví dụ*, viên nén, viên nang, cồn ngọt, và sirô dùng qua đường miệng, và phù hợp với thực tế bào chế dược phẩm thông thường.

Ví dụ, để dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần dược tính có thể được kết hợp với chất mang trơ dược dụng không độc dùng qua đường miệng, như lactoza, tinh bột, sucroza, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, đicanxi phosphat, canxi sulfat, manitol, sorbitol và tương tự; để dùng qua đường miệng dưới dạng lỏng, các thành phần thuốc dùng qua đường miệng có thể được kết hợp với chất mang trơ dược dụng, không độc dùng qua đường miệng bất kỳ như etanol, glyxerol, nước và các chất tương tự. Ngoài ra, nếu muốn hoặc cần, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã, và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được đưa vào hỗn hợp.

Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, ngũ cốc chất làm ngọt, gôm tự nhiên và tổng hợp như acaxia, tragacan, hoặc natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, các sáp, và các chất tương tự. Chất làm trơn được sử dụng trong các dạng liều lượng này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và tương tự. Các chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, metyl xenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan, và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được cho dùng dưới dạng hệ phân phối liposom, như các hạt rỗng một lớp (unilamellar) nhỏ, các hạt rỗng một lớp lớn, và các hạt rỗng nhiều lớp (multilamellar). Liposom có thể được tạo ra từ nhiều phospholipit, như cholesterol, stearylamin, hoặc phosphatiđylcholin.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được liên hợp với các polyme tan như các chất mang thuốc đích. Các polyme như vậy có thể bao gồm polyvinylpyroliđon, pyran copolyme, polyhyđroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhyđroxyetylaspartamitphenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được liên hợp với nhóm các polyme dễ bị vi sinh vật phá hủy có thể sử dụng để đạt được sự giải phóng thuốc có kiểm soát, ví dụ, axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhyđroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polyđihyđropyran, polyxyanoaxylat, và copolyme khối của hyđrogel lưỡng tính hoặc được tạo liên kết ngang. Chế phẩm phân tán dạng rắn còn được gọi là hỗn dịch trạng thái rắn rắn. Theo một số phương án, hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này được bào chế dưới dạng chế phẩm phân tán sấy phun (SDD). SDD là chế phẩm phân tán phân tử vô định hình một pha chứa thuốc trong chất nền polyme. Nó là một dung dịch rắn được điều chế bằng cách hoà tan thuốc này và polyme trong dung môi (*ví dụ* axeton, metanol hoặc các chất tương tự) và sấy phun dung dịch này. Dung môi bay hơi một cách nhanh chóng ra khỏi các giọt mà làm hóa rắn nhanh hỗn hợp polyme và thuốc này nằm lại trong thuốc dưới dạng vô định hình để làm chế phẩm phân tán phân tử vô định hình.

Các dạng liều lượng (dược phẩm) thích hợp để dùng có thể chứa từ khoảng 1 miligam đến khoảng 1000 miligam thành phần hoạt tính trong mỗi liều đơn vị. Trong các dược phẩm này, thông thường thành phần hoạt tính sẽ có mặt với lượng khoảng 0,1-95% trọng lượng dựa trên cơ sở tổng trọng lượng hỗn hợp.

Viên nang gelatin có thể chứa thành phần hoạt tính và các chất mang dạng bột, như lactoza, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, magie stearat, axit stearic, và các chất tương

tự. Các chất pha loãng tương tự có thể được sử dụng để tạo ra viên nén. Cả viên nén lẫn viên nang đều có thể được sản xuất dưới dạng các sản phẩm giải phóng kéo dài để tạo ra sự giải phóng thuốc liên tục trong nhiều giờ. Các viên nén có thể được bao đường hoặc bao phim để làm át đi vị khó chịu bất kỳ và bảo vệ viên nén khỏi môi trường không khí, hoặc được bao tan trong ruột để phân rã chọn lọc trong dải dạ dày ruột.

Các dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng có thể chứa chất tạo màu và hương liệu để làm cho người bệnh dễ dùng.

Nói chung, nước, dầu thích hợp, nước muối, nước đextroza (glucoza), và các dung dịch đường liên quan và glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol là các chất mang thích hợp đối với các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa. Tốt hơn là, các dung dịch để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa muối tan trong nước của thành phần hoạt tính, các chất làm ổn định thích hợp, và nếu cần, các chất chất đệm. Các chất chống oxy hoá như natri bisulfit, natri sulfit, hoặc axit ascorbic, một mình hoặc kết hợp, là các chất làm ổn định thích hợp. Cũng được sử dụng là axit xitric và các muối của nó và natri EDTA. Ngoài ra, các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể chứa chất bảo quản, như benzalkoni clorua, metyl-hoặc propyl-paraben, và clobutanol.

Các chất mang thích hợp dược được mô tả trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, tài liệu tham chiếu chuẩn trong lĩnh vực này.

Khi các hợp chất theo sáng chế được kết hợp với các chất chống đông máu khác, ví dụ, liều hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 100 miligam hợp chất theo sáng chế và khoảng 0,1 đến khoảng 100 miligam cho một kilogam thể trọng người bệnh. Đối với dạng liều lượng viên nén, nói chung các hợp chất theo sáng chế có thể có mặt với lượng khoảng 5 đến khoảng 300 miligam cho mỗi liều đơn vị, và chất chống đông máu thứ hai với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 500 miligam cho mỗi liều đơn vị.

Để hướng dẫn chung, khi các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu, thông thường liều hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 300 miligram hợp chất theo sáng chế và khoảng 50 đến khoảng 150 miligam tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 4 miligram hợp chất theo sáng chế và khoảng 1 đến khoảng 3 miligam chất chống ngưng kết tiểu cầu, cho một kilogam thể trọng người bệnh.

Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với tác nhân làm tan huyết khối, thông thường liều hằng ngày có thể nằm trong khoảng 0,1 đến khoảng 100 miligam hợp chất theo sáng chế, cho một kilogam thể trọng người bệnh và, trong trường hợp chất làm tan huyết khối, liều lượng thông thường của chất làm tan huyết khối khi

được cho dùng một mình có thể giảm được 50-80% khi dùng cùng với hợp chất theo sáng chế.

Đặc biệt, khi được tạo ra dưới dạng liều đơn vị duy nhất, có khả năng tồn tại tương tác hoá học giữa các thành phần hoạt tính kết hợp. Vì lý do này, khi hợp chất theo sáng chế và a tác nhân điều trị thứ hai được kết hợp trong một liều đơn vị duy nhất, chúng được bào chế sao cho mặc dù các thành phần hoạt tính được kết hợp trong một liều đơn vị duy nhất, nhưng sự tiếp xúc vật lý giữa các thành phần hoạt tính được giảm đến mức tối thiểu (có nghĩa là, giảm). Ví dụ, một thành phần hoạt tính có thể được bao tan trong ruột. Bằng cách bao tan trong ruột một trong số các thành phần hoạt tính, có thể không những làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc giữa các thành phần hoạt tính kết hợp, mà còn có thể kiểm soát được sự giải phóng của một trong số các thành phần này trong dải dạ dày ruột sao cho một trong số các thành phần này không được giải phóng trong dạ dày nhưng, nhưng lại được giải phóng trong ruột. Một trong số các thành phần hoạt tính cũng có thể được phủ bằng chất liệu có tác dụng giải phóng kéo dài khắp dải dạ dày ruột và cũng có tác dụng làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc vật lý giữa các thành phần hoạt tính kết hợp. Hơn nữa, thành phần giải phóng kéo dài có thể còn được bao tan trong ruột sao cho sự giải phóng của thành phần này xảy ra chỉ trong ruột. Theo phương án khác, chế phẩm chứa sản phẩm kết hợp, trong đó một thành phần được phủ bằng polyme giải phóng kéo dài và/hoặc tan trong ruột, và thành phần còn lại cũng được phủ bằng polyme như hyđroxypropyl metylxenluloza (HPMC) loại có độ nhớt thấp hoặc chất liệu thích hợp khác như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, để tách các thành phần hoạt tính. Lớp phủ polyme dùng để để tạo ra hàng rào bảo vệ bổ sung tránh việc tương tác với thành phần khác.

Các cách này cũng như các cách khác để làm giảm thiểu sự tiếp xúc giữa các thành phần của sản phẩm kết hợp của sáng chế, cho dù được cung cấp dưới dạng liều duy nhất hoặc được cung cấp dưới các dạng riêng rẽ nhưng đồng thời bằng cùng một cách, sẽ dễ dàng hiểu được đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này khi đọc bản mô tả này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm còn chứa tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ chất mở kênh kali, chất phong bế kênh kali, chất phong bế kênh canxi, chất ức chế trao đổi natri hyđro, chất chống loạn nhịp, chất chống xơ vữa động mạch, chất chống đông, chất chống huyết khối, tiền chất làm tan huyết khối, chất đối kháng fibrinogen, thuốc lợi tiểu, chất chống tăng huyết áp, Chất ức chếs ATPaza, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, chất ức chế phospođiesteraza, chất chống đái tháo đường, chất kháng viêm, chất chống oxy hóa, chất điều biến tạo mạch, chất chống loãng

xương, các phương pháp điều trị thay thế hormon, các chất điều biến thụ thể hormon, thuốc tránh thụ thai dùng qua đường miệng, chất chống béo phì, chất chống trầm cảm, thuốc an thần, các chất kháng tâm thần, các chất chống tăng sinh, các chất điều trị khối u, chất chống loét và chất điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tác nhân hormon tăng trưởng và/hoặc chất lợi tiết hormon tăng trưởng, chất giả tuyến giáp, tác nhân chống lây nhiễm, tác nhân kháng virut, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, các tác nhân làm giảm cholesterol/lipit và các phương pháp điều trị profin lipit, và các tác nhân giả điều hòa sơ bộ thiếu máu cục bộ và/hoặc làm choáng cơ tim, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm còn chứa tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ tác nhân chống loạn nhịp tim, tác nhân chống tăng huyết áp, chất chống đông máu, tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu, tác nhân ức chế thrombin, tác nhân làm tan huyết khối, tác nhân phân huỷ fibrin, chất phong bế kênh canxi, chất phong bế kênh kali, chất làm giảm cholesterol/lipit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm còn chứa tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ warfarin, heparin không phân đoạn, heparin có trọng lượng phân tử thấp, pentasacarit tổng hợp, hiruđin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulinđac, inđomethacin, mefenamat, đipyriđamol, đroxicam, điclofenac, sulfinpyrazmon, piroxicam, ticlopiđin, clopiđogrel, tirofiban, eptifibatit, abxiximab, melagatran, ximelagatran, đisulfatohiruđin, chất hoạt hóa plasminogen mô, được cải biến chất hoạt hóa plasminogen mô, anistreplaza, urokinaza, và streptokinaza, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó tác nhân điều trị bổ sung là chất chống tăng huyết áp được chọn từ chất ức chế ACE, chất đối kháng thụ thể AT-1, chất đối kháng thụ thể beta-adrenergic, chất đối kháng thụ thể ETA, chất đối kháng thụ thể kép ETA/AT-1, chất ức chế renin (aliskiren) và chất ức chế vasopepsiđaza, chất chống loạn nhịp tim được chọn từ chất ức chế IKur, chất chống đông máu được chọn từ chất ức chế thrombin, chất hoạt hóa kháng thrombin III, chất hoạt hóa đồng Yếu tố heparin II, chất ức chế yếu tố XIa khác, chất ức chế kallikrein khác, chất đối kháng ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1), chất ức chế tiêu sợi huyết hoạt hóa thrombin (TAFI), chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố IXa, và chất ức chế yếu tố Xa, hoặc chống ngưng kết tiểu cầu được chọn từ chất phong bế GPIIb/IIIa, chất phong bế GP Ib/IX, chất đối kháng thụ thể hoạt hoá proteaza 1 (PAR-1), chất đối kháng thụ thể hoạt hoá proteaza 4 (PAR-4), chất đối kháng thụ thể E2 prostaglanđin EP3, chất đối kháng thụ thể colagen, chất ức chế phosphođiesteraza-III, chất đối kháng

thụ thể $P2Y_1$, chất đối kháng $P2Y_{12}$, chất đối kháng thụ thể thromboxan, chất ức chế xyclooxyza-1, và aspirin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm, trong đó tác nhân điều trị bổ sung là tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm, trong đó tác nhân điều trị bổ sung là tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu clopiđogrel.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung. Thuật ngữ "được cho dùng kết hợp" hoặc "điều trị kết hợp" được dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được cung cấp đồng thời cho động vật có vú được xử lý. Khi được cho dùng kết hợp, mỗi thành phần có thể được cung cấp đồng thời hoặc riêng rẽ theo trình tự bất kỳ ở những thời điểm khác nhau. Do vậy, mỗi thành phần có thể được cung cấp một cách riêng rẽ nhưng nhưng đủ gần nhau về thời gian để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn.

Các hợp chất có thể được dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống đông, các tác nhân kháng thrombin, các tác nhân kháng tiểu cầu, tác nhân phân huỷ fibrin, tác nhân hypolipidemic, tác nhân chống tăng huyết áp, và tác nhân chống thiếu máu cục bộ .

Các tác nhân chống đông máu khác (hoặc chất ức chế đông máu) có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm warfarin, heparin (hoặc là heparin không phân đoạn hoặc heparin có trọng lượng phân tử thấp có bán trên thị trường bất kỳ, ví dụ LOVENOX®), pentasacarit tổng hợp, chất ức chế thrombin tác dụng trực tiếp bao gồm hiruđin và argatroban, cũng như chất ức chế yếu tố VIIa khác, chất ức chế yếu tố IXa, chất ức chế yếu tố Xa (*ví dụ*, ARIXTRA®, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, và các chất đã được bộc lộ trong WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, và WO 00/076970), chất ức chế yếu tố XIa, và các chất ức chế TAFI và PAI-1 hoạt hoá là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "tác nhân kháng tiểu cầu" (hoặc tác nhân ức chế tiểu cầu), như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ các tác nhân ức chế chức năng tiểu cầu, ví dụ, bằng cách ức chế kết tụ, bám dính hoặc tiết hàm lượng hạt của các tiểu cầu. Các tác nhân như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc kháng viêm không xteroit đã biết khác nhau (NSAID) như axetaminophen, aspirin, cođein, điclofenac, đroxicam, fentaynl, ibuprofen, inđomethacin, ketorolac, mefenamat, mocphin, naproxen, phenacetin, piroxicam, sufentanyl, sulfinpyrazmon, sulinđac, và các muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng. Trng số NSAID, aspirin (axit axetylsalixylic hoặc ASA)

và piroxicam là được ưu tiên. Các tác nhân ức chế tiểu cầu thích hợp khác bao gồm chất đối kháng glycoprotein IIb/IIIa (*ví dụ*, tirofiban, eptifibatit, abxiximab, và integrelin), chất đối kháng thụ thể thromboxan-A2 (*ví dụ*, ifetroban), chất ức chế thromboxan-A-synthetaza, chất ức chế phosphođiesteraza-III (PDE-III) (*ví dụ*, đipyriđamol, xilostazol), và chất ức chế PDE-V (như sildenafil), chất đối kháng thụ thể 1 được hoạt hoá bằng proteaza (PAR-1) (*ví dụ*, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 và SCH-205831), và các muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng.

Ví dụ khác về các tác nhân kháng tiểu cầu thích hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, có hoặc không có aspirin, là chất đối kháng thụ thể ADP (ađenosin điphosphat), tốt hơn là chất đối kháng của các thụ thể purinergic $P2Y_1$ và $P2Y_{12}$, với $P2Y_{12}$ thậm chí còn được ưu tiênhơn. Chất đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$ ưu tiên bao gồm clopiđogrel, ticlopiđin, prasugrel, ticagrelor, và cangrelor, và các muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng. Ticlopiđin và clopiđogrel cũng là các hợp chất được ưu tiên do chúng nhẹ hơn so với aspirin khi sử dụng ở đường dạ dày-ruột. Thậm chí, clopiđogrel còn là tác nhân được ưu tiên hơn.

Ví dụ được ưu tiên là hỗn hợp b thành phần của hợp chất theo sáng chế, aspirin, và tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu khác. Tốt hơn là, tác nhân chống ngưng kết tiểu cầu là clopiđogrel hoặc prasugrel, hơn tốt hơn là clopiđogrel.

Thuật ngữ chất ức chế thrombin (hoặc các tác nhân kháng thrombin), như được sử dụng trong bản mô tả này, biểu thị chất ức chế serin proteaza thrombin. Bằng cách ức chế thrombin, các quá trình qua trung gian thrombin khác nhau, như hoạt hóa tiểu cầu qua trung gian thrombin (tức là, ví dụ, sự kết tụ các tiểu cầu, và/hoặc sự tiết hàm lượng hạt tiểu cầu, bao gồm cả serotonin) và/hoặc tạo fibrin được phát hủy. Nhiều chất ức chế thrombin là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và các chất ức chế này được dự định sử dụng kết hợp với các hợp chất này. Các chất ức chế như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dẫn xuất boroarginin, boropeptit, heparin, hiruđin, argatroban, đabigatran, AZD-0837, và các hợp chất đã bộc lộ trong WO 98/37075 và WO 02/044145, và các muối dược dụng và tiền dược chất của chúng. Các dẫn xuất boroarginin và boropeptit bao gồm các dẫn xuất N-axetyl và peptit của axit boric, như các dẫn xuất của axit a-aminoboric có đầu tận C của lysin, ornithin, arginin, homoarginin và các chất tương tự isothiouroni tương ứng của chúng. Thuật ngữ hiruđin, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các dẫn xuất thích hợp hoặc các chất tương tự hiruđin, trong bản mô tả này được gọi là hirulogs, như đisulfatohiruđin.

Thuật ngữ tác nhân làm tan huyết khối (hoặc phân huỷ fibrin) (hoặc tan huyết khối hoặc phân huỷ fibrin), như được sử dụng trong bản mô tả này, là các tác nhân phân giải cục máu đông (cục máu nghẽn). Các tác nhân như vậy bao gồm chất hoạt hóa plasminogen mô (TPA, tự nhiên hoặc tái tổ hợp) và các dạng cải biến của chúng, anistreplaza, urokinaza, streptokinaza, tenecteplaza (TNK), lanoteplase (nPA), chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế thrombin, chất ức chế các yếu tố IXa, Xa, và XIa, chất ức chế PAI-I (tức là, chất làm bất hoạt chất ức chế hoạt hóa plasminogen mô), chất ức chế TAFI hoạt hoá, chất ức chế alpha-2-antiplasmin, và phức hợp chất hoạt hóa streptokinaza plasminogen được anisoyl hóa, bao gồm các muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng. Thuật ngữ anistreplaza, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ phức hợp chất hoạt hóa streptokinaza plasminogen được anisoyl hóa, như đã mô tả, ví dụ, trong đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 028489, nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Thuật ngữ urokinaza, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định để chỉ cả urokinaza mạch đơn và mạch kép, chất này còn được gọi trong bản mô tả này là prourokinaza.

Ví dụ về các tác nhân làm giảm cholesterol/lipit thích hợp và các phương pháp điều trị profin lipit để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế reductaza HMG-CoA (*ví dụ*, pravastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, và các statin khác), lipoprotein có tỷ trọng thấp (LDL), các chất điều biến hoạt tính thụ thể (*ví dụ*, các chất ức chế HOE-402, PCSK9), axit mật (*ví dụ*, cholestyramin và colestipol), axit nicotinic hoặc dẫn xuất của chúng (*ví dụ*, NIASPAN®), các chất điều biến GPR109B (thụ thể axit nicotinic), dẫn xuất axit fenofibric (*ví dụ*, gemfibrozil, clofibrat, fenofibrat và benzafibrat) và các chất điều biến thụ thể alpha được hoạt hoá bằng chất tăng sinh peroxisom khác (PPAR), các chất điều biến PPARdelta (*ví dụ*, GW-501516), các chất điều biến PPARgamma (*ví dụ*, rosiglitazon), các hợp chất có nhiều tính năng điều biến hoạt tính của các tổ hợp khác nhau của PPARalpha, PPARgamma và PPARdelta, probucol hoặc dẫn xuất của chúng (*ví dụ*, AGI-1067), chất ức chế hấp thụ cholesterol và/hoặc chất ức chế vận chuyển giống Niemann-Pick C1 (*ví dụ*, ezetimibe), chất ức chế protein chuyển cholesterol este (*ví dụ*, CP-529414), chất ức chế squalen syntaza và/hoặc chất ức chế squalen epoxiđaza hoặc hỗn hợp của chúng, axyl coenzym A: chất ức chế cholesteryl axyltransferaza (ACAT) 1, chất ức chế ACAT2, chất ức chế kép ACAT1/2, chất ức chế vận chuyển axit mật ở ruột hồi (hoặc chất ức chế vận chuyển axit mật đồng phụ thuộc apical natri), chất ức chế protein chuyển triglyxerit vi lạp thể, các chất điều biến thụ thể alpha X ở gan (LXR), các chất điều biến LXRbeta, các chất điều biến kép LXR alpha/beta, các chất

điều biến FXR, các axit béo omega 3 (*ví dụ*, 3-PUFA), stanol thực vật và/hoặc các este của axit béo của stanol thực vật (*ví dụ*, este sitostanol được sử dụng trong BENECOL®macgarin), chất ức chế lipaza nội mô, và chất giả chức năng HDL có tác dụng làm hoạt hóa vận chuyển cholesterol ngược (*ví dụ*, dẫn xuất apoAI hoặc chất giả peptit apoAI).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất ức chế guanylat xyclaza dễ tan, chất ức chế Chymase, chất ức chế ROMK, chất ức chế ACE, chất ức chế ATII, chất ức chế ATR, chất ức chế NEP và các hợp chất khác để điều trị bệnh suy tim.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm các chất chuẩn hoặc các hợp chất tham chiếu, ví dụ để làm chất chuẩn hoặc đối chứng, trong các thử nghiệm hoặc thử nghiệm liên quan đến ức chế thrombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa, và/hoặc kallikrein huyết tương. Các hợp chất này có thể được cung cấp trong kit thương mại, ví dụ, để sử dụng trong nghiên cứu dược phẩm liên quan đến thrombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa, và/hoặc kallikrein huyết tương. XIa. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm hợp chất tham chiếu trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết của nó với hợp chất có hoạt tính chưa biết. Điều này sẽ đảm bảo cho xét nghiệm viên rằng thử nghiệm được tiến hành đúng và cung cấp cơ sở để so sánh, nhất là nếu hợp chất thử nghiệm là dẫn xuất của hợp chất tham chiếu. Khi phát triển thử nghiệm mới hoặc các quy trình, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để thử nghiệm hiệu lực của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến thrombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa, và/hoặc kallikrein huyết tương. Ví dụ, sự có mặt của thrombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa XIa, và/hoặc kallikrein huyết tương trong mẫu chưa biết có thể được xác định bằng cách bổ sung cơ chất sinh màu liên quan, ví dụ S2366 đối với Yếu tố XIa, cho một loạt các dung dịch chứa mẫu thử nghiệm và tuỳ ý một trong số các hợp chất theo sáng chế. Nếu việc tạo ra pNA được quan sát trong các dung dịch chứa mẫu thử nghiệm, nhưng không có mặt hợp chất theo sáng chế, thì có thể kết luận rằng Yếu tố XIa là có mặt.

Các hợp chất cực kỳ hiệu nghiệm và chọn lọc theo sáng chế, các hợp chất có các giá trị K_i nhỏ hơn hoặc bằng 0,001 μM so với proteaza đích và lớn hơn hoặc bằng 0,1 μM so với proteaza còn lại, cũng có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến việc định lượng thrombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa, và/hoặc kallikrein huyết tương trong các mẫu huyết thanh. Ví dụ, lượng Yếu tố XIa trong các mẫu huyết thanh có thể được xác định bằng chuẩn độ cẩn thận hoạt tính proteaza với sự có mặt của

cơ chất sinh màu có liên quan, S2366, với chất ức chế yếu tố XIa hiệu nghiệm theo sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm vật phẩm được sản xuất. Như được sử dụng trong bản mô tả này, vật phẩm được dự định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kit và hộp bưu kiện. The vật phẩm theo sáng chế, bao gồm: (a) hộp chứa thứ nhất; (b) dược phẩm được chứa trong hộp chứa thứ nhất này, trong đó dược phẩm này chứa: tác nhân điều trị thứ nhất, bao gồm: hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng; và, (c) giấy chỉ dẫn cài xen trong hộp chỉ ra rằng dược phẩm này có thể được sử dụng để điều trị bệnh huyết khối tắc mạch và/hoặc rối loạn viêm (như đã được xác định trên đây). Theo phương án khác, giấy chỉ dẫn cài xen trong hộp chỉ ra rằng dược phẩm này có thể được sử dụng kết hợp (như được xác định trên đây) với tác nhân điều trị thứ hai để điều trị bệnh huyết khối tắc mạch và/hoặc rối loạn viêm. Vật phẩm này có thể còn bao gồm: (d) hộp chứa thứ hai, trong đó các thành phần (a) và (b) được chứa trong trong hộp chứa thứ hai này và thành phần (c)nằm trong hoặc nằm ngài hộp chứa thứ hai. Được chứa trong hộp chứa thứ nhất và thứ hai có nghĩa là hộp chứa tương ứng chứa vật phẩm bên trong nó.

Hộp chứa thứ nhất là hộp chứa được sử dụng để giữ dược phẩm. Hộp chứa này có thể dùng để sản xuất, cất giữ, vận chuyển và/hoặc bán lẻ/buôn. Hộp chứa thứ nhất được dự định để chỉ chai, lọ, bình, bơm tiêm, ống (*ví dụ*, để sản suất kem), hoặc hộp chứa khác bất kỳ được sử dụng để sản xuất, lưu giữ, cất giữ, hoặc phân phối dược phẩm.

Hộp chứa thứ hai là hộp chứa được sử dụng để giữ hộp chứa thứ nhất và, tuỳ ý, giấy cài xen trong hộp. Ví dụ về hộp chứa thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hộp (*ví dụ*, bìa hoặc chất dẻo), thùng thưa, hộp các tông, túi (*ví dụ*, túi bằng giấy hoặc chất dẻo), túi nhỏ, và bao nhỏ. Giấy cài xen trong hộp có thể được gắn vật lý vào bên ngoài của hộp chứa thứ nhất bằng băng, keo, kẹp, hoặc phương pháp gắn khác, hoặc nó có thể nằm bên trong hộp chứa thứ hai mà không cần phải gắn vật lý vào hộp chứa thứ nhất này. Theo cách khác, giấy cài xen trong hộp được bố trí ở bên ngoài của hộp chứa thứ hai. Khi ở bên ngoài của hộp chứa thứ hai, tốt hơn nếu giấy cài xen trong hộp được gắn vật lý vào qua băng, keo, kẹp, hoặc phương pháp gắn khác. Theo cách khác, nó có thể được bối trí liền kề với hoặc chạm vào bên ngoài của hộp chứa thứ hai mà không cần phải gắn vật lý vào.

Giấy cài xen trong hộp là nhãn ghi, thẻ ghi, vật đánh dấu, v.v. nêu thông tin liên quan đến dược phẩm nằm trong hộp chứa thứ nhất. Thông tin được nêu sẽ thường được xác định bởi cơ quan điều hành quản lý khu vực trong đó vật phẩm được bán (*ví dụ*, cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ). Tốt hơn là, giấy cài xen trong hộp nêu cụ

thể chỉ dẫn sử dụng đối với dược phẩm được phê chuẩn. Giấy cài xen trong hộp có thể được làm bằng vật liệu bất kỳ mà trên đó người ta có thể đọc được thông tin ghi trên đó. Tốt hơn là, giấy cài xen trong hộp là vật liệu in (*ví dụ*, giấy, chất dẻo, bìa cứng, lá kim loại, giấy dính hoặc chất dẻo, v.v.) mà trên đó có ghi thông tin mong muốn (*ví dụ*, được in hoặc được dán).

Các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng qua phần mô tả dưới đây về các phương án được lấy làm ví dụ dùng để minh họa sáng chế và mà không dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các hợp chất của các ví dụ sau được điều chế, được tách và được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

VI. Các sơ đồ bao gồm các phương pháp tổng hợp chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp sẵn có đối với các chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ này (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Các sơ đồ tổng hợp chung để điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây. Các Sơ đồ này dùng để minh họa và không làm giới hạn kỹ thuật có thể mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng để điều chế các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Các phương pháp khác nhau điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ là dễ thấy đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, các bước khác nhau trong phương pháp tổng hợp có thể được tiến hành với trình tự khác để thu được hợp chất hoặc các hợp chất mong muốn.

Ví dụ về hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp đã được mô tả trong các Sơ đồ chung được đưa ra trong phần điều chế các hợp chất trung gian và phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Việc điều chế các hợp chất homochiral có thể được tiến hành bằng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các hợp chất homochiral có thể được điều chế bằng cách tách các sản phẩm triệt quang bằng HPLC điều chế pha không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất ví dụ có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết để thu được các sản phẩm chất giàu đồng phân đối ảnh. Chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc đưa các nhóm chức phụ không đối xứng vào hợp chất trung gian triệt quang dùng để kiểm soát độ chọn lọc không đối quang của việc chuyển hóa, để thu được các sản phẩm giàu chất đồng phân đối ảnh khi phân giải nhóm chức bổ sung không đối xứng này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể

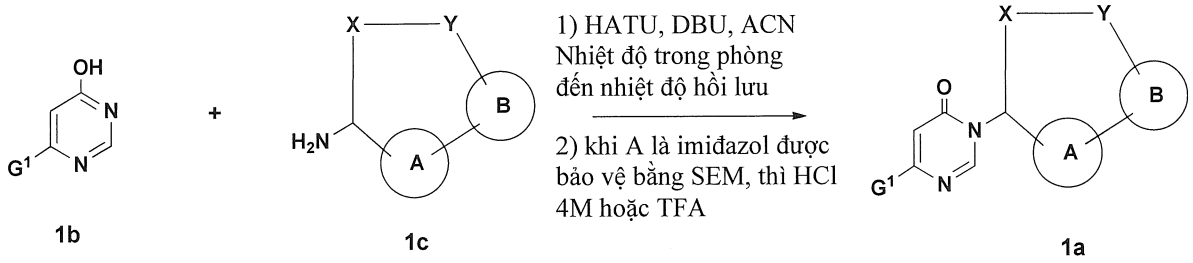
được tổng hợp sử dụng các phương pháp được nêu dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hóa tổng hợp hữu cơ, hoặc bằng các phương pháp cải biến của nó mà các chuyên gia trong lĩnh vực biết được. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây. Phản ứng được tiến hành trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp đối với các chất phản ứng và các chất được sử dụng và thích hợp để phản ứng chuyển hóa được thực hiện. Các chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ hiểu được rằng các nhóm chức có trong phân tử cần phải phù hợp với các phản ứng chuyển hóa đề xuất. Đôi khi cũng cần phải xem xét cải biến trình tự các bước tổng hợp hoặc lựa chọn một sơ đồ quy trình cụ thể hơn để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Cũng sẽ được công nhận rằng việc xem xét chủ yếu khác khi lên kế hoạch cho phương pháp tổng hợp bất kỳ trong lĩnh vực này là lựa chọn đúng nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức phản ứng có mặt trong các hợp chất nêu trong sáng chế. Một tài liệu tốt mô tả nhiều cách tổng hợp cho nhà thực hành chuyên nghiệp thực hiện là Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006)).

Ví dụ thực hiện sáng chế

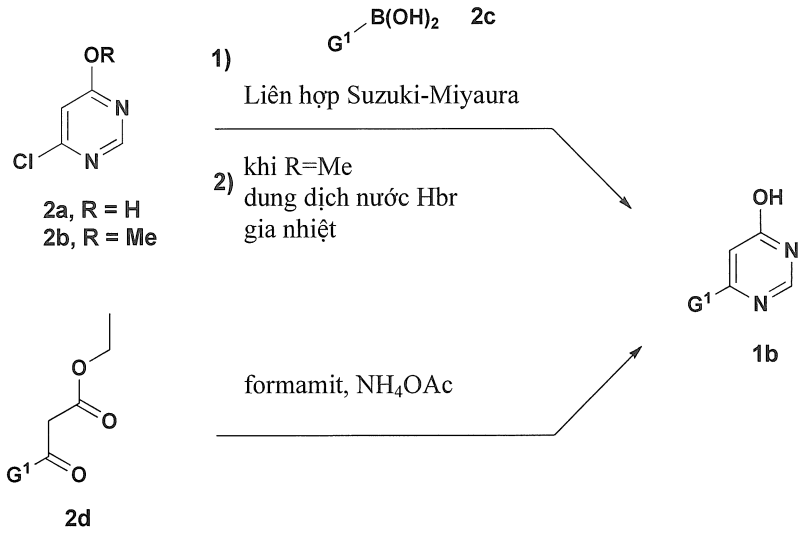
Hợp chất pyrimiđinon đại diện có công thức **1a** theo sáng chế có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1. Bằng cách sử dụng phương pháp cải biến được Xiao mô tả (*Organic Letters*, 11:1421 (2009)), các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol được thế thích hợp có công thức **1b** có thể được liên hợp với hợp chất amin vòng lớn được thế thích hợp có công thức **1c** với sự có mặt của HATU và DBU trong dung môi như CH_3CN để tạo ra các hợp chất pyrimiđinon **1a**. Khi Vòng A là vòng imiđazol được bảo vệ bằng SEM, bước loại bỏ nhóm bảo vệ bổ sung sử dụng dung dịch HCl 4N trong đioxan hoặc TFA trong DCM được sử dụng để tạo ra hợp chất theo sáng chế.

Sơ đồ 1



Sơ đồ 2 mô tả việc tổng hợp các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol được thế thích hợp có công thức **1b**. Phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura giữa 6-clopyrimiđin-4-ol (**2a**) và axit heteroaryl boric hoặc este được thế thích hợp có công thức **2c** với sự có mặt của bazơ như bazơ Hunig hoặc kali phosphat ba lần, trong hỗn hợp dung môi, như toluen và etanol, hoặc THF, bằng cách sử dụng chất tiền xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$ hoặc XPhos thế hệ thứ hai làm tạo ra hợp chất có công thức **1b**. Theo cách khác, khi 4-clo-6-metoxypyrimiđin **2b** được sử dụng, bước loại bỏ nhóm bảo vệ bổ sung, bằng cách sử dụng dung dịch nước HBr ở nhiệt độ cao, là cần thiết để tạo ra các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol **1b**.

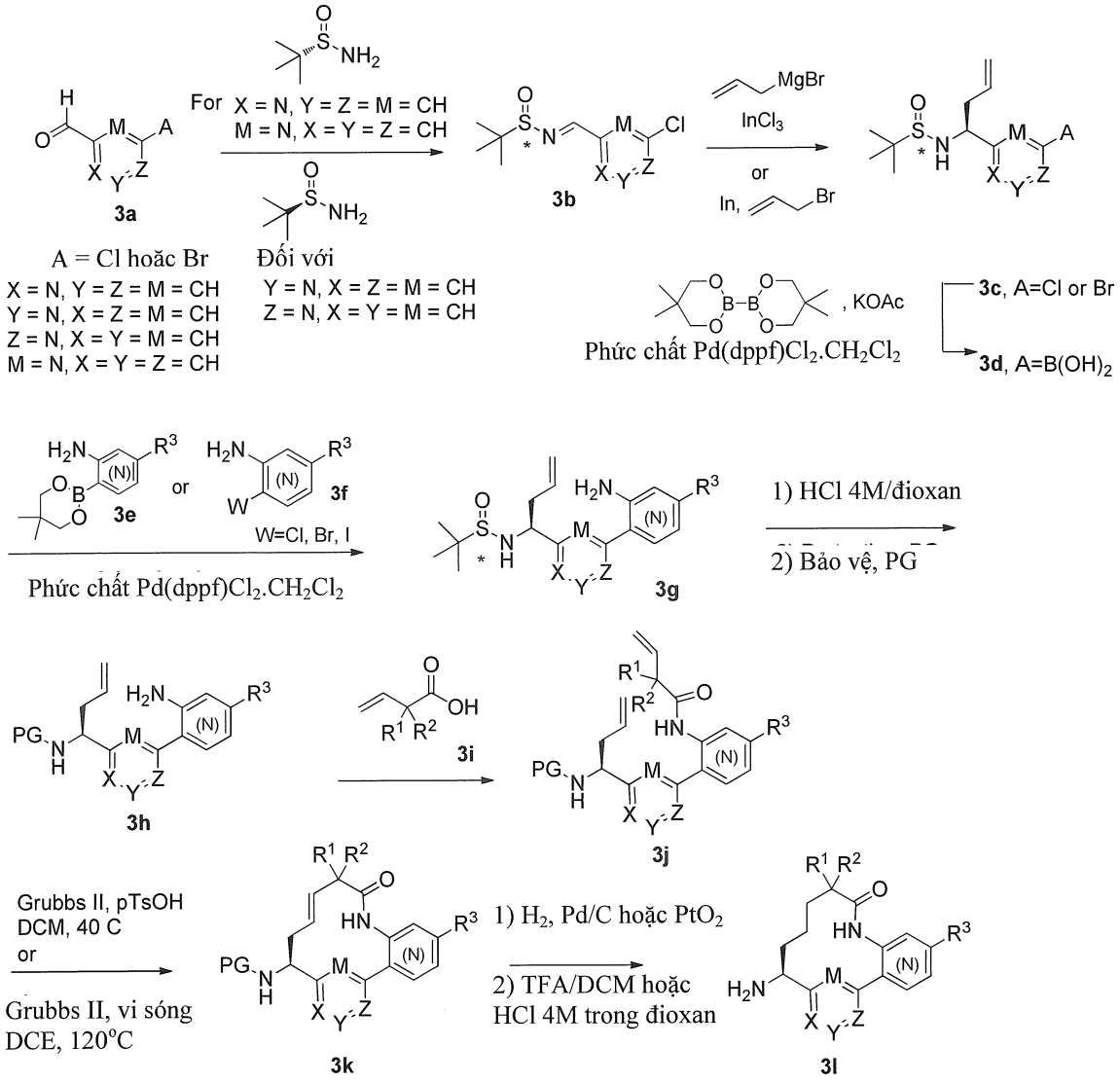
Sơ đồ 2



Các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế, trong đó Vòng A và B là heteroxyclyl có 6 cạnh (Ví dụ - pyriđin) có thể thu được từ alđehyt được thế thích hợp có công thức **3a** theo phương pháp chung được thể hiện trong Sơ đồ 3. Ngưng tụ alđehyt **3a** (X= N, Y = Z = M = CH) được điều chế theo phương pháp cải biến được Negi mô tả (*Synthesis, 991* (1996)), với (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit với sự có mặt của đồng sulfat khan hoặc xesi cacbonat trong dung môi như DCM, thu được sulfinimin **3b** (Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)). Bằng cách sử dụng phương pháp cải biến được mô tả bởi Kuduk (*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), chất phản ứng Grignard được thế thích hợp, ví dụ alylmagie bromua, có thể được bổ sung vào sulfinimin **3b** để thu được sulfinamit **3c**, dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang mà có thể được tách riêng ở giai đoạn khác nhau của trình tự này. Độ chọn lọc không đối quang đối với việc bổ sung alylmagie bromua vào sulfinimin **3b** có

thể được cải thiện bằng cách sử dụng inđi(III) clorua theo phương pháp cải biến của Xu (Xu, M-H, *Organic Letters*, 10(6):1259 (2008)). Phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura giữa 4-clopyriđin **3c** và axit heteroaryl boric hoặc este được thế thích hợp **3e** với sự có mặt của bazơ như kali phosphat, trong hỗn hợp dung môi, như DMSO và H_2O, hoặc DMF, bằng cách sử dụng chất tiền xúc tác như phức chất $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ làm tạo ra hợp chất có công thức **3g**. Theo cách khác, phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura giữa axit boric **3d** và heteroaryl halogenua được thế thích hợp **3f** có thể được dùng để điều chế hợp chất có công thức **3g**. Việc chuyển đổi giữa các nhóm bảo vệ có thể đạt được trong hai bước để thu được hợp chất có công thức **3h**. Theo cách khác, việc chuyển đổi giữa các nhóm bảo vệ có thể xảy ra ban đầu trên hợp chất **3c** tiếp đó là phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura. Sau đó, anilin **3h** có thể được liên hợp với axit cacboxylic được thế thích hợp **3i** bằng cách sử dụng T3P® và bazơ, như pyriđin, để thu được amit **3j**. Sử dụng phương pháp cải biến được mô tả bởi Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), **3j**, tiếp theo là xử lý sơ bộ bằng axit *p*-toluensulfonic để tạo ra ion pyriđin, có thể được đóng mạch vòng thông qua phản ứng chuyển vị đóng mạch vòng bằng cách sử dụng chất xúc tác, như chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai trong dung môi thích hợp, như DCM, DCE, hoặc toluen ở nhiệt độ cao, để thu được hợp chất vòng lớn chứa pyriđin **3k**. Alken này có thể được khử bằng hyđro trên paladi trên cacbon hoặc platin oxit, và sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ bằng TFA trong DCM hoặc dung dịch HCl 4M trong đioxan làm tạo ra amin có công thức **3l**. Các hợp chất có công thức **3l** có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế theo Sơ đồ 1.

Sơ đồ 3



Các phương pháp để tổng hợp nhiều hợp chất pyriđin được thế hữu ích làm các nguyên liệu ban đầu để điều chế hợp chất theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và đã được xem xét kỹ. (Ví dụ về các phương pháp hữu ích để điều chế các nguyên liệu ban đầu pyriđin, xem: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A., ed., "Pyridine và Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(Suppl. 1-4), John Wiley & Sons, New York (1974); Boulton, A.J. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, New York (1984); McKillop, A., ed., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, New York (1996)).

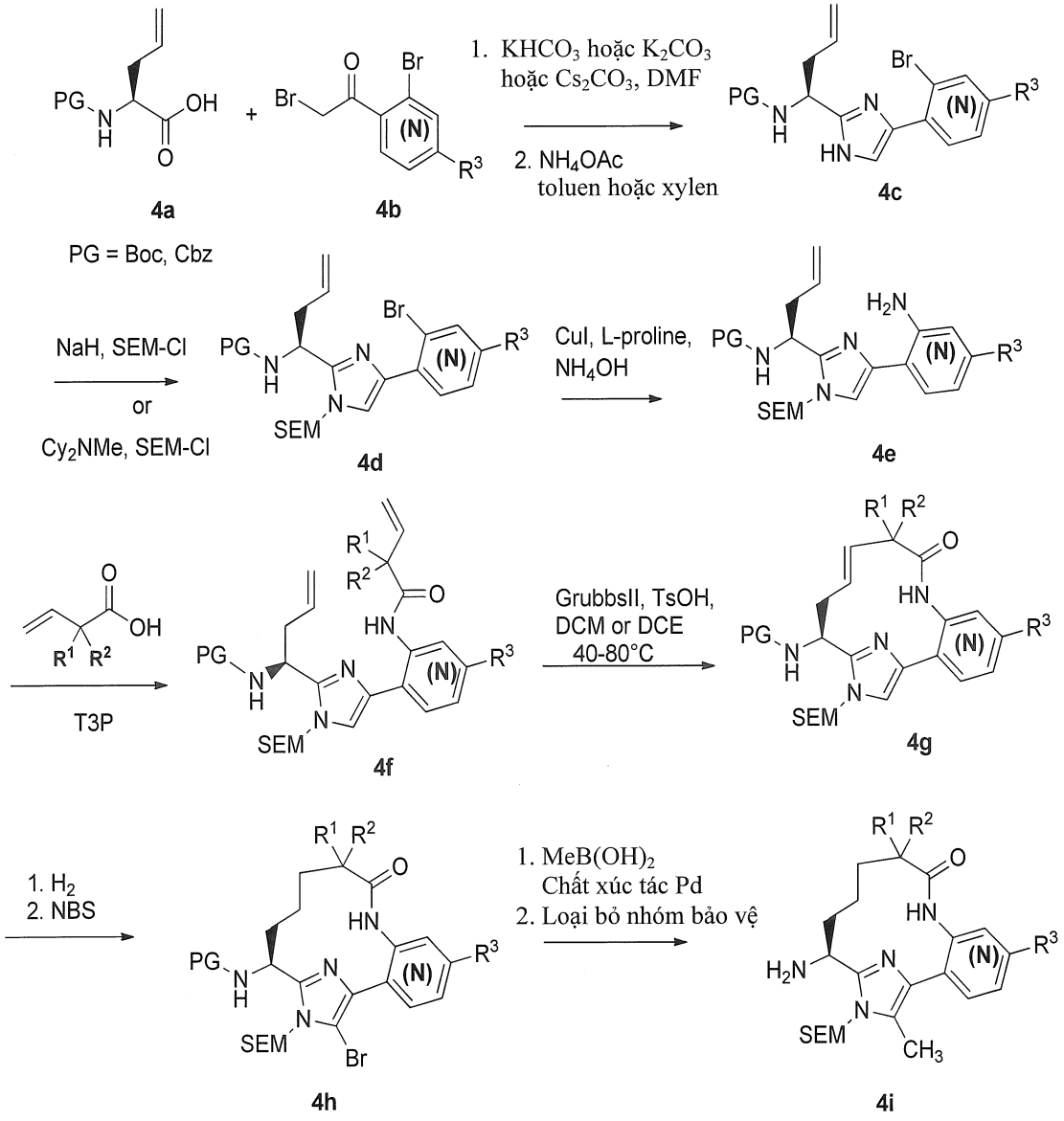
Trong trường hợp nếu các axit boric được thế thích hợp không có bán trên thị trường, thì có thể tiến hành phương pháp cải biến từ phương pháp này, trong đó heteroaryl halogenua được cho liên hợp qua trung gian paladi với các gốc đibo như bis(pinacolato) đibo hoặc bis(neopentyl glycolato)đibo để tạo ra các hợp chất trung gian 4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan hoặc 5,5-đimetyl-[1,3,2]đioxaborolan tương ứng bằng cách sử dụng the phương pháp được nêu trong Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). Theo cách khác, hợp chất trung gian này có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian halogenua phản ứng với tương ứng đialkoxyhyđroboran như được nêu trong Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Hợp chất trung gian bo pinacolat hợp có thể được sử dụng thay cho các axit boric để liên hợp với halogenua hoặc triflat aryl/heteroaryl hoặc hợp chất trung gian bo pinacolat có thể được chuyển hóa thành các axit boric. Theo cách khác, các axit boric tương ứng có thể được điều chế bằng cách trao đổi kim loại-halogen trong aryl/heteroaryl halogenua, dập tắt phản ứng bằng chất phản ứng trialkoxyborat, và nước xử lý để tạo ra các axit boric (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).

Cũng cần phải hiểu rằng phạm vi tổng hợp hợp chất trung gian có thể được tiếp tục mở rộng vượt ra ngoài việc sử dụng phương pháp liên hợp Suzuki-Miyaura do tiền chất heteroaryl halogenua hoặc triflat nêu trên cũng là các tiền chất đối với các phương pháp liên hợp ngang Stille, Negishi, Hiyama, và Kumada (Tsuji, J., *Transition Metal Reagents và Catalysts: Innovations in Organic Synthesis,* John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., *Paladi Reagents và Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996).)

Các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế, trong đó Vòng A là vòng imiđazol, có thể được điều chế từ alylglyxin được bảo vệ bằng N thích hợp (**4a**) theo phương pháp chung được thể hiện trong Sơ đồ 4 (Contour-Galcera et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001)). Việc ngưng tụ hợp chất có công thức **4a** với nhóm heteroaryl mang alpha-brom-keton được thế thích hợp (**4b**) với sự có mặt của bazơ thích hợp như kali bicarbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF làm tạo ra hợp chất trung gian keto este mà có thể được đóng mạch vòng để tạo ra imiđazol (**4c**) bằng cách gia nhiệt với sự có mặt của lượng dư amoni axetat trong dung môi như toluen hoặc xylen. Sự biến đổi này có thể được tiến hành một cách thuận lợi trên quy mô nhỏ ở nhiệt độ 160 °C trong thiết bị phản ứng vi sóng hoặc trên quy mô lớn bằng cách hồi lưu hỗn hợp này trong khi loại nước qua ống chữ u Dean-Stark. Sau đó, hợp chất trung gian imiđazol thu được (**4c**) được bảo vệ bằng cách xử lý

bằng SEM-Cl với sự có mặt của bazơ như natri hyđrua hoặc đixyclohexylmetylamin trong dung môi như THF hoặc DCM. Sau đó heteroaryl bromua thu được (**4d**) được chuyển hóa thành amino-heteroxyclyl tương ứng (**4e**) bằng cách gia nhiệt trong bình kín với lượng dư amoni hyđroxit, với sự có mặt của đồng iođua, bazơ như kali cacbonat và lượng xúc tác prolin trong dung môi là DMSO. Axyl hóa hợp chất có công thức **4e** bằng axit alkenoic thích hợp và chất liên hợp như chất phản ứng T3P® hoặc BOP, hoặc theo cách khác, bằng cách xử lý bằng axit alkenoic clorua với sự có mặt của bazơ như TEA, DIPEA, hoặc pyriđin làm tạo ra đien **4f**, hợp chất này trải qua phản ứng chuyển vị đóng mạch vòng bằng cách gia nhiệt trong dung dịch loãng với sự có mặt của axit *p*-toluen sulfonic và chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai trong dung môi thích hợp như DCM hoặc DCE để tạo ra hợp chất vòng lớn tương ứng (**4g**). Theo cách khác, RCM có thể được tiến hành trong vi sóng ở nhiệt độ cao mà không có *p*TsOH. Khử liên kết đôi này, tiếp đó là brom hóa bằng NBS ở nhiệt độ trong phòng, thu được hợp chất có công thức **4h**. Phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura với axit metylboric hoặc tetrametylstannan và loại bỏ nhóm bảo vệ (PG), làm tạo ra hợp chất trung gian **4i**. Hợp chất trung gian **4i** có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế theo các bước đã được mô tả trong Sơ đồ 1.

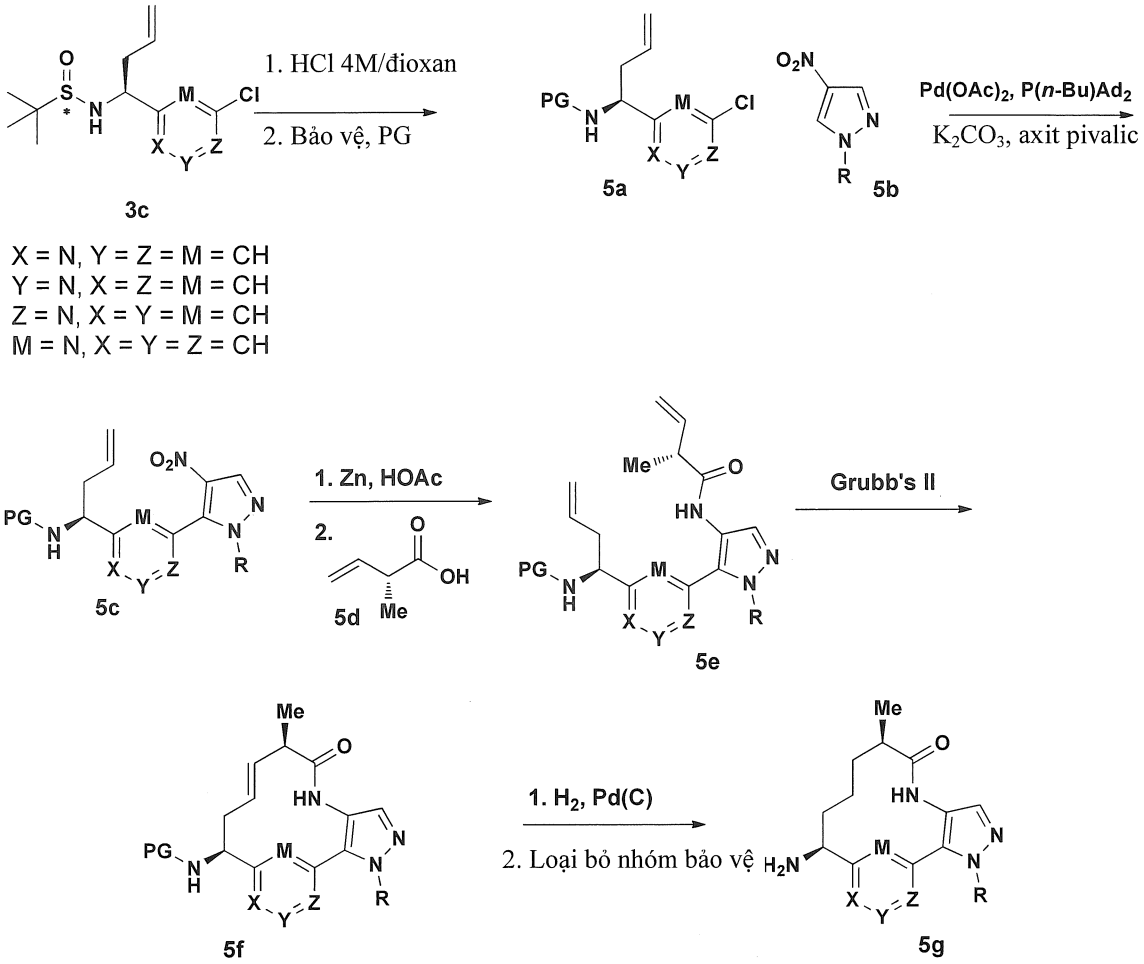
Sơ đồ 4



Sơ đồ 5 mô tả các hợp chất trung gian theo sáng chế, trong đó vòng B là heteroxyclyl (Ví dụ -pyrazol). Clopyriđin **3b** được chuyển đổi giữa các nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức **5a** mà có thể được liên hợp với 4-nitropyrazols **5b** khi gia nhiệt với muối Pd(II) như $Pd(OAc)_2$ với sự có mặt của phối tử phosphin và bazơ như kali cacbonat trong dung môi như DMF hoặc DMA, như được Sames mô tả (Goikhman, R., Jacques, T.L. and Sames, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 131:3042 (2009)). Khử với sự có mặt của Zinc/HOAc đối với nitropyrazol, **5c**, tiếp đó là amit hóa bằng axit cacboxylic được thế thích hợp, **5d**, làm tạo ra **5e**. Sau đó, quá trình tạo vòng lớn đạt được qua phản ứng chuyển vị đóng mạch vòng bằng cách sử dụng chất xúc tác ruteni thế hệ thứ hai của

Grubb để tạo ra hợp chất có công thức **5f**. Hyđro hoá olefin thu được và phân giải nhóm bảo vệ làm tạo ra amin **5g. Các** hợp chất có các công thức **5g** có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế khi liên hợp với dẫn xuất pyrimiđin-4-ol được thế thích hợp, **1b,** theo Sơ đồ 1.

Sơ đồ 5

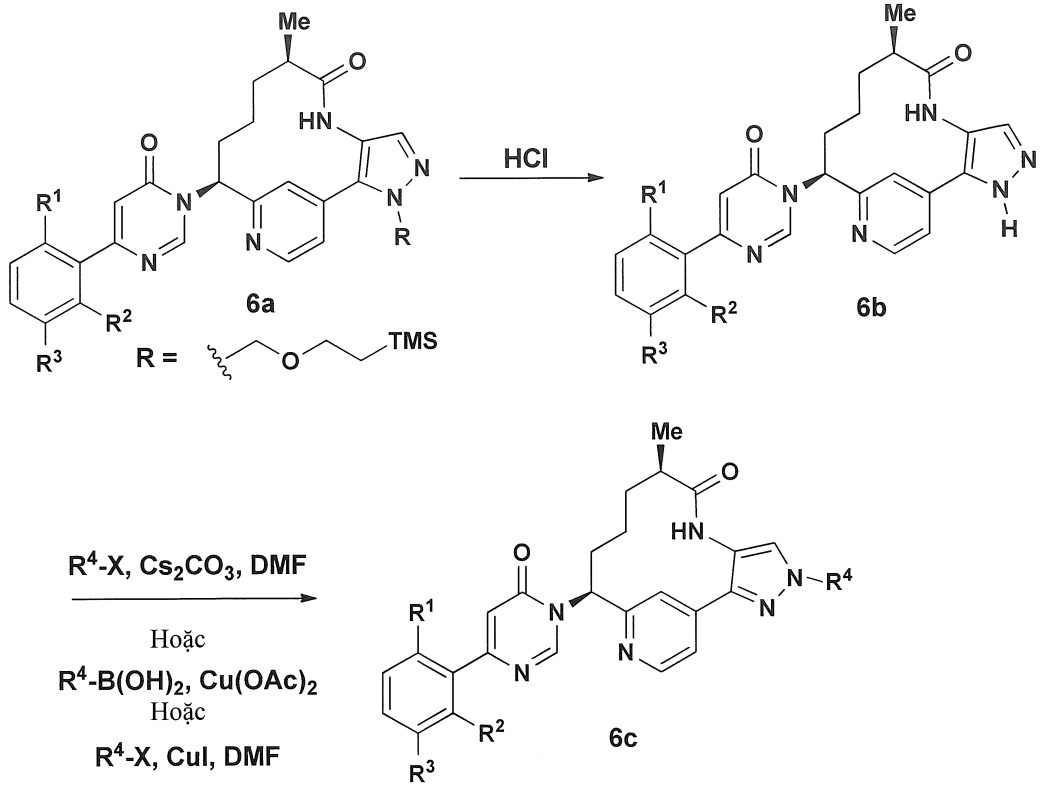


Hợp chất theo sáng chế mang các nhóm thế pyrazol đồng phân hóa học vùng khác có thể được tổng hợp như được thể hiện trong Sơ đồ 6. Khi R là nhóm bảo vệ thích hợp (Ví dụ - trimetylsilyletoxymetyl), việc loại bỏ nhóm bảo vệ **6a** đến **6b** có thể được thực hiện sau khi alkyl hóa bằng alkyl halogenua trong các điều kiện bazơ, khi phản ứng với axit boric với sự có mặt của muối Cu(II) như $Cu(OAc)_2$, hoặc khi phản ứng với aryl iođua với sự có mặt của CuI và phối tử điamin. Trong hầu hết các trường hợp, việc alkyl hóa tiến hành để thu được duy nhất sản phẩm có công thức **6c**. Trong

các trường hợp chọn lọc, các sản phẩm với đồng phân hóa học vùng pyrazol được thể hiện trong Sơ đồ 5 được tạo ra dưới dạng thành phần phụ.

Hợp chất theo sáng chế mang nhóm thế pyrazol đồng phân hóa học vùng khác có thể được tổng hợp như được thể hiện trong Sơ đồ 6. Khi R là nhóm bảo vệ thích hợp (Ví dụ - trimetylsilyletoxymetyl), việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất có công thức **6a** to **6b** có thể được thực hiện sau khi alkyl hóa bằng alkyl halogenua trong các điều kiện bazơ, khi phản ứng với axit boric với sự có mặt của muối Cu(II) như $Cu(OAc)_2$, hoặc khi phản ứng với aryl iođua với sự có mặt của CuI và phối tử điamin. Trong hầu hết các trường hợp, việc alkyl hóa tiến hành để thu được duy nhất sản phẩm có công thức **6c**. Trong các trường hợp chọn lọc, các sản phẩm với đồng phân hóa học vùng pyrazol được thể hiện trong Sơ đồ 5 được tạo ra dưới dạng thành phần phụ.

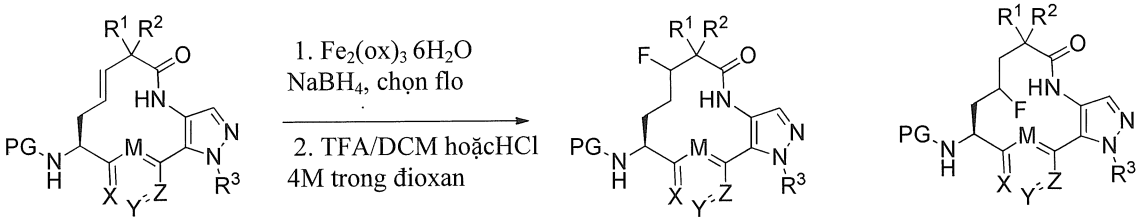
Sơ đồ 6



Các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế, trong đó R^{1a} là -F có thể được điều chế theo Sơ đồ 7. Olefin **5f** có thể được hyđroflo hóa, để thu được 4 hợp chất đồng phân alkyl florua. Sau khi tách các chất đồng phân này, việc loại bỏ nhóm bảo vệ nhóm bảo vệ amin này đạt được nhờ tác động của TFA hoặc HCl, như được thể hiện

trong các sơ đồ 3-5nêu trên. Hợp chất trung gian **7a** và **7b** có thể được dùng để điều chế hợp chất theo sáng chế theo phương pháp đã được mô tả trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 7



5f

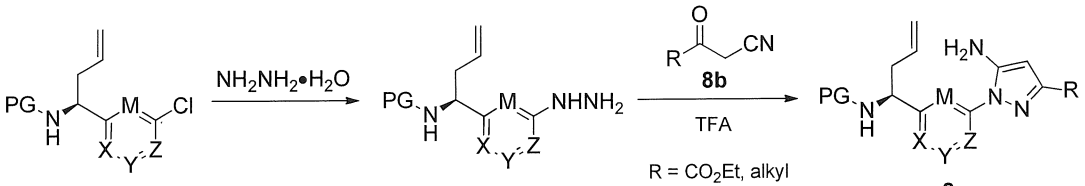
X = N, Y = Z = M = CH
Y = N, X = Z = M = CH
Z = N, X = Y = M = CH
M = N, X = Y = Z = CH

7a

7b

Các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế có Công thức V có thể được điều chế theo Sơ đồ 8. Clopyriđin **5a** được cho phản ứng với nước hyđrazin để tạo ra hyđrazin được thế **8a**. Hyđrazin này có thể được đóng mạch vòng khi xử lý bằng α-xyanoketon **8b** để tạo ra aminopyrazol **8c**. Các hợp chất trung gian (**8c**) này có thể được dùng để điều chế hợp chất theo sáng chế theo các phương pháp đã được mô tả trong Các Sơ đồ 1 và 3.

Sơ đồ 8



5a

X = N, Y = Z = M = CH
Y = N, X = Z = M = CH
Z = N, X = Y = M = CH
M = N, X = Y = Z = CH

8a

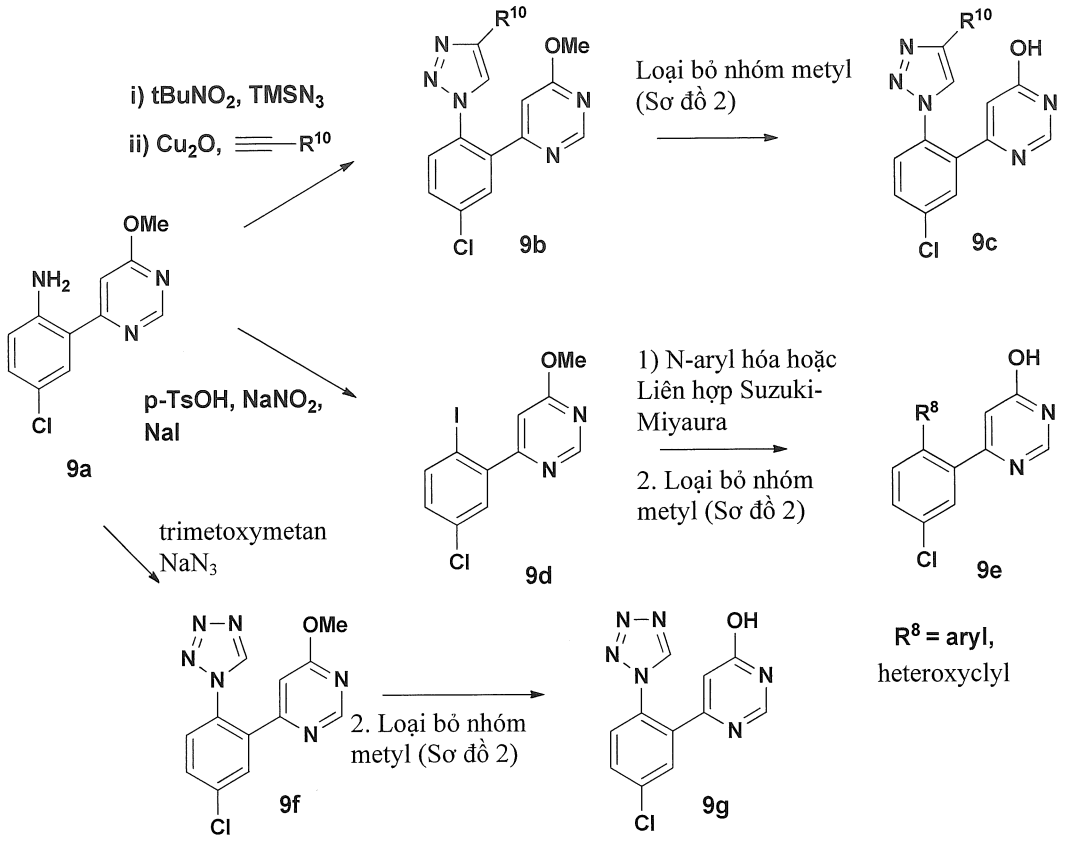
8c

Sơ đồ 1 và
Sơ đồ 3
→ Công thức (V)

Sơ đồ 9 mô tả việc tổng hợp các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol được thế thích hợp trong đó G^1 là phenyl được thế. Anilin **9a** có thể được chuyển hóa thành triazol được thế thích hợp **9b** trong trình tự hai bước trong một bình. Đặc biệt, anilin **9a** được chuyển hóa thành aryl azit *tại chỗ*, tiếp đó là cộng hợp xyclo với alkyn được thế thích

hợp với sự có mặt của đồng chất xúc tác, như Cu_2O, để tạo ra **9b**. Việc loại bỏ nhóm metyl ra khỏi hợp chất có công thức **9b** theo Sơ đồ 2 làm tạo ra các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol **9c**. Khi R^{10} là nhóm trimetylsilyl, gốc silyl có thể được chuyển hóa thành clorua ở nhiệt độ cao với NCS với sự có mặt của silicagel. Anilin **9a** có thể được chuyển hóa thành iođua **9d** bằng *p*-TsOH, $NaNO_2$, và NaI. Cho iođua **9d** thực hiện phản ứng aryl hóa tại vị trí N hoặc phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura, tiếp đó là loại bỏ nhóm metyl theo Sơ đồ 2, thu được các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol bổ sung có công thức **9e**. Khi R^8 là tetrazol, hợp chất trung gian **9g** có thể được điều chế bằng cách trước tiên xử lý anilin **9a** bằng trimetoxymetan và natri azit, tiếp đó là loại bỏ nhóm metyl theo Sơ đồ 2.

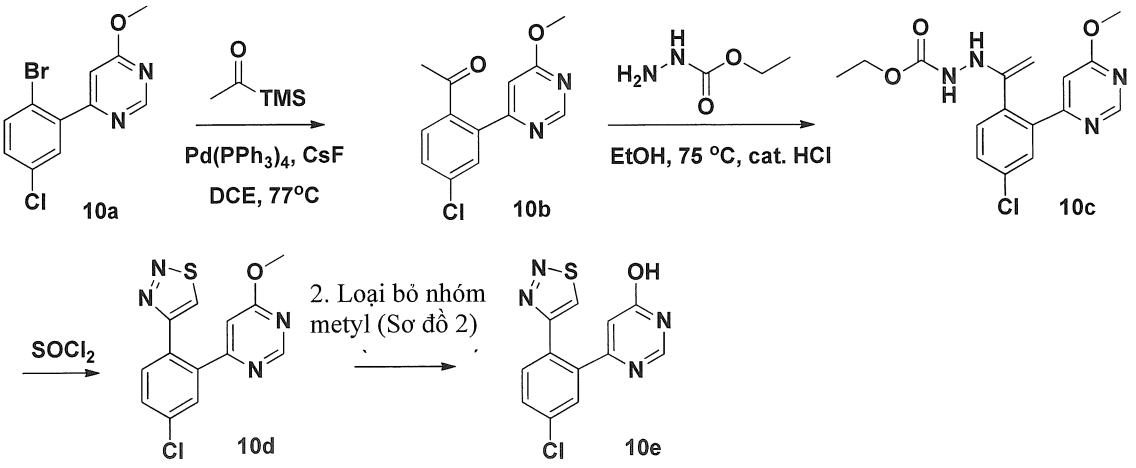
Sơ đồ 9



Sơ đồ 10 mô tả việc tổng hợp các dẫn xuất pyrimiđin-4-ol được thế thích hợp trong đó R^8 là thiađiazol. Bromua **10a** có thể được chuyển hóa thành hợp chất axetyl **10b** bằng cách liên hợp với 1-(trimetylsilyl)etanon với chất xúc tác Pd. **10b** có thể phản ứng với etyl hyđrazincacboxylat để tạo ra **10c**, mà khi xử lý bằng $SOCl_2$ để thu được

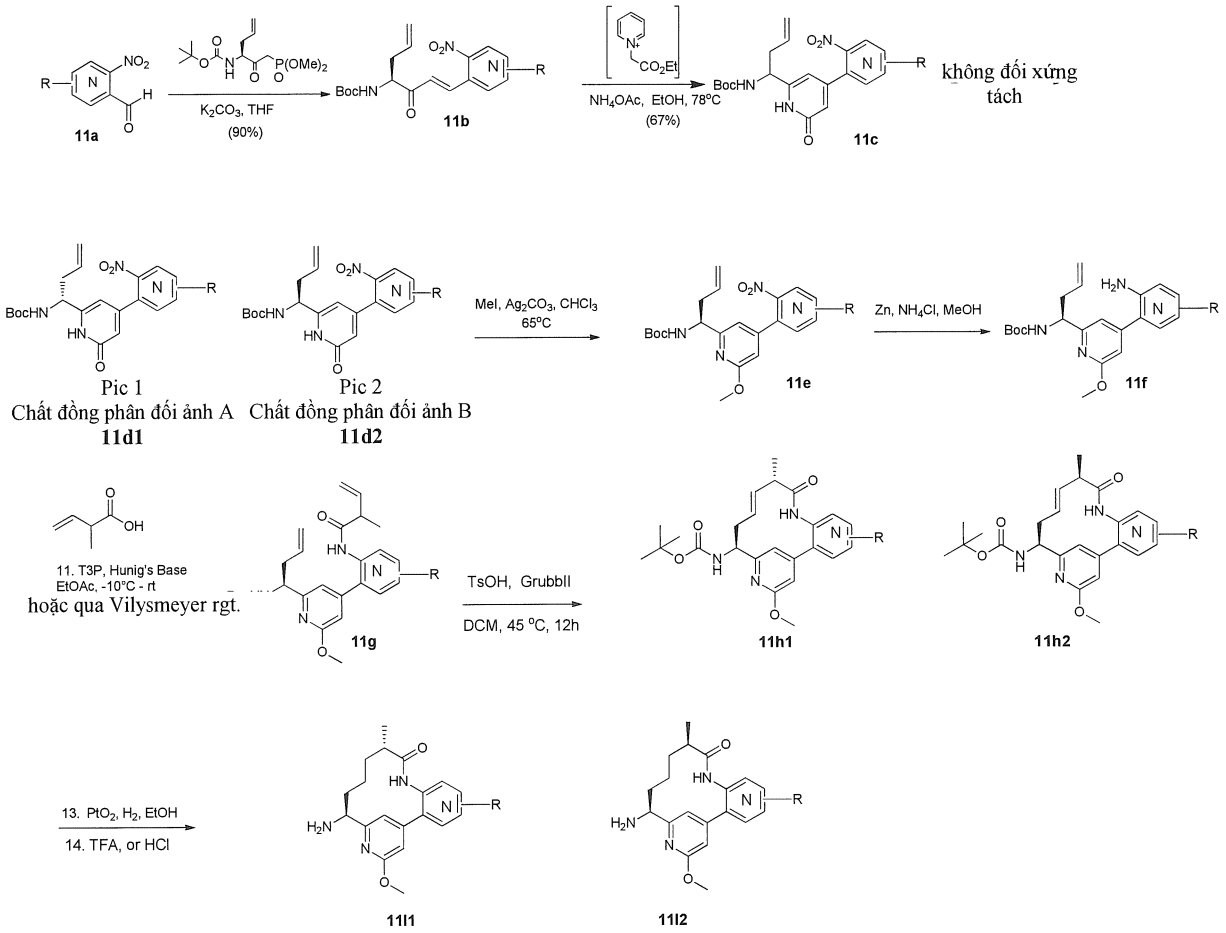
hợp chất thiađiazol **10d**. Hợp chất trung gian **10e** có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm metyl ra khỏi hợp chất có công thức **10d** theo Sơ đồ 2.

Sơ đồ 10



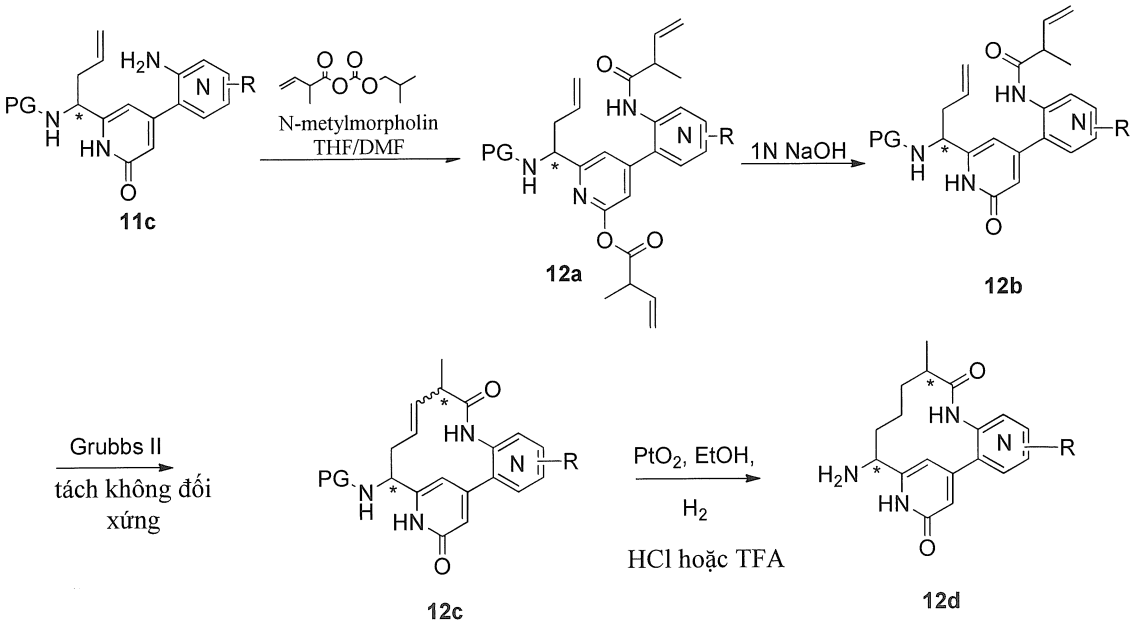
Việc tổng hợp đại diện hợp chất theo sáng chế, trong đó vòng A là metoxy-pyriđin được thể hiện trong Sơ đồ 11. Benzalđehyt **11a** được sử dụng trong phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons với (S)-*tert*-butyl (1-(đimetoxyphosphoryl)-2-oxohex-5-en-3-yl)carbamat (việc tổng hợp đã được mô tả trên đây) để thu được hợp chất có công thức **11b**. Sau đó, enon **11b** được chuyển hóa thành hợp chất trung gian chính **11c** bằng cách xử lý bằng NH_4OAc và được tách bằng sắc ký không đối xứng thành hợp chất có công thức **11d1** và **11d2**. Metyl hóa sản phẩm tách không đối xứng **11d2**,thu được 2-mehyoxy pyriđin **11e.** Khử nhóm nitro với sự có mặt của Zn, thu được anilin **11f**. Liên hợp anilin **11f** với axit 2-metylbut-3-enoic bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp này làm tạo ra hợp chất có công thức **11g**. Phản ứng chuyển vị đóng mạch vòng sau đó làm tạo ra hai chất đồng phân **11h1** và **11h2**. Hyđro hoá và loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất có công thức **11h1** và **11h2**, thu được hợp chất trung gian **11l1** và **11l2** chủ yếu mà có thể được liên hợp để tạo ra hợp chất theo sáng chế.

Sơ đồ 11

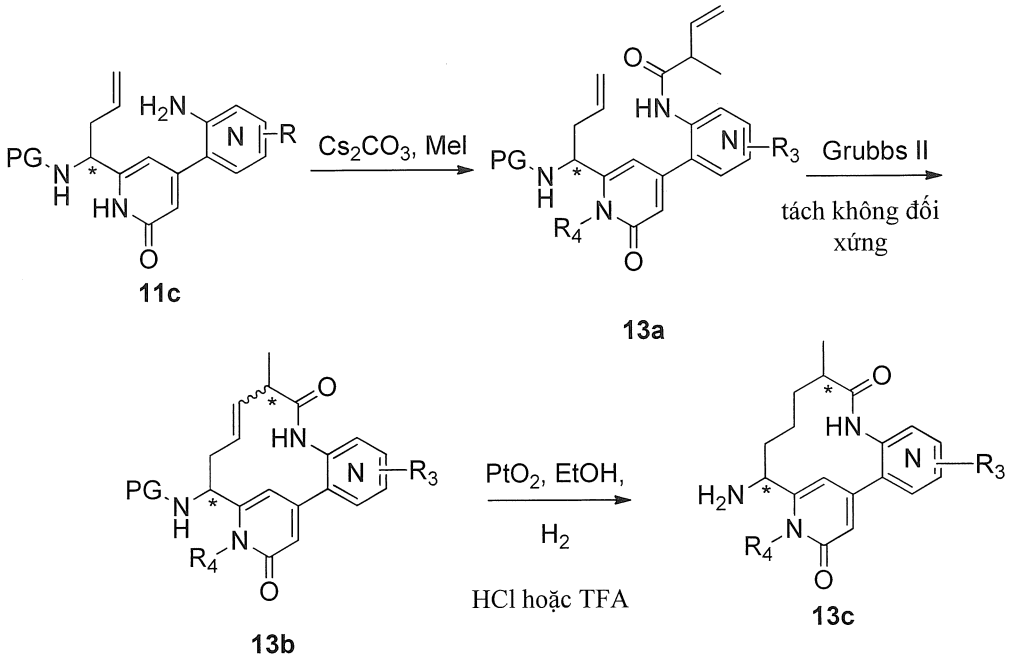


Hợp chất pyriđon tương ứng theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng các phương pháp được thể hiện trong các Sơ đồ 12 đến 14.

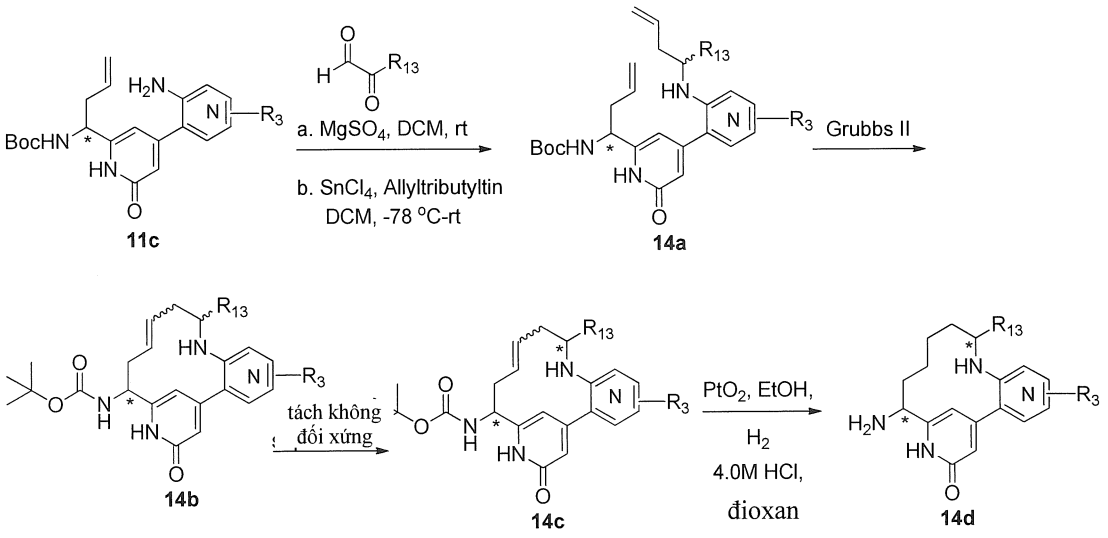
Sơ đồ 12



Sơ đồ 13

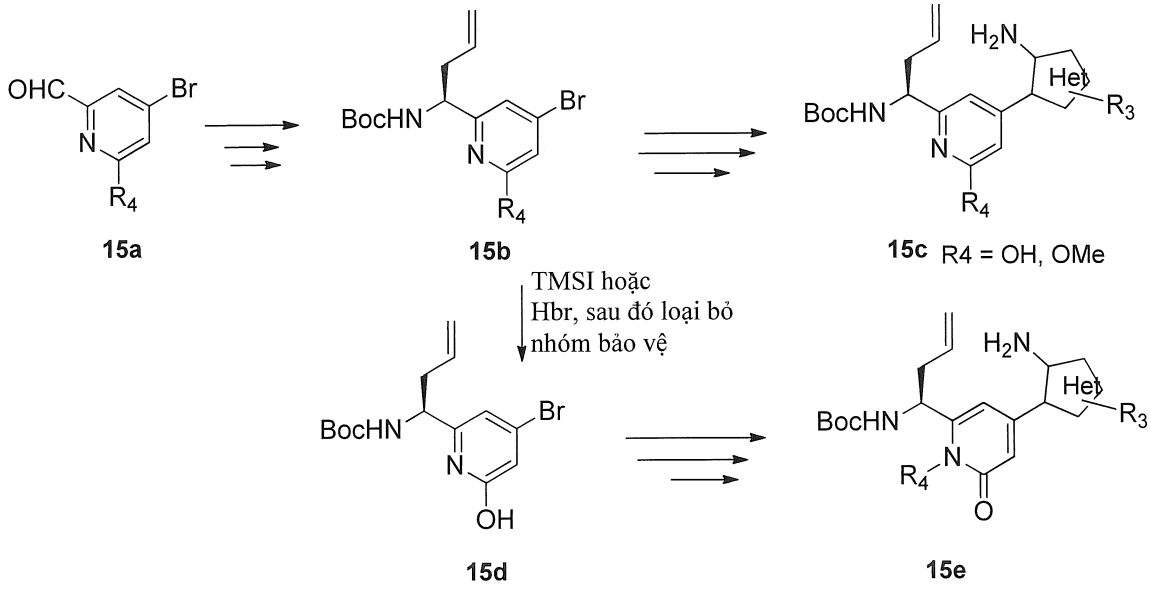


Sơ đồ 14



Hợp chất chứa nhóm azol khác theo sáng chế cũng có thể thu được thông qua sơ đồ được thể hiện trong Sơ đồ 15 theo phương pháp được thể hiện đối với hệ pyriđin/một vòng.

Sơ đồ 15



Việc tinh chế các hợp chất trung gian và các sản phẩm cuối được tiến hành bằng sắc ký pha thường hoặc sắc ký pha ngược. Trừ khi có quy định cụ thể, sắc ký pha thường được tiến hành bằng cách sử dụng các hộp đã được nhồi SiO_2 trước, rửa giải bằng građien của hexan và EtOAc hoặc DCM và MeOH. HPLC điều chế pha ngược

được tiến hành bằng cách sử dụng cột C18, rửa giải bằng građien của Dung môi A (90% nước, 10% MeOH, 0,1% TFA) và Dung môi B (10% nước, 90% MeOH, 0,1% TFA, UV 220 nm) hoặc bằng građien của Dung môi A (90% nước, 10% ACN, 0,1% TFA) và Dung môi B (10% nước, 90% ACN, 0,1% TFA, UV 220 nm) hoặc bằng građien của Dung môi A (98% nước, 2% ACN, 0,05% TFA) và Dung môi B (98% ACN, 2% nước, 0,05% TFA, UV 220 nm) (hoặc) SunFire Prep C18 OBD 5µ 30x100mm, 25 phút, građien từ 0-100% B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0,1.

Trừ khi có quy định cụ thể, việc phân tích các sản phẩm cuối được tiến hành bằng cách HPLC phân tích pha ngược.

Phương pháp A: cột Waters SunFire (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Građien rửa giải (0,5 mL/phút) từ 10-100% Dung môi B trong thời gian 12 phút và sau đó 100% Dung môi B trong thời gian 3 phút được sử dụng. Dung môi A là (95% nước, 5% axetonitril, 0,05% TFA) và Dung môi B là (5% nước, 95% axetonitril, 0,05% TFA, UV 254 nm).

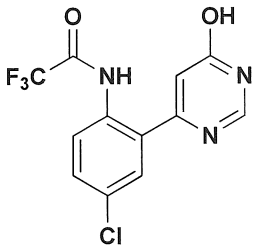
Phương pháp B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, các hạt 1,7-µm; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat; Nhiệt độ: 50 °C; građien: 0-100% B trong thời gian 3 phút, sau đó 0,75-phút giữ ở 100% B; Tốc độ chảy: 1,11 mL/phút.

Phương pháp C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, các hạt 1,7-µm; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với 0,1% TFA; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với 0,1% TFA; Nhiệt độ: 50 °C; građien: 0-100% B trong thời gian 3 phút, sau đó 0,75-phút giữ ở100% B; Tốc độ chảy: 1,11 mL/phút

Phương pháp X: ZORBAX® SB C18 cột (4,6x75mm). građien rửa giải (2,5 mL/phút) từ 0-100% Dung môi B trong thời gian 8 phút và sau đó 100% Dung môi B trong thời gian 2 phút được sử dụng. Dung môi A là (90% nước, 10% MeOH, 0,02% H_3PO_4) và Dung môi B là (10% nước, 90% MeOH, 0,02% H_3PO_4, UV 220 nm).

Hợp chất trung gian 1

Điều chế *N*-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit



1A. Điều chế *N*-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

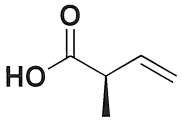
Et_3N (2,1 mL, 15,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (3 g, 12,7mmol) và TFAA (2,2 mL, 15,3mmol) trong DCM (100 mL). Dung dịch này được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô đến thể tích khoảng 15 mL và được tinh chế bằng sắc ký pha thường trên silicagel (građien hexan-EtOAc) để thu được *N*-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (4 g, 12,06mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng bột màu trắng.

1B. Điều chế *N*-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

Dung dịch màu cam trong suốt gồm *N*-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (3,2 g, 9,65mmol) trong HOAc (20 ml) và dung dịch nước HBr 48% (5,5 ml, 48,2mmol) được làm ấm đến 60°C trong thời gian 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại ra *trong chân không*. EtOAc (100 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào cặn. Sau đó, lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc (50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô. Cặn được nghiền thành bột với Et_2O và được lọc để thu được *N*-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (1,2 g, 3,78mmol, hiệu suất 39,2%) dưới dạng bột màu trắng.

Hợp chất trung gian 2

Điều chế axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic



2A. Điều chế (*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-2-metylbut-3-enoyl)oxazoliđin-2-on

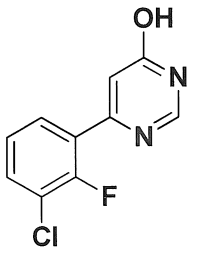
Dung dịch chứa axit 2-metylbut-3-enoic (5,59 g, 55,9mmol) và NMM (6,14 mL, 55,9mmol) trong THF (62 mL) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung từng giọt dung dịch pivaloyl clorua (6,87 mL, 55,9mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -78 °C, và được khuấy trong thời gian ~2 h. Trong bình cầu riêng rẽ: Dung dịch chứa (*R*)-4-benzyloxazoliđin-2-on (8,25 g, 46,6mmol) trong THF (126 mL) ở nhiệt độ -78 °C được bổ sung từng giọt dung dịch nBuLi 2,5M trong hexan (20,49 mL, 51,2mmol). Sau 35 phút, hỗn hợp phản ứng này được chuyển *qua* ống thông đến hỗn hợp phản ứng đầu tiên. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 2 h, sau đó bể làm lạnh được loại bỏ, và phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được dầu màu vàng (15 g). Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel tạo ra (*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-2-metylbut-3-enoyl)oxazoliđin-2-on (6,59 g, 55%) dưới dạng dầu không màu. MS(ESI) *m/z*: 282,1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, *J* = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)ppm. Chất đồng phân không đối quang khác (*R*)-4-benzyl-3-((*S*)-2-metylbut-3-enoyl)oxazoliđin-2-on (4,6 g, 38%) cũng thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 260,1 $(M+H)^+$.

2B. Điều chế axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic

Dung dịch trong không màu chứa (*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-2-metylbut-3-enoyl) oxazoliđin-2-on (6,05 g, 23,33mmol) trong THF (146 mL) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung từng giọt dung dịch nước H_2O_2 30% (9,53 mL, 93mmol) tiếp đó là dung dịch LiOH 2N (23,33 mL, 46,7mmol). Sau 30 phút, phản ứng được dập tắt bằng 25 mL dung dịch Na_2SO_3 bão hòa và 25mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ THF. Cặn được pha loãng bằng nước và được chiết bằng $CHCl_3$ (3x). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH ~3 và sau đó nó được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp EtOAc được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic (2,15 g, 92%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84 (br. s., 1H), 5,94 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H)ppm.

Hợp chất trung gian 3

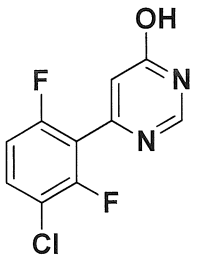
Điều chế 6-(3-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol



Lọ vi sóng chứa axit 6-clopyrimiđin-4-ol (0,100 g, 0,766mmol), (3-clo-2-flophenyl)boric (0,534 g, 3,06mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (0,089 g, 0,077mmol) được sục Ar trong thời gian vài phút. , sau đó được loại khí toluen (1,53 mL) và EtOH (1,53 mL) được bổ sung vào, tiếp đó là DIEA (0,54 mL, 3,06mmol). Lọ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h. Dung dịch màu cam trong suốt thu được được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn màu vàng được loại bỏ bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp toluen/EtOH theo tỷ lệ 1:1. Chất kết tủa được tạo thành trong phần dịch lọc. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng hỗn hợp toluen/EtOH lạnh theo tỷ lệ 1:1, làm khô trong không khí, và làm khô trong chân không để thu được 6-(3-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,0357 g, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 225,1 $(M+H)^+$ và 227,1 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (br. s., 1H), 8,31 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,87 (ddd, *J*=8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,36 (td, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (br. s, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -117,48.

Hợp chất trung gian 4

Điều chế 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol, hyđrobromua



4A. Điều chế 4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-metoxypyrimiđin

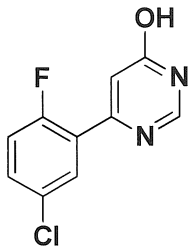
Bình cầu chứa axit 4-clo-6-metoxypyrimiđin (1,0 g, 6,92mmol), (3-clo-2,6-điflophenyl)boric (1,996 g, 10,38mmol), và chất tiền xúc tác XPhos thế hệ thứ hai (0,272 g, 0,346mmol) được sục Ar trong thời gian vài phút, sau đó được loại khí THF (13,84 mL) và được loại khí 0,5 M K_3PO_4 (27,7 mL, 13,84mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng vẫn đục màu hồng thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được cặn màu da cam-nâu có khối lượng 1,5 g. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,242 g, hiệu suất 13,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 257,0 $(M+H)^+$ và 259,0 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,17 (td, *J*=9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 4,07 (s, 3H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -115,84 (d, *J*=4,3 Hz), -116,49 (d, *J*=5,7 Hz).

4B. Điều chế 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,240 g, 0,935mmol) trong AcOH (9,35 mL) và dung dịch nước HBr 48% (5,29 mL, 46,8mmol) được làm ấm đến 85 °C. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nó được cô để thu được chất rắn màu vàng. Et_2O (10 mL) được bổ sung vào, làm tạo ra huyền phù. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng Et_2O, làm khô trong không khí, và sau đó làm khô trong chân không để thu được 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,258 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 243,0 $(M+H)^+$ và 245,0 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,77 (td, *J*=8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,32 (td, *J*=9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=0,6 Hz, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -113,79 (d, *J*=4,3 Hz), -113,88 (d, *J*=5,7 Hz).

Hợp chất trung gian 5

Điều chế 6-(5-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol



5A. Điều chế 4-(5-clo-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin

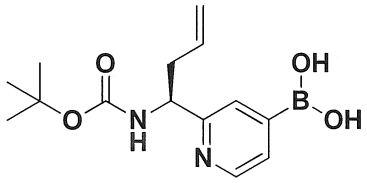
Lọ vi sóng chứa axit 4-clo-6-metoxypyrimiđin (0,290 g, 2,007mmol), (5-clo-2-flophenyl)boric (0,35 g, 2,007mmol) và Na_2CO_3 (0,213 g, 2,007mmol) trong DME (10 mL), EtOH (1,250 mL) và nước (1,250 mL) được sục N_2 trong thời gian vài phút. Sau đó, sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,082 g, 0,100mmol) được bổ sung vào và lọ này được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong 1 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và, sau đó được cô để thu được cặn màu da cam-nâu. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(5-clo-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (400 mg, hiệu suất 84%) dưới dạng các tinh thể màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 239,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,16 (dd, *J*=6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J*=8,8, 4,2, 2,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (dd, *J*=10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

5B. Điều chế 6-(5-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(5-clo-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (300 mg, 1,257mmol) trong AcOH (12,57 mL) và dung dịch nước HBr 48% (7 mL, 61,9mmol) được làm ấm đến nhiệt độ 85°C. Sau 0,5 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong môi trường có độ chân không cao đến khô. Cặn được bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa một cách cẩn thận để thu được huyền phù. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, lượng nhỏ axeton và được làm khô trong không khí để thu được 6-(5-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (140 mg, hiệu suất 36,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 225,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (br. s., 1H), 8,33 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J*=6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J*=6,6, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*=11,1, 8,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6

Điều chế axit (*S*)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl) boric



6A. Điều chế 4-clo-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]etenyl]pyriđin

Dung dịch chứa *S*-(-)-*t*-butyl-sulfinamit (0,856 g, 7,06mmol) trong DCM (14,1 mL) được bổ sung lần lượt $CuSO_4$ (2,481 g, 15,54mmol) và 4-clopicolinalđehyt (1,0 g, 7,06mmol). Huyền phù màu trắng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, huyền phù màu nâu này được lọc qua XELIT®, rửa giải bằng DCM, để thu được phần dịch lọc màu nâu trong suốt. Cô phần dịch lọc này, thu được dầu màu nâu có khối lượng 1,85g. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 1,31 g 4-clo-2-[(E)-2-[(S)-2-metylpropan-2-sulfinyl]etenyl]pyriđin dưới dạng dầu màu vàng trong suốt. MS(ESI) *m/z*: 245,0 $(M+H)^+$.

6B. Điều chế (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Hỗn hợp đã được làm lạnh (0 - 5 °C) chứa $InCl_3$ (13,56 g, 61,3mmol) trong THF (170 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch alylmagie bromua 1M trong Et_2O (62 mL, 61,3mmol) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa clo-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]etenyl]pyriđin (10 g, 40,9mmol) trong EtOH (170 mL) được bổ sung vào. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không ở nhiệt độ 50-55 °C. Nguyên liệu thô được phân bố giữa EtOAc (200 mL) và nước (50 mL) và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (13,5 g, 106%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 287,2 $(M+H)^+$.

6C. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl 1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enylcarbamat

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (75 g, 261mmol) được hòa tan trong dung dịch MeOH (1500 mL). Dung dịch nước HCl 6 N (750 mL, 4,5 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h và, sau đó được cô. Cặn được pha loãng bằng nước (2 L), được rửa bằng EtOAc (500 mL). Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và, sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 1 L). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1 L) và nước muối (1 L), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không ở nhiệt độ 50-55 °C để thu được sản phẩm thô (43 g, 90%). MS(ESI) *m/z*: 183,2 $(M+H)^+$. Sản phẩm thô này (42 g, 230mmol) được hòa tan trong DCM (420 mL) và Et_3N (32,1 mL, 230mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là từng giọt dung dịch Boc_2O bổ sung (53,4 mL, 230mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (1 L), được rửa bằng nước (500 mL) và nước muối (500 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký trên silicagel để thu được (*S*)-*tert*-butyl 1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enylcarbamat (61 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 283,2 $(M+H)^+$.

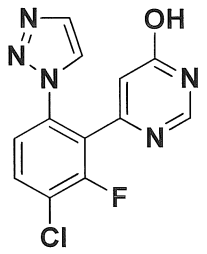
6D. Điều chế axit (*S*)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric trifloaxetat

Dung dịch chứa 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborinan) (1,198 g, 5,30mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enylcarbamat (1,0 g, 3,54mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, trong DMSO (10 mL) được bổ sung KOAc (1,041 g, 10,61mmol) và $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 sản phẩm cộng (0,289 g, 0,354mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy trong thời gian 12 h ở nhiệt độ 85 °C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được trifloaxetat của axit (*S*)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric (1,1 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 293,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 5,8, 0,6 Hz, 1H), 5,79

(ddt, J = 17,1, 10,2, 7,1 Hz, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 1,40 (br. s., 9H)ppm.

Hợp chất trung gian 7

Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol



7A. Điều chế *N*-(4-clo-3-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

Huyền phù đã được làm lạnh (-10 °C) chứa 4-clo-3-floanilin (10,67 g, 73,3mmol) và Na_2CO_3 (13,21 g, 125mmol) trong Et_2O (300 mL) được bổ sung từng giọt TFAA (12,23 mL, 88mmol). Hỗn hợp này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng hexan (300 mL) và được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước đá, dung dịch nước $NaHCO_3$ 10%, và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được *N*-(4-clo-3-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (17 g, hiệu suất96%), dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 242,1 $(M+H)^+$.

7B. Điều chế axit (3-clo-2-flo-6-(2,2,2-trifloaxetamiđo)phenyl)boric

Dung dịch trong suốt, không màu đã được làm lạnh (-78 °C) chứa *N*-(4-clo-3-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,500 g, 2,070mmol) trong THF (8,28 mL) được bổ sung từng giọt 2,5 M nBuLi trong hexan (1,74 mL, 4,35mmol) trong thời gian 15 phút trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới -65 °C. Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên đến -50 °C trong thời gian 1 h. Sau đó, phản ứng này được làm nguội đến -78 °C và B(O-*i*-Pr)$_3$ (1,051 mL, 4,55mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 30 phút và sau đó bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến -5 °C và, sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch HCl 1,0 M (5 mL), sau đó là bằng cách bổ sung nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng màu vàng vẩn đục

thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu da cam nhạt. Chất rắn này được phân bố giữa THF (10 mL) và 0,5 M HCl (20 mL) và được khuấy mạnh trong 4 h. Sau đó, các lớp này được tách ra và lớp nước không màu trong suốt được cô để thu được axit (3-clo-2-flo-6-(2,2,2-trifloaxetamiđo)phenyl)boric (0,1599 g, hiệu suất 34,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 189,9 $[M+H]^+$.

7C. Điều chế 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin

4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 3 bằng cách sử dụng axit (3-clo-2-flo-6-(2,2,2-trifloaxetamiđo)phenyl)boric. MS(ESI) *m/z*: 253,9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=8,8, 8,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*=3,0, 1,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,9, 1,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -119,92 (s, 1F).

7D. Điều chế 4-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin trifloaxetat

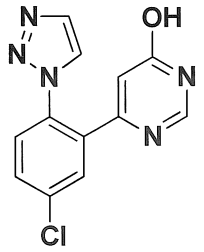
Trong lọ vi sóng, 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,045 g, 0,177mmol) trong CH_3CN (1,8 mL), được làm lạnh đến 0 °C, được bổ sung isoamylnitrit (0,036 mL, 0,266mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,035 mL, 0,266mmol). Hiện tượng thoát khí được quan sát. Sau 5 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, trimetylsilylaxetylen (0,076 mL, 0,532mmol) được bổ sung vào. Màng ngăn này được thay bằng nắp lọ vi sóng và được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong tổng thời gian 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến gần khô và, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được 4-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (27 mg, 0,088mmol) dưới dạng thuỷ tinh trong suốt. MS(ESI) *m/z*: 306,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,38 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -76,02 (s), -112,27 (s).

7E. Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol

6-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol được điều chế theo các phương pháp như đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 5 để tổng hợp 6-(5-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol, bằng cách thay 4-(5-clo-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin bằng 4-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin. MS(ESI) *m/z*: 292,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,80 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8

Điều chế 6-(5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol



8A. Điều chế 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin

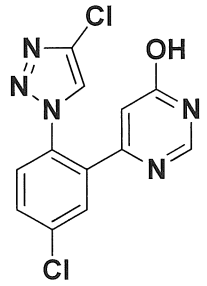
4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin được tổng hợp theo phương pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 5, bằng cách thay (5-clo-2-flophenyl)boric axit bằng 4-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin. MS(ESI) *m/z*: 236,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

8B. Điều chế 6-(5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol

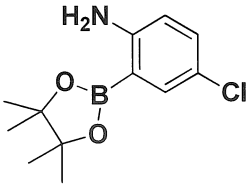
6-(5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả để tổng hợp 6-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol, bằng cách thay 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin bằng 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin. MS(ESI) *m/z*: 274,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 6,39 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 9

Điều chế 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol

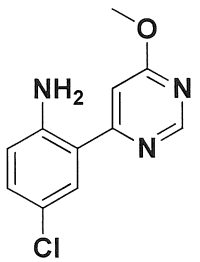


9A. Điều chế 4-clo-2-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin



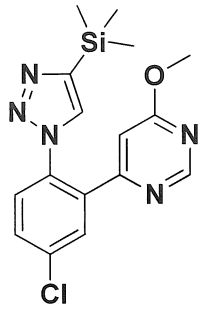
Lọ vi sóng dung tích 20 mL được bổ sung 2-brom-4-cloanilin (3 g, 14,53mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,3,2-đioxaborolan (5,53 g, 21,80mmol), KOAc (3,66 g, 37,3mmol), sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,32 g, 0,44mmol) và DMSO (9 mL). Huyền phù thu được được sục N_2, được đậy nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 22 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào để hoà tan muối này, sau đó Hỗn hợp phản ứng này được lọc. Chất rắn còn lại được tạo huyền phù trong DCM và chất rắn không tan được lọc. Phần dịch lọc được cô và, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-clo-2-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (3,15 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*:172,3 $(M-C_6H_{10}+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,72 (br. s., 2H), 1,34 (s, 12H).

9B. Điều chế 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin



A Bình cầu đáy tròn chứa 4-clo-6-metoxypyrimiđin (3,13 g, 21,62mmol), 4-clo-2-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (7,31 g, 21,62mmol), Na_2CO_3 (2,29 g, 21,62mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) và nước (10,81 ml) được trang bị thiết bị ngưng tụ. Hỗn hợp này được sục Ar trong thời gian vài phút, sau đó sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (1,77 g, 2,16mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (2,86 g, hiệu suất 56,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 236,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,89 (br. s., 2H), 4,03 (s, 3H).

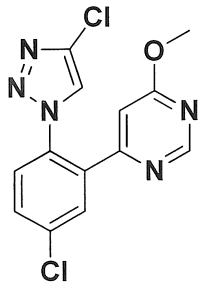
9C. Điều chế 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (1,5 g, 6,36mmol) trong ACN (90 ml) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung 3-metylbutyl nitrit (1,28 ml, 9,55mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (1,26 ml, 9,55mmol). Hiện tượng thoát khí được quan sát. Sau 10 phút, bể nước đá được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, etynyltrimetylsilan (2,72 ml, 19,09mmol) và Cu_2O (0,09 g, 0,64mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố trong EtOAc và dung dịch NH_4Cl bão hòa, và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (2,13 g, 5,92mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 360,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR

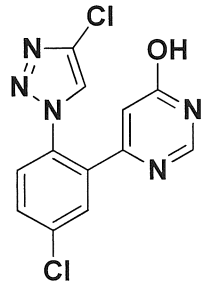
(400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,32 - 0,28 (m, 9H).

9D. Điều chế 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch chứa 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-metoxypyrimiđin (1,56 g, 4,33mmol) trong ACN (28,9 ml) được bổ sung NCS (2,03 g, 15,17mmol) và silicagel (6,51 g, 108mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong 1 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc để loại bỏ silicagel và silicagel thu được được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước (2x), nước muối và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin (0,90 g, hiệu suất 64,5%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 322,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

9E. Điều chế 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol

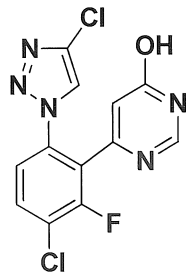


Dung dịch chứa 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin (900 mg, 2,79mmol) trong AcOH (6 ml) được bổ sung dung dịch nước HBr 48% (3 ml, 26,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và, sau đó được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp này được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô, và sau đó cặn được tinh chế bằng sắc ký

pha thường để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tạo huyền phù trong Et_2O, được lọc và được rửa bằng Et_2O để thu được 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol (610 mg, hiệu suất 70,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 308,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 10

Điều chế 6-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl) pyrimiđin-4-ol



10A. Điều chế N-(4-clo-3-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

Huyền phù chứa 4-clo-3-floanilin (10,67 g, 73,3mmol) và Na_2CO_3 (24,5 g, 125mmol) trong Et_2O (300 mL) ở nhiệt độ -10 °C trong môi trường N_2 được bổ sung từng giọt TFAA (12,23 mL, 88mmol). Hỗn hợp này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng hexan (300 mL) và được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước đá, dung dịch nước $NaHCO_3$ 10%, và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, và được cô. Chất rắn màu vàng nhạt thu được là N-(4-clo-3-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (17 g, hiệu suất96%). MS(ESI) *m/z*: 242,1 $(M+H)^+$.

10B. Điều chế axit (6-amino-3-clo-2-flophenyl)boric

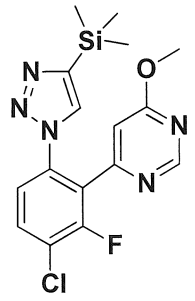
Dung dịch không màu trong suốt đã được làm lạnh (-78 °C) chứa N-(4-clo-3-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (5 g, 20,70mmol) trong THF (69,0 ml) được bổ sung từng giọt 2,5 M BuLi trong hexan (16,56 ml, 41,4mmol) trong thời gian 15 phút, trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới -60 °C. Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 10 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên đến -50 °C trong thời gian 1 h. Dung dịch màu nâu trong suốt thu được được làm lạnh đến -78 °C và sau đó $B(O\text{-}iPr)_3$ (10,51 ml, 45,5mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn

hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 10 phút, và sau đó bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Huyền phù màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó được làm lạnh trong bể nước đá và được dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (40 ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 40 °C trong thời gian 1 h và, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được axit (6-amino-3-clo-2-flophenyl)boric (3 g, hiệu suất 76,6%). MS(ESI) *m/z*: 190,1 $(M+H)^+$.

10C. Điều chế 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin

Phản ứng được tiến hành trong chai chịu áp dung tích 350ml. Dung dịch chứa axit 4-clo-6-metoxypyrimiđin (1,784 g, 12,34mmol), (6-amino-3-clo-2-flophenyl)boric (3,3 g, 12,34mmol) trong toluen (25 ml) và EtOH (25 ml) được sục N_2 trong thời gian vài phút. DIEA (4,31 ml, 24,68mmol), tiếp đó là $Pd(Ph_3P)_4$ (1,426 g, 1,234mmol) được bổ sung vào. Bình cầu này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 2 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (2 g, hiệu suất 45,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 254,0 $(M+H)^+$.

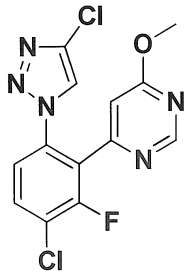
10D. Điều chế 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (2,1 g, 8,28mmol) trong ACN (118 ml) được bổ sung isoamylnitrit (1,67 ml, 12,42mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (1,63 ml, 12,42mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để

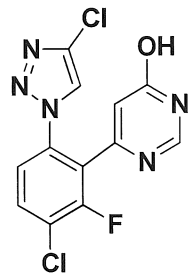
ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, etynyltrimetylsilan (3,54 ml, 24,84mmol) và Cu_2O (0,118 g, 0,83mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Sau đó, phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (2,71 g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 378,1 $(M+H)^+$.

10E. Điều chế 4-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin



Trong Bình cầu đáy tròn được trang bị thanh khuấy và thiết bị ngưng tụ được bổ sung 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (2,71 g, 7,17mmol), NCS (3,35 g, 25,1mmol), và silicagel (10,77 g, 179mmol), tiếp đó là ACN (47,8 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong 1 h, và, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và phần dịch lọc được cô. Cặn được tái hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (1,05 g, hiệu suất 43,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 340,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

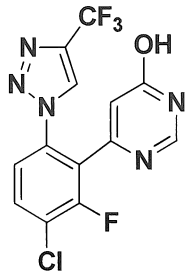
10F. Điều chế 6-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl) pyrimiđin-4-ol.



Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (1,05 g, 3,09mmol) trong HOAc (15,43 ml) và dung dịch nước HBr 48% (17,46 ml, 154mmol) được làm ấm đến 65 °C trong thời gian 3 h, và, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Gôm màu vàng này được tạo huyền phù trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2x), nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn được bổ sung Et_2O (10 ml), và huyền phù thu được được tác động âm thanh, sau đó được lọc. Chất rắn này được rửa bằng Et_2O (2 ml), làm khô trong không khí với việc hút để thu được 6-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,79 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 326,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 11

Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol



11A. Điều chế 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin

dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,2 g, 0,79mmol) trong ACN (11,26 ml) được bổ sung isoamylnitrit (0,16 mL, 1,18mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,16 mL, 1,18mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, Cu_2O (0,011 g, 0,079mmol) được bổ sung vào. Khí 3,3,3-Trifloprop-1-yne (0,5 mL, 0,79mmol) được sục vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng này được đậy lại và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-2-flo-

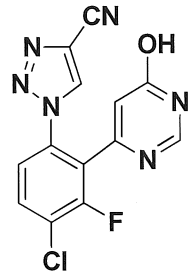
6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,24 g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 374,3 $(M+H)^+$.

11B. Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,1 g, 0,268mmol) trong HOAc (1,34 ml) và dung dịch nước HBr 48% (1,51 ml, 13,38mmol) được làm ấm đến 65 °C trong thời gian 3 h, và, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Gôm màu vàng này được tạo huyền phù bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2x), nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn được bổ sung Et_2O (3 ml) và huyền phù thu được được tác động âm thanh, sau đó được lọc. Chất rắn này được rửa bằng Et_2O (2 ml), làm khô trong không khí với việc hút để thu được 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,07 g, hiệu suất 72,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 360,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 12

Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril



12A. Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (1 g, 3,94mmol) trong ACN (56,3 ml) được bổ sung isoamylnitrit (0,79 ml, 5,91mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,79 ml, 5,91mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để

ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Tiếp theo, propiolamit (0,817 g, 11,83mmol) và Cu_2O (0,056 g, 0,394mmol) được bổ sung vào. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng vẩn đục màu vàng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được chất rắn màu vàng. DCM (10 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được tác động âm thanh. Huyền phù được lọc và chất rắn được làm khô trong không khí. Chất rắn màu vàng thu được dưới dạng 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1,003 g, hiệu suất 73,0%). MS(ESI) *m/z*: 349,0 $(M+H)^+$.

12B. Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril

Huyền phù chứa 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1,003 g, 2,88mmol) trong EtOAc (13 ml) được bổ sung TEA (1,20 ml, 8,63mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt T3P® (50% trong EtOAc) (5,14 ml, 8,63mmol). Hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút và sau đó nó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được chất rắn màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (0,815 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 331,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*=1,9, 1,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

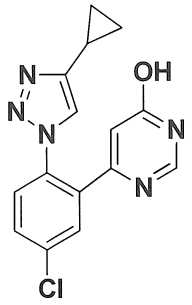
12C. Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril

Huyền phù chứa 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (0,81 g, 2,449mmol) trong ACN (16,33 ml) được bổ sung TMSI (2,00 ml, 14,70mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch trong suốt này được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10% và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước

muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được cặn. Cặn này được tạo huyền phù trong DCM (20 ml), được lọc, và chất rắn được rửa bằng DCM, và được làm khô trong không khí để thu được 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (0,73 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 317,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -114,93 (s, 1F).

Hợp chất trung gian 13

Điều chế 6-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol hyđrobromua



13A. Điều chế 4-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,100 g, 0,42mmol) trong ACN (6,06 ml) được bổ sung isoamylnitrit (0,086 ml, 0,64mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,084 ml, 0,64mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Tiếp theo, etynylxyclopropan (0,120 g, 1,27mmol) và Cu_2O (6,07 mg, 0,042mmol) được bổ sung vào. Bình cầu này được trang bị thiết bị ngưng tụ hồi lưu và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50 °C trong 1 h, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, sau đó là sắc ký pha ngược, thu được 4-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,024 g, hiệu suất 17,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

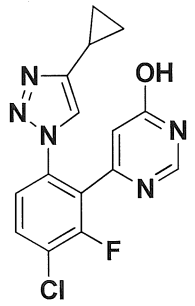
MS(ESI) *m/z*: 328,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,35 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,96 (tt, *J*=8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 2H).

13B. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol hyđrobromua.

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,024 g, 0,073mmol) trong HOAc (0,73 ml) và dung dịch nước HBr 48% (0,41 ml, 3,66mmol) được làm ấm đến 65 °C trong thời gian 3 h, và, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Gôm màu vàng này được tạo huyền phù trong EtOAc và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn được bổ sung Et_2O (3 ml), được siêu âm, và được lọc. Chất rắn này được rửa bằng Et_2O (2 ml), làm khô trong không khí với việc hút để thu được 6-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol hyđrobromua (0,03 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 314,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,91 - 0,84 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 14

Điều chế 6-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol



14A. Điều chế 4-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,100 g, 0,39mmol) trong ACN (5,6 ml) được bổ sung

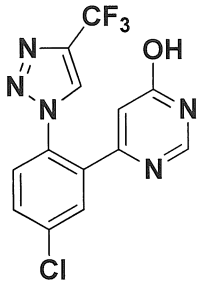
isoamylnitrit (0,079 ml, 0,59mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,078 ml, 0,59mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, etynylxyclopropan (0,112 g, 1,18mmol) và Cu_2O (5,64 mg, 0,039mmol) được bổ sung vào. Bình cầu này được trang bị thiết bị ngưng tụ hồi lưu và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50 °C trong 1 h, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,05 g, hiệu suất 36,7%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 346,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,76 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,90 (tt, *J*=8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).

14B. Điều chế 6-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl) pyrimiđin-4-ol

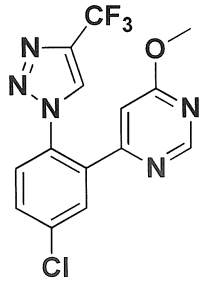
Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,05 g, 0,145mmol) trong HOAc (1,45 ml) và dung dịch nước HBr 48% (0,82 ml, 7,23mmol) được làm ấm đến 65 °C trong thời gian 3 h, và sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được 6-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,04 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 332,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,50 - 6,47 (m, 1H), 1,97 (tt, *J*=8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,01 - 0,95 (m, 2H), 0,81 - 0,75 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -115,39 (s).

Hợp chất trung gian 15

Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol

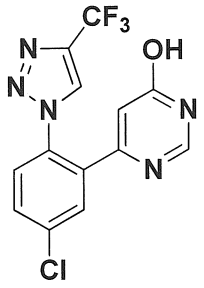


15A. Điều chế 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (1,0 g, 4,24mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9B, trong ACN (60,6 ml) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung 3-metylbutyl nitrit (0,86 ml, 6,36mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,84 ml, 6,36mmol). Hiện tượng thoát khí được quan sát. Sau 10 phút, bể nước đá được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, Cu_2O (61 mg, 0,42mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là sục chậm khí 3,3,3-trifloprop-1-yne trong thời gian 5 phút. Sau khi thêm 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và dung dịch NH_4Cl bão hòa và sau đó các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (1,46 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 356,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -61,10 (s).

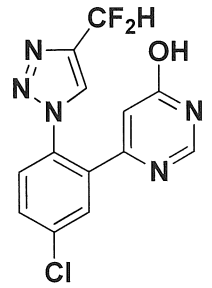
15B. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol



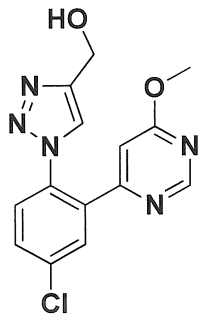
Dung dịch chứa 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (1,46 g, 4,10mmol) trong AcOH (10ml) được bổ sung dung dịch nước HBr 48% (5 ml, 44,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và, sau đó được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được cô trong chân không đến khi một số chất rắn bắt đầu tạo thành. Huyền phù thu được được nghiền thành bột với Et_2O. Chất rắn này được lọc và được rửa bằng Et_2O để thu được 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (1 g, hiệu suất 71,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 342,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 6,45 (d, *J*=0,9 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62,61 (s).

Hợp chất trung gian 16

Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol

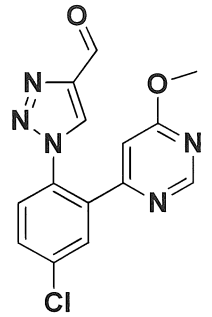


16A. Điều chế {1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metanol



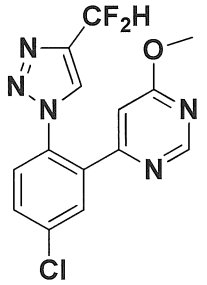
{1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metanol (0,44 g, hiệu suất 52,5%) được điều chế theo theo phương pháp giống như được mô tả để điều chế 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin, như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9C, bằng cách thay etynyltrimetylsilan bằng rượu propargylic (0,38 ml, 6,36mmol). MS(ESI) *m/z*: 318,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,42 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).

16B. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbalđehyt



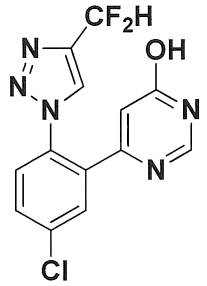
Dung dịch chứa {1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metanol (95 mg, 0,3mmol) trong DMSO (1 mL) được bổ sung IBX (92 mg, 0,33mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 h. Nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 1-[4-clo-2-(6-metoxy pyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbalđehyt (82 mg, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 316,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,16 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

16C. Điều chế 4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch chứa 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbalđehyt (427 mg, 1,35mmol) trong DCM (30 ml) được bổ sung DAST (0,54 ml, 4,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (441 mg, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 338,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 6,89 (t, *J*=54,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -112,40 (s).

16D. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol

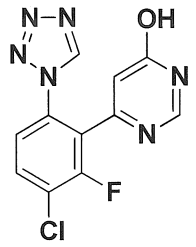


6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (370 mg, hiệu suất 88%) được điều chế theo theo phương pháp giống như được mô tả để điều chế 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol, như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9E, bằng cách thay 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin bằng 4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (441 mg, 1,31mmol). MS(ESI) *m/z*: 324,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=2,2 Hz,

1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,92 (t, *J*=54,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J*=0,7 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -112,69 (s).

Hợp chất trung gian 17

Điều chế 6-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol



17A. Điều chế 4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin

4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (300 mg, 1,183mmol) được hòa tan trong AcOH (3 mL) được bổ sung trimetoxymetan (377 mg, 3,55mmol), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, NaN_3 (231 mg, 3,55mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước và chất kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp này được lọc để thu gom cặn rắn, và phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được chất rắn thô, sau đó chất này được kết hợp với cặn rắn ban đầu thu được. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (367 mg, hiệu suất 100%). MS(ESI) *m/z*: 307,08 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J*=8,7, 7,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*=1,9, 1,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

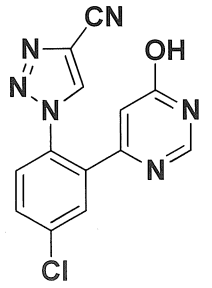
17B. Điều chế 6-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol

Dung dịch chứa 4-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (50 mg, 0,163mmol), NaI (244 mg, 1,630mmol) được hòa tan trong ACN (1,6 ml) được bổ sung TMSCl (0,2 ml, 1,630mmol). Thu được hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 h. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung XELIT®, huyền phù đặc này được lọc và các chất hữu cơ thu được được cô để thu được chất rắn thô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, tiếp đó là nghiền thành bột với Et_2O, thu được 6-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (46 mg, hiệu suất 96%)

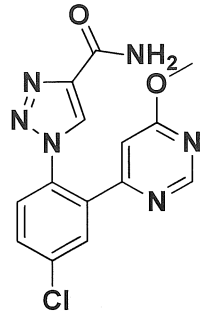
dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 293,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 18

Điều chế 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril

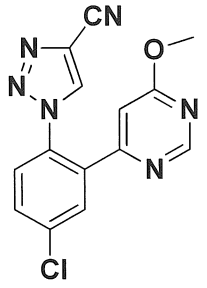


18A. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



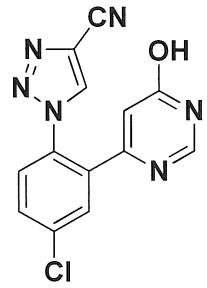
1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (300 mg, hiệu suất 80%) được điều chế theo theo phương pháp giống như được mô tả để điều chế 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-metoxypyrimiđin, như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9C, bằng cách thay etynyltrimetylsilan bằng prop-2-ynamit (176 mg, 2,55mmol). MS(ESI) *m/z*: 331,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,05 (br. s., 1H), 6,53 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,66 (br. s., 1H), 3,97 (s, 3H).

18B. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Huyền phù chứa 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (91 mg, 0,28mmol) và TEA (115 µl, 0,83mmol) trong EtOAc (6,88 ml) được bổ sung T3P® (50% trong EtOAc) (0,49 ml, 0,83mmol) từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h. Bổ sung TEA (115 µl, 0,83mmol) và T3P® (50% trong EtOAc) (0,49 ml, 0,83mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian thêm 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (91 mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 313,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

18C. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril

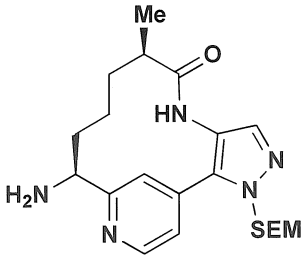


Huyền phù chứa 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (91 mg, 0,29mmol) trong ACN (3 mL) được bổ sung TMSI (0,2 mL, 1,47mmol) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 15 h. Phản ứng được rót vào dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10% và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối. Khi để yên, chất rắn được kết tủa ra khỏi lớp hữu cơ. Chất rắn này

được lọc và được rửa bằng EtOAc và được làm khô trong không khí để thu được 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (60 mg, hiệu suất 69,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 299,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 19

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



19A. Điều chế 4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol

Dung dịch chứa 4-nitro-1*H*-pyrazol (5,0 g, 44,2mmol) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung N-xyclohexyl-N-metylxyclohexanamin (0,948 mL, 4,43mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt SEM-Cl (12,55 mL, 70,7mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu trong (2,4 g, hiệu suất 21%). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 2H), 0,05 - 0,03 (m, 9H).

19B. Điều chế (*S*)-benzyl (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Lọ chịu áp đã được sục N_2 được bổ sung (*S*)-benzyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, (1,9 g, 6,00mmol), 4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 41A, (1,6 g, 6,60mmol), đi(ađamant-1-yl)(butyl)phosphin (0,323 g, 0,90mmol), PvOH (0,209 mL, 1,80mmol) và K_2CO_3 (2,48 g, 17,9mmol). Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung N,N-

đimetylaxetamit (45 mL) và lọ này được sục N_2 trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,135 g, 0,600mmol). Hỗn hợp phản ứng này lại được sục N_2. Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa 10% nước LiCl (15 mL) và EtOAc (30 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL) và được làm khô trên $MgSO_4$. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-benzyl (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,92 g, hiệu suất 58%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 524,2 $(M+H)^+$.

19C. Điều chế (*S*)-benzyl(1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-benzyl (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,92 g, 3,68mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 41B, trong MeOH (20 mL) và AcOH (2 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 40 °C. Sau đó, dung dịch trong suốt này được bổ sung từ từ Zn (0,481 g, 7,35mmol, trong 3 phần (50:25:25%)) và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được kiểm tra bằng LCMS và khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được bổ sung 2,0 g K_2CO_3 (1 g cho 1 mL AcOH) và 2 mL nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 phút, sau đó được lọc trên đệm XELIT® và được cô để thu được sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô này được phân bố giữa EtOAc (30 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL) dung dịch. Các lớp hữu cơ được tách ra và được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-benzyl (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,15 g, hiệu suất 63%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 494,4 $(M+H)^+$.

19D. Điều chế benzyl ((*S*)-1-(4-(4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch (*S*)-benzyl (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-

yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,15 g, 2,33mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 41C, và EtOAc (15 mL). Dung dịch này được làm lạnh đến -10 °C và axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic, như được điều chế trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, (350 mg, 3,49mmol), pyriđin (0,564 mL, 6,99mmol) và T3P® (2,77 mL, 4,66mmol) được bổ sung vào. Bể làm lạnh này được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 20 h. Nước (20 mL) và EtOAc (20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (20 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc, thu được benzyl ((*S*)-1-(4-(4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,12 g, hiệu suất 79%). MS(ESI) *m/z*: 576,4 $[M+H]^+$.

19E. Điều chế benzyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

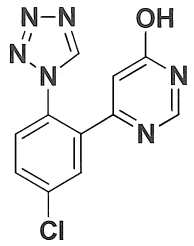
Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa benzyl ((*S*)-1-(4-(4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,12 g, 1,945mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 41D, trong DCE (18 mL). Dung dịch này được sục Ar trong 15 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (662 mg, 0,778mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C bằng vi sóng trong thời gian 30 phút. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được benzyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (477 mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 548,3 $[M+H]^+$.

19F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Pd/C (0,93 g, 0,871mmol) được bổ sung vào bình cầu hyđro hoá Parr dung tích 250 mL chứa dung dịch chứa benzyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (477 mg, 0,871mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 41E, trong EtOH (20 mL). Bình cầu này được sục N_2 và được tạo áp bằng H_2đến 55 psi và được khuấy trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm XELIT® và được cô để thu được (9R,13S)-13-amino-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (245 mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 416,4 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 20

Điều chế 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol



20A. Điều chế 4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin

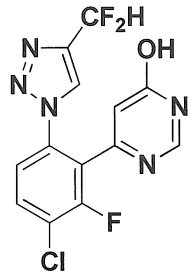
Dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,507 g, 2,151mmol) được hòa tan trong AcOH (5,4 ml) được bổ sung trimetoxymetan (0,685 g, 6,45mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau thơi gian đó, NaN_3 (0,420 g, 6,45mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Nước được bổ sung vào làm tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được chất rắn thô. Cặn rắn kết hợp được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-(5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,59 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 289,08 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

20B. Điều chế 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol

Dung dịch chứa 4-(5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,59 g, 2,044mmol), NaI (3,06 g, 20,44mmol) trong ACN (20,44 ml) được bổ sung TMSCl (2,6 ml, 20,44mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. XELIT® được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, huyền phù đặc này được lọc, và cô để thu được hỗn hợp chất rắn thô. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sau đó được tái kết tinh từ EtOAc để thu được 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (370 mg, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 275,08 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (br. s., 1H), 9,72 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=0,7 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 21

Điều chế 6-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol



21A. Điều chế (1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (1,058 g, 4,17mmol) trong ACN (59,6 ml) được bổ sung isoamylnitrit (0,84 ml, 6,26mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,82 ml, 6,26mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Rượu propargylic (0,75 ml, 12,51mmol) và Cu_2O (0,060 g, 0,42mmol) được bổ sung vào. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được (1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (0,8 g, hiệu suất 57,1%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 336,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62

(m, 2H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,18 (t, *J*=6,1 Hz, 1H).

21B. Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbalđehyt

Dung dịch chứa (1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (0,8 g, 2,38mmol) trong DMSO (9,53 ml) được bổ sung IBX (0,734 g, 2,62mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 h, nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbalđehyt (0,64 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 334,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J*=1,8, 1,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

21C. Điều chế 4-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin

Dung dịch chứa 1-(4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbalđehyt (0,3 g, 0,9mmol) trong DCM (24 ml) được bổ sung DAST (0,54 ml, 4,09mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 h. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,256 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 356,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,69 (m, 2H), 4,00 (s, 3H).

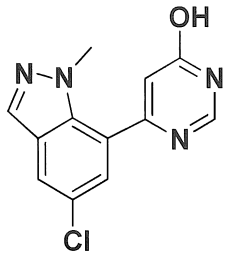
21D. Điều chế 6-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,256 g, 0,72mmol) trong HOAc (3,6 ml)

và dung dịch nước HBr 48% (4,07 ml, 36,0mmol) được làm ấm đến 65 °C trong thời gian 3 h, và sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Gôm màu vàng này được tạo huyền phù trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2x), nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn này được tạo huyền phù trong Et_2O (3 ml), được siêu âm, và được lọc. Chất rắn này được rửa bằng Et_2O (2 ml), làm khô trong không khí với việc hút để thu được 6-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,23 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 342,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,56 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,58 (t, *J*=1,2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -114,68 (s), -115,20 (s).

Hợp chất trung gian 22

Điều chế 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol



22A. Điều chế 7-brom-5-clo-1-metyl-1H-inđazol

Dung dịch chứa 7-brom-5-clo-1H-inđazol (5,0 g, 21,60mmol) và K_2CO_3 (14,93 g, 108mmol) trong DMSO (24,91 ml) được bổ sung CH_3I (1,62 ml, 25,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và chất rắn thu được được lọc qua phễu Buchner, được rửa bằng nước, và làm khô trong chân không. Các chất đồng phân vùng được tách bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc với chất đồng phân thứ nhất được rửa giải ra khỏi cột là 7-brom-5-clo-1-metyl-1H-inđazol (2,83 g, 53,4%) như xác nhận được bằng ^1H NMR và NOE âm. MS(ESI) *m/z*: 245 $(M+H)^+$ và 247 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,88 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H).

22B. Điều chế 5-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol

Dung dịch đã khuấy chứa 7-brom-5-clo-1-metyl-1H-inđazol (1,0 g, 4,07mmol) trong đioxan (20,37 ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,190 g, 4,68mmol) và KOAc (1,839 g, 18,74mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar (3x). Phức chất $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (0,266 g, 0,326mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này lại được sục Ar, và được gia nhiệt đến 90 °C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (3x), được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc để thu được 5-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol (0,47 g, hiệu suất 39,4%) dưới dạng dầu hóa rắn chậm khi để yên. MS(ESI) *m/z*: 293,0 $(M+H)^+$ và 295,0 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).

22C. Điều chế 5-clo-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1-metyl-1H-inđazol

Lọ vi sóng lớn được bổ sung 4-clo-6-metoxypyrimiđin (0,201 g, 1,391mmol), 5-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol (0,407 g, 1,391mmol), và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,70 ml, 1,391mmol) trong DME (5,56 ml)/EtOH (0,696 ml). Hỗn hợp này được sục Ar trong thời gian vài phút, sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,114 g, 0,139mmol) được bổ sung vào và, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được cặn màu da cam-nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc để thu được 5-clo-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1-metyl-1H-inđazol (0,382, 100%) dưới dạng chất rắn. MS(ESI) *m/z*: 275,1 $(M+H)^+$ và 277,1 $(M+2+H)^+$.

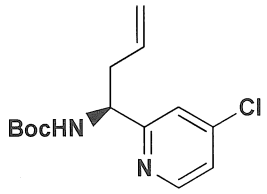
22D. Điều chế 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 5-clo-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1-metyl-1H-inđazol (0,382 g, 1,391mmol) trong AcOH (3 ml) và dung dịch nước HBr 48% (1,639 ml, 14,49mmol) được làm ấm đến 85 °C. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp

nước được chiết bằng bổ sung EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Chất rắn thu được được tạo huyền phù với Et_2O, được lọc, và làm khô trong chân không để thu được 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol (0,085 g, 23,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 261,0 $(M+H)^+$ và 263,0 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (br. s., 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 23

Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]carbamat



23A. Điều chế 4-clo-2-[(E)-2-[(*S*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]etenyl]pyriđin

Dung dịch chứa *S*-(-)-*t*-butyl-sulfinamit (0,856 g, 7,06mmol) trong DCM (14,13 mL) được bổ sung lần lượt $CuSO_4$ (2,481 g, 15,54mmol) và 4-clopicolinalđehyt (1,0 g, 7,06mmol). Huyền phù màu trắng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, huyền phù màu nâu này được lọc qua XELIT®, rửa giải bằng DCM, để thu được phần dịch lọc màu nâu trong suốt. Cô, thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu có khối lượng 1,85 g. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]carbamat (1,31 g) dưới dạng dầu màu vàng trong suốt. MS(ESI) *m/z*: 245,0 $(M+H)^+$.

23B. Điều chế (*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Hỗn hợp đã được làm lạnh (0-5 °C) chứa $InCl_3$ (13,56 g, 61,3mmol) trong THF (170 mL) được bổ sung từng giọt 1 M alylmagie bromua trong Et_2O (62 mL, 61,3mmol) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, dung dịch chứa 4-clo-2-[(E)-2-[(S)-2-metylpropan-2-sulfinyl]etenyl]pyriđin (10 g, 40,9mmol) trong EtOH (170 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau 2-3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không ở nhiệt

độ 50-55 °C. Nguyên liệu thô được phân bố giữa EtOAc (200ml) và nước (50ml) và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (100 ml), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được (*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (13,5 g, 106%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 287,2 $(M+H)^+$.

23C. Điều chế (1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-amin

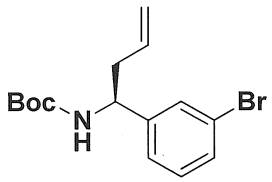
(R)-N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (75 g, 261mmol) được hòa tan trong MeOH (1500 mL). 6 N HCl (750 ml, 4,5 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 h và, sau đó được cô. Cặn được pha loãng bằng nước (2 L), được rửa bằng EtOAc (500 ml). Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa, sau đó được chiết trong EtOAc (3 x 1 L). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1 L) và nước muối (1 L), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không ở nhiệt độ 50-55 °C để thu được (1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-amin (43g, 90%). MS(ESI) *m/z*: 183,2 $(M+H)^+$.

23D. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]carbamat

(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-amin (42g, 230mmol) được hòa tan trong DCM (420 mL), Et_3N (32,1 mL, 230mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung từng giọt BOC_2O (53,4 mL, 230mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với lượng dư DCM (1 L), được rửa bằng nước (500 ml) và nước muối (500ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký trên silicagel để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]carbamat (61 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 283,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, 1H), 7,26-7,16 (dd, 2H), 5,69-5,61 (m, 1H), 5,59 (bs, 1H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,76 (bs, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 24

Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl] carbamat



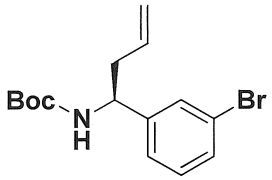
24A. Điều chế (R)-*N*-[(1E)-(3-bromphenyl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit

3-brombenzalđehyt (7,8 g, 42,2mmol) được bổ sung (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,11 g, 42,2mmol), Cs_2CO_3 (20,60 g, 63,2mmol) trong DCM (211 ml) và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 5 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước muối (50 ml) và DCM (50 ml). Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được (R)-N-[(1E)-(3-bromphenyl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (11,8 g, 97%) dưới dạng dầu màu hổ phách. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,02 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J*=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 9H). MS(ESI) *m/z*: 290 $(M+H)^+$.

24B. Điều chế (R)-*N*-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

(*R*)-N-[(1E)-(3-bromphenyl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (11,8 g, 40,9mmol) trong THF (190 ml), trong bình cầu 3 cổ, được làm lạnh đến 0 °C, được bổ sung alyl bromua (3,90 ml, 45,0mmol) và In (6,58 g, 57,3mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50 °C trong thời gian 6 h, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và phần dịch lọc được dập tắt phản ứng bằng nước (100 ml). Chất dạng gelatin trong suốt dày được tạo thành trong lớp nước. Các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (4 x 75 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được (R)-*N*-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng dầu trong (9,6 g, 71%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J*=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 4,46 (ddd, *J*=8,1, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 9H).

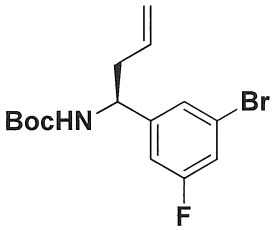
24C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]carbamat



(R)-*N*-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (9,6 g, 29,1mmol) trong MeOH (300 ml) được bổ sung dung dịch HCl đậm đặc (4 ml). Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hòa tan trong DCM (300 ml), được làm lạnh đến 0 °C, và sau đó TEA (16,20 ml, 116mmol) và Boc_2O (6,75 ml, 29,1mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung vào. Sau 18 h, Boc_2O (1 g) bổ sung được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 4 h. Phản ứng được dập tắt bằng nước (100 ml) và được chiết bằng DCM (3 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm dung môi rửa giải, thu được *tert*-butyl N-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (7,3 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 326,08 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 25

Điều chế N-[(1*S*)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl]carbamat



25A. Điều chế (*R*)-N-[(1E)-(3-brom-5-flophenyl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit

3-brom-5-flobenzalđehyt (25g, 123 mol) được hòa tan trong DCM (200 mL) được bổ sung (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (14,96 g, 123 mol) và Cs_2CO_3 (40,2 g, 123 mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu màu vàng này được tinh chế bằng cách sử dụng cột ISCO silicagel loại 120g được rửa giải bằng hexan và EtOAc để thu được (*R*)-N-[(1E)-(3-brom-5-flophenyl)metyliđen]-2-

metylpropan-2-sulfinamit (35 g, 93%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). LCMS *m/z* 306,1 (M+H).

25B. Điều chế (*R*)-N-[(1*S*)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

N-[(1E)-(3-brom-5-flophenyl)metyliđen]-2,2-đimetylpropanamit (35 g, 114 mol) được hòa tan trong THF (500 mL) trong bình cầu RB 3 cổ cỡ lớn và được sục Ar. Dung dịch này được làm lạnh đến 0 °C và bột In (18,4 g, 160 mol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung từng giọt alylbromua (15,2 g, 126 mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 2 h, sau đó bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước (2 L) và the chất dạng gelatin được lọc qua XELIT®. Phần dịch lọc được cô đến khi thu được khối dầu. Nguyên liệu thô được hoà tan trong nước (2 L) và các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (4 x 200 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu. Dầu lỏng này được tinh chế qua cột silicagel ISCO và được rửa giải bằng DCM/MeOH để thu được (*R*)-N-[(1*S*)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (34,9 g, hiệu suất 88%) dưới dạng khối chất bán rắn. LCMS *m/z* 348,2 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 5,46 - 5,42 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).

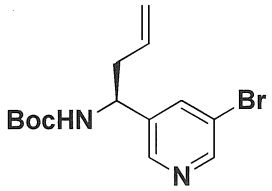
25C. Điều chế N-[(1*S*)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch đã được làm lạnh ở 0°C chứa (R)-N-[(1S)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (21,9 g, 100 mol) được hòa tan trong MeOH (100 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch HCl đậm đặc (50 mL) và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 48 h. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được khối chất rắn màu trắng. Cặn này được hoà tan trong nước (1 L) và các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu (11,5 g). Lớp nước được bazơ hóa bằng NaOH và các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu (18 g). Dầu kết hợp được hòa tan trong DCM (500 mL) và được bổ sung Boc_2O (22 g), tiếp đó là TEA (15

mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế qua cột Isco silicagel loại 330g, rửa giải bằng hexan và EtOAc để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng được nghiền thành bột với hexan và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được N-[(1*S*)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (29,5 g, hiệu suất 87%).

Hợp chất trung gian 26

Điều chế N-[(1*S*)-1-(5-brompyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl]carbamat



26A. Điều chế (*R*)-N-[(1E)-(5-clopyriđin-3-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit

5-bromnicotinalđehyt (6,6g, 35,9mmol) được hòa tan trong DCM (200 mL). Dung dịch này được bổ sung Cs_2CO_3 (11,68g, 35,9mmol) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,34 g, 35,9 mol) và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất vô cơ được lọc và phần dịch lọc được cô để thu được (*R*)-N-[(1E)-(5-clopyriđin-3-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng dầu (10,4g, hiệu suất 100%). LCMS *m/z* = 291,3.

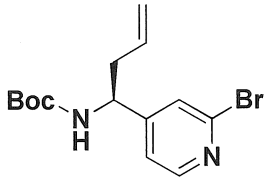
26B. Điều chế (*R*)-N-[(1S)-1-(5-clopyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Dung dịch chứa (*R*)-N-[(1E)-(5-clopyriđin-3-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (10,36 g, 35,8mmol) trong THF (150 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung bột In (5,76 g, 50,2mmol) tiếp đó là alylbromua (3,72 mL, 43,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C trong 1 h và, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này dần dần chuyển từ màu vàng nhạt sang màu vàng hơi xanh đến màu vàng màu xanh thẫm với việc tạo ra inđi kim loại dưới dạng các hạt mịn. LCMS đối với dung dịch màu đen hơi xanh lục không đồng nhất đã cho thấy pic và khối sản phẩm mong muốn. Dung dịch này được lọc qua đệm XELIT® và được rửa bằng EtOAc. Dung dịch này được cô để thu được khối chất rắn màu vàng. Các chất rắn được hòa tan trong MeOH (100 mL) và dung dịch chứa

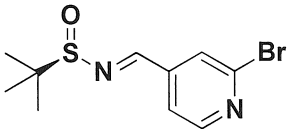
dung dịch HCl 4N trong đioxan (25 mL) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 6 h, dung dịch HCl đậm đặc (1 mL) được bổ sung vào và khuấy được tiếp tục trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF và đioxan và DCM (1:1:1, 200 mL). Dung dịch này được bổ sung TEA (20 mL), tiếp đó là Boc_2O (8,1 g, 37,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. LCMS xác nhận sự tạo thành của sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước (200 mL) và hỗn hợp này được lọc qua đệm XELIT® và được rửa bằng EtOAc (200 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu hơi đỏ. Nguyên liệu thô được tinh chế qua cột ISCO silicagel loại 80g và được rửa giải bằng hexan và EtOAc. (*R*)-N-[(1S)-1-(5-clopyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit thu được dưới dạng khối chất bán rắn màu vàng nhạt (4,3 g, hiệu suất 36,7%). LCMS *m/z* 327,1(M+H). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,59 (m, 1H), 8,51 - 8,48 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 5,76 - 5,63 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 2H), 5,00 - 4,84 (m, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 2,60 - 2,44 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 27

Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl] carbamat



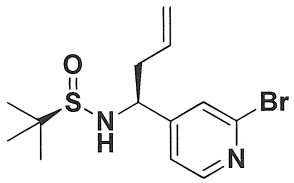
27A. Điều chế (*R*)-N-[(1E)-(2-brompyriđin-4-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit



Huyền phù đã khuấy chứa (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (13,03 g, 108mmol) và Cs_2CO_3 (52,5 g, 161mmol) trong DCM (400 ml) được bổ sung 2-brompyriđin-4-carbalđehyt (20 g, 108mmol) trong thời gian 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này khuấy trong thời gian 18,5 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được pha loãng bằng EtOAc (50 ml) và được rửa bằng nước muối (3 x 20 ml). Lớp

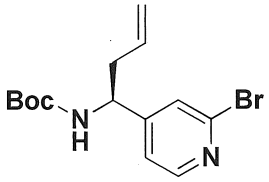
hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được (*R*)-N-[(1E)-(2-brompyriđin-4-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (27,2 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 289-291,0 $(M+H)^+$.

27B. Điều chế (*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfonamit



Dung dịch chứa (*R*)-N-[(1E)-(2-brompyriđin-4-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,73 g, 2,52mmol) và In (0,435 g, 3,79mmol) trong THF (6 ml) được bổ sung từ từ 3-bromprop-1-en (0,458 g, 3,79mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh, được lọc qua XELIT® và phần dịch lọc được cô. Cặn được bổ sung EtOAc (100 ml) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (1 L) và nhũ tương được tạo thành ngay lập tức. Huyền phù được lọc qua giấy. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được (0,62 g, 74%) of (*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfonamit dưới dạng chất lỏng màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 331-333,0 $(M+H)^+$.

27C. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]carbamat

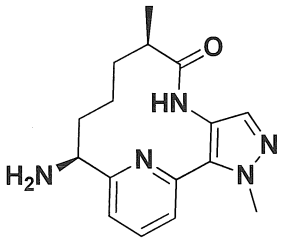


Dung dịch chứa (*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,38 g, 4,17mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung dung dịch HCl 4N trong đioxan (5,21 mL, 20,83mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1,5 h ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô. Cặn thu được được bổ sung ACN (10 ml), TEA (5,8 ml, 41,7mmol) và Boc_2O (1,818 g, 8,33mmol). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hấp thụ trong EtOAc, được rửa bằng nước,

nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl] carbamat (0,80 g, 58,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 324-326,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



28A. Điều chế (*S*)-N-[(1E)-(6-clopyriđin-2-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Dung dịch chứa (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,712 g, 14,13mmol) trong DCM (61,4 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (6,91 g, 21,19mmol) và 6-clopicolinalđehyt (2,0 g, 14,13mmol). Huyền phù màu trắng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 17 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (100 ml) và được rửa bằng nước muối (3 x 50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được (*S*)-N-[(1E)-(6-clopyriđin-2-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,58g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,79 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,9, 0,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 10H).

28B. Điều chế (S)-N-[(1S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit, và

28C. Điều chế (S)-N-[(1R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

To Hỗn hợp chứa (*S*)-N-[(1E)-(6-clopyriđin-2-yl)metyliđen]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,73 g, 7,07mmol) và In (0,92 g, 10,60mmol) trong THF (17,7 ml) được bổ sung từ từ 3-bromprop-1-en (0,92 g, 10,60mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong

phòng, được lọc qua XELIT® và phần dịch lọc được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha thường, bằng cách sử dụng hexan và EtOAc, thu được 5,6:1 of (*S*)-N-[(1*S*)-1-(6-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit:(*S*)-N-[(1*R*)-1-(6-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,42 g, 58%) dưới dạng chất bán rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 287,4 $(M+H)^+$.

28D. Điều chế (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]propan-2-sulfinamit (Chất đồng phân không đối quang A), và

28E. Điều chế (S)-2-metyl-N-[(1S)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]propan-2-sulfinamit (Chất đồng phân không đối quang B)

Lọ chịu áp đã được sục N_2 được bổ sung hỗn hợp 5,6:1 của (*S*)-N-[(1*S*)-1-(6-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit: (*S*)-N-[(1*R*)-1-(6-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,18 g, 7,60mmol), 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,966 g, 7,60mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32A, đi(ađamant-1-yl)(butyl)phosphin (0,954 g, 2,66mmol), PvOH (0,300 ml, 2,58mmol), K_2CO_3 (3,62 g, 26,2mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,341 g, 1,52mmol) và DMF (15,2 mL). Lọ này được sục Ar. Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được phân bố giữa nước và EtOAc, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x) và các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường followed a thứ hai Tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]propan-2-sulfinamit (Chất đồng phân không đối quang A) (0,275 g, 13%), MS(ESI) *m/z*: 274,4 $(M+H)^+$; và (S)-2-metyl-N-[(1S)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]propan-2-sulfinamit (Chất đồng phân không đối quang B) (1,2 g, 57%); MS(ESI) *m/z*: 274,4 $(M+H)^+$.

28F. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

(1*S*)-1-(6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-amin (Chất đồng phân không đối quang B) (1,2 g, 3,18mmol) được hòa tan trong MeOH (5 mL) và đioxan (25 ml). Dung dịch HCl 4N trong đioxan (4,8 ml, 19,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h và, sau đó được cô.

Cặn được làm bay hơi đồng thời với toluen, được hòa tan trong DCM (40 mL), và được làm lạnh đến 0 °C. TEA (4,43 mL, 31,8mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là BOC_2O (0,738 mL, 3,18mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 15 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (393 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng dầu màu da cam. MS(ESI) *m/z*: 374,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,84 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 5,77 - 5,58 (m, 1H), 5,40 (br. s., 1H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,92 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

28G. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[6-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl) pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (393 mg, 1,05mmol) trong MeOH (6,4 mL) được bổ sung AcOH (0,64 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 45 °C, sau đó bột Zn (206 mg, 3,16mmol) được bổ sung vào từng phần. Sau 1 h, Zn bổ sung (198 mg) được bổ sung vào. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được phân bố giữa DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[6-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (343 mg, hiệu suất 95%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 344,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 5,70 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 5,46 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,13 - 4,99 (m, 2H), 4,89 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 9H).

28H. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(6-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl}pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl N-[(1*S*)-1-[6-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl) pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (343 mg, 0,999mmol) trong EtOAc (3,33 ml) được bổ sung dung dịch

chứa axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic (0,150 g, 1,498mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong EtOAc (1 ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và pyriđin (0,24 ml, 3,0mmol) được bổ sung vào, sau đó là bằng cách bổ sung dung dịch chứa 50% T3P® trong EtOAc (1,19 ml, 1,50mmol). Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối và, sau đó được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(6-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl}pyriđin-2-yl) but-3-en-1-yl]carbamat (360 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 426,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (br. s., 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 6,01 (ddd, *J*=17,4, 10,0, 7,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,57 (m, 1H), 5,35 - 5,04 (m, 5H), 4,91 (br. s., 1H), 4,06 (s, 3H), 3,26 - 3,06 (m, 1H), 2,81 - 2,54 (m, 2H), 1,54 - 1,30 (m, 12H).

28I. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(6-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl}pyriđin-2-yl) but-3-en-1-yl]carbamat (140 mg, 0,329mmol) trong EtOAc (25 ml) được sục Ar trong thời gian 20 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,112 g, 0,132mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường và sau đó bằng sắc ký pha ngược. Phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được bazơ hóa (pH ~8) bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và, sau đó được cô. Cặn được phân bố giữa nước và EtOAc, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM (3x) và EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (96mg, hiệu suất 66%). MS(ESI) *m/z*: 398,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,12 (br. s., 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 5,55 (dd, *J*=15,7, 7,4 Hz, 1H), 5,41 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 3H), 3,15 (quin, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 12H).

28J. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat, và

28K. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-2(6),4-đien-13-yl]carbamat

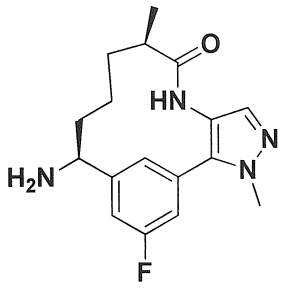
Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,096 g, 0,024mmol) trong EtOH (4 ml) được hyđro hóa ở áp suất 20 psi H_2 với sự có mặt của PtO_2 (20 mg) trong thời gian 20 h. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng MeOH và EtOAc. Phần dịch lọc được cô và, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được, sau khi trung hoà phân đoạn này và chiết, *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-2(6),4-đien-13-yl]carbamat (20 mg, hiệu suất 20,4%), MS(ESI) *m/z*: 406,2 $(M+H)^+$; và *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (68 mg, hiệu suất 70,5%), MS(ESI) *m/z*: 400,2 $(M+H)^+$.

28L. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,035 g, 0,088mmol) trong DCM (0,5 ml) được bổ sung TFA (0,2 mL, 2,60mmol). Sau khi khuấy trong 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, và được làm bay hơi đồng thời với CH_3CN. Cặn được trung hoà bằng cách hoà tan trong MeOH, được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol), và phần dịch lọc được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, hiệu suất 57%) dưới dạng thuỷ tinh trong suốt. MS(ESI) *m/z*: 300,5 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 29

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



29A. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[3-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl N-[(1S)-1-(3-brom-5-flophenyl)but-3-en-1-yl] carbamat (0,19 g, 0,552mmol), 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,070 g, 0,552mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,059 g, 0,166mmol), axit pivalic (0,019 ml, 0,166mmol), K_2CO_3 (0,229 g, 1,656mmol) được bổ sung DMF (1,1 ml), và hỗn hợp này được sục Ar. $Pd(OAc)_2$ (0,025 g, 0,110mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (15 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[3-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,123 g, 57%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dt, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 2H), 4,90 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 3,78 - 3,69 (m, 3H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 1,41 (br. s., 9H).

29B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1S)-1-[3-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,123 g, 0,315mmol) được hòa tan trong axeton (5 ml) / nước (1 ml), được làm lạnh đến 0 °C, và NH_4Cl (0,084 g, 1,575mmol) và Zn (0,206 g, 3,15mmol) được bổ sung vào. Bể nước đá được loại bỏ. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (10 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường,

sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,105 g, 92%). MS(ESI) *m/z*: 361,08 $(M+H)^+$.

29C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-flo-5-{1-metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,105 g, 0,291mmol) trong EtOAc (0,58 ml) được bổ sung axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic (0,035 g, 0,350mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 0,3 ml EtOAc. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0 °C và Bazơ Hunig (0,153 ml, 0,874mmol), tiếp đó là dung dịch chứa 50% T3P® trong EtOAc (0,347 ml, 0,583mmol) được bổ sung vào. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 ml) và EtOAc (5 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn (53,0 mg, 41%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 443,5 $(M+H)^+$.

29D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

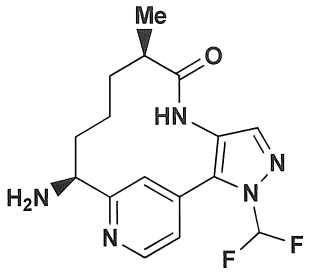
Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-flo-5-{1-metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,053 g, 0,120mmol) trong DCE đã được loại khí (10 ml) được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng với sự có mặt của chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,041 g, 0,048mmol). Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (27,0 mg, 54%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 415,4 $(M+H)^+$.

29E. Điều chế (9R,13S)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,027 g, 0,065mmol) trong EtOH (3 ml) được hyđro hóa với sự có mặt của PtO_2 (5 mg) for 6 h. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và phần dịch lọc này được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (19 mg). nhóm bảo vệ Boc loại bỏ bằng cách hoà tan chất này trong 3ml hỗn hợp 50% TFA/DCM. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hấp thụ trong DCM và MeOH, và được lọc qua hộp bazơ. Cô phần dịch lọc, thu được (9R,13S)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (19 mg, 92%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 317,4 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 30

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



30A. Điều chế 1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol

Cs_2CO_3 (14,41 g, 44,2mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (5,00 g, 44,2mmol) và DMF (40 mL). Sau khi gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 5 phút, natri 2-clo-2,2-đifloaxetat rắn (13,48 g, 88mmol) được bổ sung vào trong 10 phần bằng nhau trong thời gian 20 phút. Phản ứng được hoàn thành sau 10 phút gia nhiệt thêm. Hỗn hợp này được bổ sung vào phễu tách chứa 100 mL nước và được chiết bằng Et_2O (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc, thu được 1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol (6,99 g, 42,9mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu không màu trong suốt. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (t, J = 60 Hz, 1H).

30B. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn dung tích 500 mL đã được sục N_2 được bổ sung (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, (10 g, 35,4mmol), 1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30A, (6,34 g, 38,9mmol) và đioxan (100 mL). Dung dịch này được sục N_2 trong thời gian 5 phút và $Pd(OAc)_2$ (0,40 g, 1,7mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (1,27 g, 3,5mmol), K_2CO_3 (14,7 g, 106mmol) và PvOH (1,08 g, 10,61mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được sục N_2 trong thời gian 5 phút, sau đó được gia nhiệt đến 100 °C trong thời gian 3 h. Nước (200 mL) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc tạo ra (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (12,91 g, 31,5mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu màu hơi vàng. MS(ESI) *m/z*: 410,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (dd, *J*=5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,27 - 6,91 (t, *J*=58 Hz, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,92 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 2,67 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 1,46 (br. s., 9H).

30C. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 100 mL được bổ sung dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,78 g, 1,90mmol) trong MeOH (12 mL) và dung dịch chứa NH_4Cl (1,02 g, 19mmol) trong nước (3 mL). Dung dịch này được bổ sung Fe (0,53 g, 9,49mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 65 °C trong thời gian 3 h. Nước (50 mL) được bổ sung vào. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua đệm XELIT® và được rửa bằng MeOH (200 mL). Phần dịch lọc được cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc (100 mL) và nước (100 mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-

3-en-1-yl)carbamat (0,585 g, 1,54mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu. MS(ESI) *m/z*: 380,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (dd, *J*=5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 6,97 (t, *J*=58 Hz, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,65 - 5,53 (m, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 2H), 4,87 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 2H), 2,65 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 9H).

30D. Điều chế *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn dung tích đã được sục N_2, 3 cổ dung tích 250 mL được bổ sung dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (5 g, 13,18mmol) và EtOAc (50 mL). Dung dịch này được làm lạnh đến -10 °C và axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic, như được điều chế trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, (1,72 g, 17,13mmol), pyriđin (4,26 mL, 52,7mmol), và T3P® (23,54 mL, 39,5mmol) được bổ sung vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 20 h. Nước (30 mL) và EtOAc (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (30 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc, thu được *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (5,69 g, 12,33mmol, hiệu suất 94%). MS(ESI) *m/z*: 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (dd, *J*=5,0, 0,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,32 (t, *J*=59 Hz, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 7,20 (s, 1H), 5,97 - 5,85 (m, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 2H), 5,12 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (s, 9H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

30E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 2L đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3 g, 6,50mmol) trong EtOAc (1300 mL). Dung dịch này được sục Ar trong 15 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (1,38 g,

1,63mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu trong thời gian 24 h. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (2,13 g, 4,91mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 434,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,27 (t, *J*=58 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,49 - 6,39 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,80 (br. s., 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,19 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

30F. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Pd/C (0,60 g, 0,570mmol) được bổ sung vào bình cầu hyđro hoá Parr dung tích 250 mL chứa dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (2,46 g, 5,68mmol) trong EtOH (100 mL). Bình cầu này được sục N_2 và được tạo áp đến 55 psi bằng H_2 được khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (2,17 g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 436,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,96 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 2,62 (br. s., 1H), 1,88 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 9H), 1,15 (d, *J*=18,2 Hz, 2H), 0,83 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

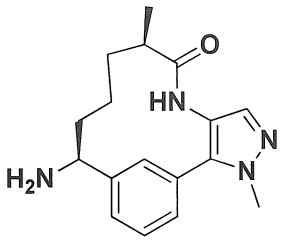
Ví dụ 30G. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch HCl 4N trong đioxan (3,88 mL, 15,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (2,25 g, 5,2mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá, và dung dịch

NH_3 7N trong MeOH (13,3 mL, 93,0mmol) được bổ sung vào. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (80 mL) và chất rắn tạo thành được lọc. Phần dịch lọc được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (1,3 g, 3,88mmol, hiệu suất 75%). MS(ESI) *m/z*: 336,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,2, 5,1 Hz, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 1H), 0,85 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 31

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, hyđroclorua



31A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (2 g, 6,13mmol), 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,779 g, 6,13mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl) phosphin (0,659 g, 1,839mmol), axit pivalic (0,213 ml, 1,839mmol), K_2CO_3 (2,54 g, 18,39mmol) được bổ sung DMF (9 ml). Hỗn hợp này được sục Ar trong 10 phút và $Pd(OAc)_2$ (0,275 g, 1,226mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 15 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (50 ml) và EtOAc (50 ml) và dung dịch được lọc qua giấy và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được (S)-*tert*-butyl (1-(3-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,186 g, 3,18mmol, hiệu suất 51,9%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 371,1 $(M-H)^+$.

31B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl] but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,097 g, 0,260mmol) trong axeton (5ml) / nước (1 ml), được làm lạnh đến 0 °C, được bổ sung NH_4Cl (0,070 g, 1,302mmol) và Zn (0,170 g, 2,60mmol). Bể nước đá được loại bỏ. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (10 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (76,6 mg, 86%). MS(ESI) *m/z*: 343,2 $(M+H)^+$.

31C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,076 g, 0,222mmol) trong EtOAc (0,58 ml) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,027 g, 0,266mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 0,3 mL EtOAc. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0 °C và Bazơ Hunig (0,116 ml, 0,666mmol) tiếp đó là dung dịch chứa 50% T3P® trong EtOAc (0,264 ml, 0,444mmol) được bổ sung vào. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 ml) và EtOAc (5 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (69 mg, 73%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 425,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,05 (br. s., 1H), 5,96 - 5,85 (m, 1H), 5,69 (ddt, *J*=17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 4H), 4,95 (br. s., 1H), 4,77 (br. s., 1H), 3,76 (s, 3H), 3,07 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

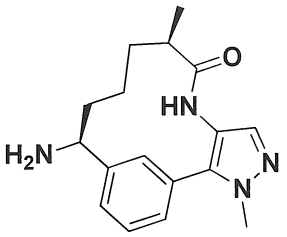
31D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,069 g, 0,163mmol) trong DCE đã được loại khí (10 ml) được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng với sự có mặt của chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,055 g, 0,065mmol). Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường hai lần, bằng cách sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được mong muốn *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (33 mg, 51,2%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 397,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 6,83 (s, 1H), 5,63 (ddd, *J*=15,1, 9,4, 5,6 Hz, 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,89 (dd, *J*=15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 3,93 - 3,86 (m, 3H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 9H), 1,18 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

31E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,089 g, 0,224mmol) trong EtOH (5 ml) được hyđro hóa trong môi trường H_2 ở áp suất 55 psi trong thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút nhỏ làm bằng XELIT® và được rửa bằng EtOH/MeOH/DCM để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (89 mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 399,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90 (br. s., 1H), 4,68 (br. s., 1H), 3,98 (s, 3H), 2,44 (br. s., 1H), 1,93 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,42 (br. s., 9H), 1,28 - 1,19 (m, 2H), 1,07 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,96 (br. s., 1H).

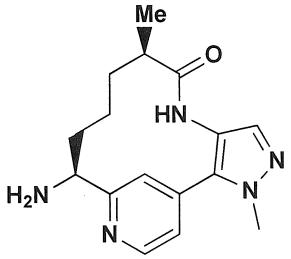
31F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua



tert-Butyl *N*-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (88 mg, 0,221mmol) được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng dung dịch HCl 4N trong đioxan (3 ml) trong thời gian 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được (70 mg, 95%) of (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 299,08 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 4,46 (dd, *J*=12,0, 4,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 3H), 3,45 - 3,26 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,58 (td, *J*=14,3, 8,3 Hz, 1H), 1,29 - 1,17 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,94 - 0,82 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 32

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



32A. Điều chế 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol

Dung dịch chứa 4-nitro-1*H*-pyrazol (2,5 g, 22,11mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung NaH (0,973 g, 24,32mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, huyền phù này được bổ sung CH_3I (1,382 mL, 22,11mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (2 x 25 mL) và được rửa bằng nước muối (25 mL). Lớp hữu cơ được cô, tiếp đó là tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được 1-metyl-

4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (1,9 g, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

32B. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Lọ chịu áp đã được sục N_2 được bổ sung (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, (3,0 g, 10,61mmol), 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (1,348 g, 10,61mmol), đi(ađamant-1-yl)(butyl) phosphin (1,141 g, 3,18mmol), PvOH (0,369 ml, 3,18mmol), K_2CO_3 (4,40 g, 31,8mmol) và DMF (21 mL). Hỗn hợp phản ứng này được sục N_2 trong thời gian 5 phút và $Pd(OAc)_2$ (0,476 g, 2,122mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được sục N_2. Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa 10% nước LiCl (15 mL) và EtOAc (30 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,2 g, hiệu suất 29%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 374,4 $(M+H)^+$.

32C. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,2 g, 3,21mmol) trong MeOH (10 mL) và AcOH (1 mL) được gia nhiệt đến 40 °C. Sau đó, dung dịch trong suốt này được bổ sung từ từ Zn (0,420 g, 6,43mmol) trong 3 phần (50:25:25%) và được khuấy ở nhiệt độ 40 °C trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được kiểm tra bằng LCMS và khi hoàn thành, dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và K_2CO_3 và 1 mL nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 phút, sau đó được lọc qua đệm XELIT® và được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân bố giữa EtOAc (30 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL). Các lớp hữu cơ được tách và được làm khô trên $MgSO_4$. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-

yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,88 g, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 344,4 $(M+H)^+$.

32D. Điều chế *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-metyl-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (620 mg, 1,805mmol) và EtOAc (15 mL). Dung dịch này được làm lạnh đến -10 °C và axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic, như được điều chế trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, (271 mg, 2,71mmol), pyriđin (0,437 mL, 5,42mmol) và T3P® (2,149 mL, 3,61mmol) được bổ sung vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 20 h. Nước (15 mL) và EtOAc (15 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (15 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc, thu được *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-metyl-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,26 g, hiệu suất 34%). MS(ESI) *m/z*: 426,5 $[M+H]^+$.

32E. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ đã được sục N_2, 250 mL, được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-metyl-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (266 mg, 0,625mmol) trong DCE (18 mL). Dung dịch này được sục Ar trong 15 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (213 mg, 0,250mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 120 °C bằng vi sóng trong thời gian 30 phút. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (60 mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 398,4 $[M+H]^+$.

32F. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

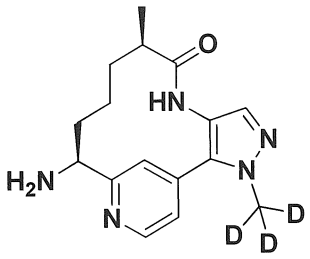
Pd/C (0,016 g, 0,015mmol) được bổ sung vào bình cầu hyđro hoá Parr dung tích 100 mL chứa dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (60 mg, 0,151mmol) trong EtOH (6 mL). Bình cầu này được sục N_2 và được tạo áp đến 55 psi bằng H_2 và được khuấy trong thời gian 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm XELIT® và được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (48 mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 400,5 $[M+H]^+$.

32G. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (48 mg, 0,120mmol) trong DCM (2,5 mL) được bổ sung TFA (0,6 mL, 7,79mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on bis trifloaxetat (63 mg, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu nâu, sau đó chất này được hòa tan trong MeOH (1 mL) để thu được dung dịch màu nâu trong suốt. Dung dịch này được bổ sung vào hộp nhựa MP AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 đã được rửa trước. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu vàng nhạt trong suốt. Cô, thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (25 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 300,4 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 33

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



33A. Điều chế 1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1H-pyrazol

DIAD (5,59 mL, 28,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (2,5 g, 22,11mmol), CD_3OD (0,898 mL, 22,11mmol), và Ph_3P (nhựa bound) (8,84 g, 26,5mmol) trong THF (40 ml) và được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được 1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,92 g, 14,76mmol, hiệu suất 66,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 131,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J=0,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).

33B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat

Lọ vi sóng cỡ lớn được bổ sung (S)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (2,61 g, 9,22mmol), 1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,0 g, 7,69mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,413 g, 1,15mmol), K_2CO_3 (3,19 g, 23,06mmol), axit pivalic (0,268 ml, 2,306mmol) và DMF (15,37 ml). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar trong 10 phút, $Pd(OAc)_2$ (0,173 g, 0,769mmol) được bổ sung vào, lọ này được đậy kín, và được khuấy ở nhiệt độ 115 °C qua đêm. Sau đó, phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (1,49 g, 3,96mmol, hiệu suất 51,5%) dưới dạng bọt màu đỏ tía. MS(ESI) *m/z*: 377,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,55 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 2H), 4,89 (d, J=6,8 Hz, 1H), 2,66 (t, J=6,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

33C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{4-[4-amino-1-($^2H_3$)metyl-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (1,45 g, 3,85mmol) được hòa tan trong axeton (15ml)/ nước (3 ml), được làm lạnh đến 0 °C. NH_4Cl (1,030 g, 19,26mmol) và Zn (2,52 g, 38,5mmol) được bổ sung vào và bể nước đá được loại bỏ. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (30 ml) và EtOAc (50 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{4-[4-amino-1-($^2H_3$)metyl-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,62 g, 46,5%). MS(ESI) *m/z*: 347,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, J=5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 2H), 4,86 (q, J=6,6 Hz, 1H), 2,64 (t, J=6,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

33D. Điều chế *tert*-butyl N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat

Axit (R)-2-metylbut-3-enoic (233 mg, 2,327mmol), *tert*-butyl N-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-($^2H_3$)metyl-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (620 mg, 1,79mmol), pyriđin (0,433 ml, 5,37mmol) trong EtOAc (17,900 ml) được làm lạnh đến -10 °C trong môi trường Ar. T3P® (50% khối lượng trong EtOAc) (2,13 ml, 3,58mmol) được bổ sung từng giọt và sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3,5 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch K_2HPO_4 1,5M tiếp đó là nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (529 mg, 1,234mmol, hiệu suất 69,0%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 429,2 $(M+H)^+$.

33E. Điều chế *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

5 lọ vi sóng cỡ lớn được nạp với các lượng bằng nhau của hợp chất sau: *tert*-butyl N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,51 g, 1,190mmol) trong DCE đã được loại khí (90 ml) được chiếu xạ ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút với sự có mặt của chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,404 g, 0,476mmol). Các Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp, được cô, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,124 g, 26,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 401,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,68 (t, J=11,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,63 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 1,93 (q, J=11,1 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, J=5,9 Hz, 3H).

33F. Điều chế *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

PtO_2 (6,80 mg, 0,030mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,120 g, 0,300mmol) trong EtOH (10 ml). Huyền phù này được để trong môi trường H_2 (55 psi) trong 1 h. Chất xúc tác được lọc ra qua nút XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,104 g, 86%). MS(ESI) *m/z*: 403,2 $(M+H)^+$.

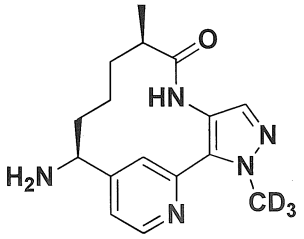
33G. Điều chế (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch HCl 4M trong đioxan (1,62 ml) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,100 g, 0,248mmol) trong MeOH (3 ml) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và được đặt trong môi trường có độ chân không cao. Muối hyđroclorua được bazơ hóa tự do bằng cách hòa tan trong MeOH, được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ liên

kết nhựa (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol) và phần dịch lọc được cô để thu được (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on. MS(ESI) *m/z*: 303,4 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 34

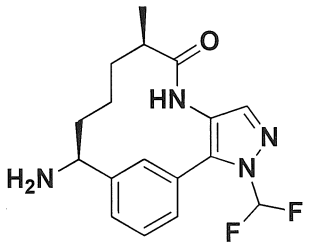
Điều chế (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-Amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo cách tương tự như (9R,13S)-13-amino-3-c($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33, bằng cách thay (S)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, đã được mô tả trong Hợp chất trung gian 23, bằng (S)-*tert*-butyl (1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, đã được mô tả trong Hợp chất trung gian 27. MS(ESI) *m/z*: 303,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 2,72 (td, J=6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,70 - 0,53 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 35

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



35A. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-{3-[1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl)carbamat (4,0 g, 12,29mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 24, trong DMF (40,9 ml), được bổ sung 1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol (2,20 g, 13,49mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl) phosphin (0,659 g, 1,839mmol), K_2CO_3 (5,08 g, 36,8mmol) và axit pivalic (0,427 ml, 3,68mmol). Dung dịch thu được được sục Ar trong 10 phút. $Pd(OAc)_2$ (0,275 g, 1,226mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 115 °C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt phản ứng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của heptan/EtOAc để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-{3-[1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (4,0 g, 80,0%). MS(ESI) *m/z*: 407 $(M-H)^-$.

35B. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-{3-[4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl N-[(1*S*)-1-{3-[1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (4,0 g, 9,79mmol) được hòa tan trong axeton (100 ml)/H_2O (24 ml) và, sau đó được làm lạnh đến 0 °C. Dung dịch này được bổ sung NH_4Cl (2,62 g, 49,0mmol) và Zn (6,40 g, 98mmol) và bể nước đá được loại bỏ. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (30 ml) và EtOAc (50 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được of *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-{3-[4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (3,33 g, 8,80mmol, 90%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 379,2 $(M+H)^+$.

35C. Điều chế *tert*-butyl N-[(1S)-1-{3-[1-(điflometyl)-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (3,3 g, 8,72mmol) trong EtOAc (20 ml) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (1,048 g, 10,46mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong EtOAc (10 ml), pyriđin (2,116 ml, 26,2mmol), và T3P®/50% EtOAc (10,38 ml, 17,44mmol). Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng dung dịch chứa K_2HPO_4, tiếp đó là nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl N-[(1S)-1-{3-[1-(điflometyl)-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (3,10 g, 6,73mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 461,2 $(M+H)^+$.

35D. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(1S)-1-{3-[1-(điflometyl)-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (3,0 g, 6,51mmol) trong DCM đã được loại khí (800 mL), được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (2,212 g, 2,61mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40 °C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được cô và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (1,8 g, 63,9%). MS(ESI) *m/z*: 433,2 $(M+H)^+$.

35E. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

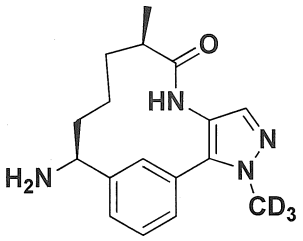
Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (1,3 g, 3,01mmol) trong EtOH (50 ml) được bổ sung PtO_2 (0,102 g, 0,451mmol) và phản ứng được hyđro hóa ở áp suất 55 psi trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,973 g, 74,5%). MS(ESI) *m/z*: 435,2 $(M+H)^+$.

35F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,973 g, 2,239mmol) trong DCM (50 ml) được bổ sung TFA (5,18 ml, 67,2mmol). Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3x), được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,619 g, 83%). MS(ESI) *m/z*: 335 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 36

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



36A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (3,8 g, 11,65mmol) trong DMF (35 ml), được bổ sung 1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (1,667 g, 12,81mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,626 g, 1,747mmol), K_2CO_3 (4,83 g, 34,9mmol) và axit pivalic (0,406 ml, 3,49mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar và $Pd(OAc)_2$ (0,262 g, 1,165mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 115 °C. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 1:1 EtOAc/nước (50 ml) và được lọc qua giấy để loại bỏ chất rắn Pd. Phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20 ml), nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường hai lần, bằng cách sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được

tert-butyl-*N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (1,89 g, 43,2%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 374,4 $(M-H)^+$.

36B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-($^2H_3$)metyl-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch đã được làm lạnh (0 °C) chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-{3-[1-($^2H_3$)metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl] carbamat (1,89 g, 5,03mmol), được hòa tan trong axeton (40 ml) / nước (12 ml) được bổ sung NH_4Cl (1,346 g, 25,2mmol) và Zn (3,29 g, 50,3mmol). Bể nước đá được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (20 ml) và EtOAc (75 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc và sau đó DCM /0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-($^2H_3$)metyl-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,84 g, 48,3%) as a light màu nâu foam. MS(ESI) *m/z*: 346,5 $(M+H)^+$.

36C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-[4-amino-1-($^2H_3$)metyl-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,7 g, 2,026mmol) trong EtOAc (6 ml) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,26 g, 2,63mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 1 mL EtOAc. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0 °C và pyriđin (0,49 ml, 6,08mmol) tiếp đó là dung dịch chứa 50% T3P® trong EtOAc (2,41 ml, 4,05mmol) được bổ sung vào. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 ml) và EtOAc (50 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,69 g, 81%) as a rose dầu. MS(ESI) *m/z*: 428,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 7,93 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 3H), 5,89 (ddd, *J*=17,4, 9,9, 7,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 4H), 5,07 (d, *J*=7,0

Hz, 1H), 4,77 (br. s., 1H), 3,08 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 2H), 1,41 (br. s., 9H), 1,30 (s, 3H).

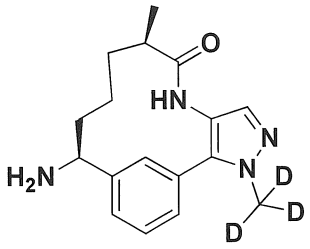
36D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

DCM đã được loại khí (200 ml) dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-{3-[1-($^2H_3$)metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,699 g, 1,635mmol) được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,555 g, 0,654mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt đến 40 °C trong thời gian 24 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,511 g, 78%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 400,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,66 (ddd, *J*=15,2, 9,3, 5,6 Hz, 1H), 5,20 - 5,06 (m, 1H), 4,94 (dd, *J*=15,3, 8,5 Hz, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (br. s., 9H), 1,25 - 1,19 (m, 3H).

36E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

dung dịch EtOH (20 ml) chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,40 g, 1,001mmol) được bổ sung PtO_2 (0,023 g, 0,100mmol). Bình phản ứng này được sục H_2 và sau đó hỗn hợp phản ứng này được hyđro hóa ở áp suất 55 psi. Sau 1,5 h dưới áp suất, sau đó hỗn hợp phản ứng này được để qua đêm trong môi trường N_2. Sau đó, phản ứng này được lọc qua XELIT® rửa bằng DCM và EtOH. Phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,38 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 402,5 $(M+H)^+$.

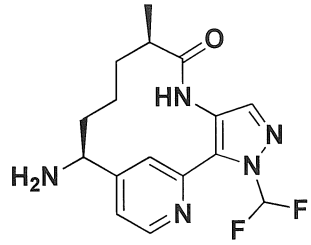
36F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch đioxan (2 ml) và MeOH (2 ml) chứa *tert*-butyl *N*-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,38 g, 0,946mmol) được bổ sung dung dịch HCl 4N trong đioxan (2 ml). Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến gần khô. Cặn khô được hòa tan trong MeOH/DCM và được lọc qua hộp bazơ loại 500 mg và phần dịch lọc được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,28 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu xám. MS(ESI) *m/z*: 302,5 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 37

Điều chế (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



37A. Điều chế (S)-*tert*-butyl (1-(2-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Lọ vi sóng cỡ lớn được bổ sung (S)-*tert*-butyl (1-(2-brompyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,5 g, 4,58mmol), được điều chế như mô tả đối với Hợp chất trung gian 27, 1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol (0,822 g, 5,04mmol), được điều chế như mô tả đối với Hợp chất trung gian 30A, DMF (15,3 mL), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,247 g, 0,688mmol), K_2CO_3 (1,901 g, 13,75mmol) và axit pivalic (0,160 mL, 1,375mmol). Hỗn hợp này được sục Ar trong 15 phút. $Pd(OAc)_2$ (0,103 g, 0,458mmol) được bổ sung vào, lọ này được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ 115 °C. Sau 4h, phản ứng được dập tắt bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp

hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô để thu được dầu màu nâu sẫm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được (S)-*tert*-butyl (1-(2-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (973 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu da cam. MS(ESI) *m/z*: 410,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 5,69 (ddt, J=17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 2H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

37B. Điều chế (S)-*tert*-butyl (1-(2-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

(S)-*tert*-Butyl (1-(2-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,974 g, 2,379mmol) được hòa tan trong axeton (15 mL) / nước (3 mL), được làm lạnh đến 0 °C, và NH_4Cl (0,636 g, 11,90mmol) và Zn (1,555 g, 23,79mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút XELIT® và phần dịch lọc được cô. Cặn được phân bố giữa nước (30 mL) và EtOAc (50 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL) và được làm khô ($MgSO_4$). Sản phẩm được sử dụng ở dạng như vậy. MS(ESI) *m/z*: 380,1 $(M+H)^+$.

37C. Điều chế *tert*-butyl ((S)-1-(2-(1-(điflometyl)-4-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch đã khuấy chứa (S)-*tert*-butyl (1-(2-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,900 g, 2,372mmol) trong EtOAc (7,91 mL) ở nhiệt độ 0 °C, axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,309 g, 3,08mmol) trong EtOAc (0,50 mL)

T3P® / 50% EtOAc (2,82 mL, 4,74mmol) và pyriđin (0,576 mL, 7,12mmol) được bổ sung vào. Sau 5 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl ((S)-1-(2-(1-(điflometyl)-4-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (680 mg, 62,1%) dưới dạng dầu. MS(ESI) *m/z*: 462,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 10,74 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 6,00 (ddd, J=17,3, 10,1, 8,1 Hz, 1H), 5,72

- 5,62 (m, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 2H), 5,21 - 5,15 (m, 2H), 3,22 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 12H).

37D. Điều chế *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

3 lọ vi sóng cỡ lớn chứa các phần bằng nhau của chất sau: *tert*-butyl ((S)-1-(2-(1-(điflometyl)-4-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,680 g, 1,473mmol) trong DCE đã được loại khí (61,4 mL) với sự có mặt của chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,500 g, 0,589mmol) được chiếu xạ đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (158 mg, 24,7%) dưới dạng màng màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 434,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8,69 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,89 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 5,73 (ddd, J=15,2, 9,7, 5,1 Hz, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,73 (d, J=12,7 Hz, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,46 (br. s., 9H), 1,30 - 1,24 (m, 4H).

37E. Điều chế *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

PtO_2 (8,28 mg, 0,036mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,158 g, 0,365mmol) trong EtOH (10mL) và được cho qua môi trường H_2 (55 psi). Sau 3 h, chất xúc tác được lọc qua đệm XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat. MS(ESI) *m/z*: 436,1 $(M+H)^+$.

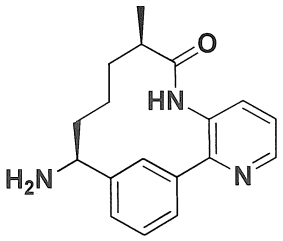
37F. Điều chế (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

tert-Butyl N-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,159

g, 0,365mmol) được hòa tan trong MeOH (0,50 mL) và được xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong đioxan (1,83 mL, 7,30mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 14 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Muối amin HCl được bazơ hóa tự do bằng cách hoà tan trong MeOH và đi qua 2 hộp $NaHCO_3$ liền nhau. Phần dịch lọc được cô (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,085 g, 69%). MS(ESI) *m/z*: 336,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 38

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on.



38A. Điều chế axit {3-[(1*S*)-1-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}but-3-en-1-yl]phenyl} boric

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 24, (2,36 g, 7,23mmol) trong đioxan (50 ml), được bổ sung 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborinan) (1,798 g, 7,96mmol), và KOAc (2,130 g, 21,70mmol). Hỗn hợp này được sục Ar và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,295 g, 0,362mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 90 °C trong thời gian 18 h, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Cặn được hấp thụ trên XELIT® và được nạp vào hộp pha ngược loại 100g, được rửa giải bằng 25 phút gradien từ 10-100% Dung môi B (Dung môi A: 90% H_2O - 10% MeCN - 0,05% TFA; Dung môi B: 90% MeCN - 10% H_2O - 0,05% TFA) để thu được axit {3-[(1S)-1-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}but-3-en-1-yl]phenyl}boric dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 292,08 $(M+H)^+$.

38B. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[3-(3-aminopyriđin-2-yl) phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

Axit {3-[(1S)-1-{[(*tert*-Butoxy)carbonyl]amino}but-3-en-1-yl]phenyl}boric (0,36 g, 1,236mmol), 2-brompyriđin-3-amin (0,214 g, 1,236mmol), và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (3,09 ml, 6,18mmol) được bổ sung vào đioxan (8 ml) và được sục dòng Ar trong 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,143 g, 0,124mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế qua cột Isco loại 40g, rửa giải bằng DCM/0-10% MeOH để thu được bọt màu nâu vàng (0,352g (84%). Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, bằng cách sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[3-(3-aminopyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,352 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 340,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, J=4,1, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 5,82 - 5,57 (m, 1H), 5,23 - 5,02 (m, 1H), 4,91 (br. s., 1H), 4,80 (br. s., 1H), 3,82 (br. s., 2H), 2,81 - 2,41 (m, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 9H).

38C. Điều chế *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch đã được làm lạnh (0 °C) EtOAc (6 mL) chứa *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-[3-(3-minopyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,334 g, 1,03mmol) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,135 g, 1,348mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 1 ml EtOAc, pyriđin (0,252 ml, 3,11mmol) và bổ sung từng giọt dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (1,235 ml, 2,074mmol). Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 ml) và EtOAc (50 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml) được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,334 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 428,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J=8,4, 4,8

Hz, 1H), 5,84 - 5,62 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,92 (br. s., 1H), 4,80 (br. s., 1H), 3,04 (quin, J=7,3 Hz, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 2H), 1,51 - 1,35 (m, 9H), 1,32 - 1,25 (m, 3H).

38D. Điều chế *tert*-butyl N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat trifloaxetat

Dung dịch DCE đã được loại khí (20 ml) chứa *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,15 g, 0,356mmol) được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,121 g, 0,142mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sau đó HPLC điều chế pha ngược (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100 mm cột, 8-min građien; Dung môi A: 30% MeOH - 70% H_2O- 0,1% TFA; Dung môi B: 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA) để thu được *tert*-butyl N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat trifloaxetat (71 mg, 39%) dưới dạng cặn trong suốt. MS(ESI) *m/z*: 394,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,84 - 5,67 (m, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,04 (q, J=11,4 Hz, 1H), 1,46 (br. s., 9H), 1,18 - 1,09 (m, 3H).

38E. Điều chế *tert*-butyl N-[(10*R*,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat

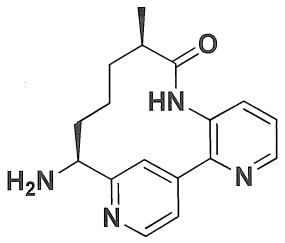
Dung dịch EtOH (5 ml) chứa *tert*-butyl N-[(10R,11E,14S)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,37 g, 0,940mmol) (bazơ tự do được điều chế như trong Ví dụ 38D) được bổ sung PtO_2 (21 mg) và hỗn hợp phản ứng này được sục H_2 và được hyđro hóa ở áp suất 20-30 psi trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(10*R*,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (0,37g, 99%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 396,3 $(M+H)^+$.

38F. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

tert-Butyl N-[(10*R*,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2 (7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (0,18 g, 0,455mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong đioxan (2 ml) và MeOH (2 ml). Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô, cặn được hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH và được bazơ hóa tự do bằng cách cho đi qua hộp bazơ loại 500 mg (2x). Cô phần dịch lọc, thu được (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,11g, 49%) dưới dạng màng màu nâu sẫm. MS(ESI) *m/z*: 296,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 39

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



39A. Điều chế (S)-*tert*-butyl (1-(3-amino-[2,4'-bipyriđin]-2'-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa trifloaxetat của axit (S)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric (0,60 g, 1,477mmol) trong đioxan (12 ml) được bổ sung 2-brompyriđin-3-amin (0,256 g, 1,477mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (3,69 ml, 7,39mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục dòng Ar trong 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,171 g, 0,148mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiếu xạ ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được (S)-*tert*-butyl (1-(3-amino-[2,4'-bipyriđin]-2'-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,500 g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 341,1 $(M+H)^+$.

39B. Điều chế *tert*-butyl ((S)-1-(3-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[2,4'-bipyriđin]-2'-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,191 g, 1,909mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, (S)-*tert*-butyl (1-(3-

amino-[2,4'-bipyriđin]-2'-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,500 g, 1,469mmol), và pyriđin (0,356 ml, 4,41mmol) trong EtOAc (14,69 ml) được làm lạnh đến 0 °C trong môi trường Ar, tiếp đó là bổ sung T3P® (50% khối lượng trong EtOAc) (1,75 ml, 2,94mmol), sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch K_2HPO_4 1,5M tiếp đó là nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl ((S)-1-(3-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[2,4'-bipyriđin]-2'-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,458 g, hiệu suất 73,8%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 423,2 $(M+H)^+$.

39C. Điều chế *tert*-butyl N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat, *bis*-trifloaxetat

tert-Butyl ((S)-1-(3-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[2,4'-bipyriđin]-2'-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (100 mg, 0,237mmol) trong DCE đã được loại khí (14,79 ml) với sự có mặt của chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,080 g, 0,095mmol) được chiếu xạ ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được the *tert*-butyl N-[(10R,11E,14S)-10-metyl-9-oxo-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat, *bis*-trifloaxetat (39 mg, hiệu suất 26,5%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 395,2 $(M+H)^+$.

39D. Điều chế *tert*-butyl N-[(10*R*,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat

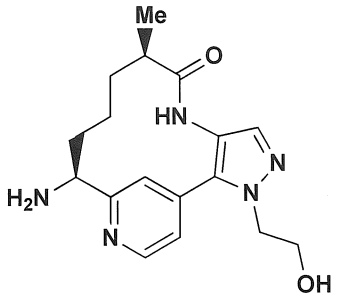
PtO_2 (2,245 mg, 9,89 µmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl N-[(10R,11E,14S)-10-metyl-9-oxo-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat, bis-trifloaxetat (0,039 g, 0,099mmol) trong EtOH (10 ml) và được cho qua môi trường H_2 (55 psi). Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(10*R*,14*S*)-10-metyl-9-oxo-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat. MS(ESI) *m/z*: 397,2 $(M+H)^+$.

39E. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

TFA (0,15 mL, 1,967mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(10R,14S)-10-metyl-9-oxo-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (0,039 g, 0,098mmol) trong DCM (2,0 ml). Sau khi khuấy 4 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, và được đặt trong môi trường có độ chân không cao trong thời gian 12 h. Cặn này được làm trung tính bằng cách hoà tan trong MeOH, được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol), và cô phần dịch lọc để thu được (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on. MS(ESI) *m/z*: 297,5 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 40

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



40A. Điều chế 1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol

Dung dịch chứa 4-nitro-1*H*-pyrazol (4,0 g, 35,4mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (12,68 g, 38,9mmol) và (2-brometoxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (8,35 mL, 38,9mmol). Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 60 °C trong 2 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (2 x 25 mL) và được rửa bằng dung dịch LiCl 10% (25 mL). Lớp hữu cơ được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được 1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (8,6 g, hiệu suất 85%). MS(ESI) *m/z*: 272,4 $(M+H)^+$.

40B. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Lọ chịu áp đã được sục N_2 được bổ sung (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, (3,0 g, 10,61mmol), 1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 40A, (2,88 g, 10,61mmol), đi(ađamant-1-yl)(butyl)phosphin (0,571 g, 1,59mmol), PvOH (0,369 ml, 3,18mmol), K_2CO_3 (4,40 g, 31,8mmol), và DMF (20 mL). Lọ này được sục N_2 trong thời gian 5 phút và $Pd(OAc)_2$ (0,238 g, 1,061mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được sục nhanh N_2. Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa 10% nước LiCl (15 mL) và EtOAc (30 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,4 g, hiệu suất 25%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 518,3 $(M+H)^+$.

40C. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy) etyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (2,4 g, 4,64mmol) trong MeOH (25 mL) và CH_3COOH (2,5 mL) được gia nhiệt đến 40 °C. Sau đó, dung dịch trong suốt thu được được bổ sung từ từ Zn (0,606 g, 9,27mmol, trong 3 phần (50:25:25%)) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 5 phút. Zn bổ sung được bổ sung vào phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được kiểm tra bằng LCMS và sau khi hoàn tất, được thêm vào hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh, sau đó được bổ sung 2,5 g K_2CO_3 (1g cho 1mL AcOH) và 2,5 mL nước. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc trên đệm XELIT® và được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được phân bố giữa EtOAc (40 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(2-((*tert*-

butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,9 g, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 488,6 $(M+H)^+$.

40D. Điều chế *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,9 g, 3,90mmol) và EtOAc (25 mL). Dung dịch này được làm lạnh đến -10 °C và axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic, như được điều chế trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, (390 mg, 3,90mmol), pyriđin (0,630 mL, 7,79mmol) và T3P® (3,48 mL, 5,84mmol) được bổ sung vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 20 h. Nước (20 mL) và EtOAc (20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (20 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc, thu được ((*S*)-1-(4-(1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy) etyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,68 g, hiệu suất 28%). MS(ESI) *m/z*: 570,1 $[M+H]^+$.

40E. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy] etyl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (680 mg, 1,193mmol) trong EtOAc (56 mL). Dung dịch này được sục Ar trong 15 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (253 mg, 0,298mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy] etyl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-

tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (400 mg, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 542,6 $[M+H]^+$.

40F. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy]etyl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

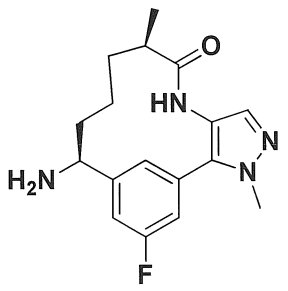
Pd/C (0,078 g, 0,074mmol) được bổ sung vào bình cầu hyđro hoá Parr dung tích 250 mL chứa dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy] etyl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (400 mg, 0,738mmol) trong EtOH (20 mL). Bình cầu này được sục N_2 và được tạo áp đến 55 psi bằng H_2 và được khuấy trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm XELIT® và được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy]etyl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (375 mg, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 544,6 $[M+H]^+$.

40G. (9*R*,13*S*)-13-Amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butylđimetylsilyl)oxy]etyl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (375 mg, 0,690mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung dung dịch HCl 4N trong đioxan (5 mL, 20,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, bis hyđroclorua (220 mg, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, sau đó được hòa tan trong MeOH (4 mL) để thu được dung dịch vàng nhạt trong suốt. Dung dịch này được bổ sung vào hộp nhựa MP đã được rửa trước AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu vàng nhạt trong suốt. Cô, thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (170 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 330,5 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 41

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



41A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch DMF (1 ml) chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-brom-5- flophenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,19 g, 0,552mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 25, được bổ sung 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,070 g, 0,552mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl) phosphin (0,059 g, 0,166mmol), axit pivalic (0,019 ml, 0,166mmol), K_2CO_3 (0,229 g, 1,656mmol) và $Pd(OAc)_2$ (0,025 g, 0,110mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar, và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (15 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường và được rửa giải bằng hexan và EtOAc để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat dưới dạng dầu màu vàng (0,123 g, 57%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dt, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 2H), 4,90 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 3,78 - 3,69 (m, 3H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 1,41 (br. s., 9H).

41B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,123 g, 0,315mmol) được hòa tan trong axeton (5 ml) / nước (1 ml),

được làm lạnh đến 0 °C, và NH_4Cl (0,084 g, 1,575mmol) và Zn (0,206 g, 3,15mmol) được bổ sung vào. Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc và được phân bố giữa nước (10 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường và được rửa giải bằng hexan và EtOAc để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,105 g, 92%). MS(ESI) *m/z*: 361,08 $(M+H)^+$.

41C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-flo-5-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

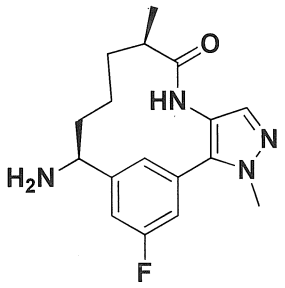
tert-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-flophenyl] but-3-en-1-yl]carbamat (0,105 g, 0,291mmol) được bổ sung EtOAc (0,6 ml), axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,035 g, 0,350mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 0,3 ml EtOAc. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 0 °C, và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (0,347 ml, 0,583mmol) và Bazơ Hunig (0,153 ml, 0,874mmol) được bổ sung vào. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 ml) và EtOAc (5 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường và được rửa giải bằng hexan và EtOAc để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-flo-5-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat dưới dạng bọt màu vàng (53 mg, 41%). MS(ESI) *m/z*: 443,5 $(M+H)^+$.

41D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch DCE đã được loại khí (10 ml) chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-flo-5-{1-metyl-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,053 g, 0,120mmol) được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,041 g, 0,048mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng hexan và EtOAc để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-flo- 3,9-đimetyl-

8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat dưới dạng chất rắn sẫm màu (27 mg, 54%). MS(ESI) *m/z*: 415,4 $(M+H)^+$.

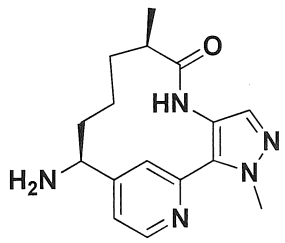
41E. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch EtOH (3 ml) chứa *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,027 g, 0,065mmol) được bổ sung PtO_2 (5 mg). Hỗn hợp phản ứng này được sục H_2 và sau đó được hyđro hóa ở áp suất 55 psi. Sau 6 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được 19 mg chất rắn sẫm màu MS(ESI) *m/z*: 417,08 $(M+H)^+$. Cặn là chất rắn sẫm màu được hòa tan trong 50% TFA/DCM (3 ml). Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô, cặn được hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH, được cho đi qua hộp bazơ và được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on dưới dạng chất rắn sẫm màu (19 mg, 92%). MS(ESI) *m/z*: 317,4 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 42

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



42A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

Lọ vi sóng cỡ lớn được bổ sung *tert*-butyl N-[(1*S*)-1-(2-brompyriđin-4-yl) but-3-en-1-yl]carbamat (1,0 g, 3,06mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 27, 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,427 g, 3,36mmol), đioxan (10 ml), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,164 g, 0,458mmol), K_2CO_3 (1,267 g, 9,17mmol) và axit pivalic (0,106 ml, 0,917mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar. $Pd(OAc)_2$ (0,069 g, 0,306mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100 °C. Sau 4 h, gia nhiệt được dừng lại và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 h. Phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl) pyriđin-4-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,62 g, 54%) dưới dạng bọt màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 374,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 5,76 - 5,63 (m, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 2H), 4,99 (br. s., 1H), 4,83 (br. s., 1H), 3,97 - 3,85 (m, 3H), 2,66 - 2,46 (m, 2H), 1,45 (br. s., 9H).

42B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch axeton (40 ml)/nước (12 ml) đã được làm lạnh (0 °C) chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,62 g, 1,660mmol) được bổ sung NH_4Cl (0,444 g, 8,30mmol) và Zn (1,086 g, 16,60mmol). Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy và được phân bố giữa nước (20 ml) và EtOAc (75 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,46 g, 60%). MS(ESI) *m/z*: 344,5 $(M+H)^+$.

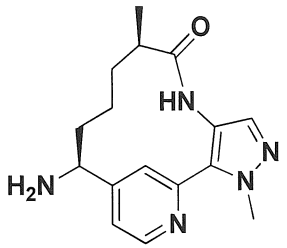
42C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-4-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,6 g, 1,747mmol) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,189 g, 1,893mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong EtOAc (5,8 ml), được làm lạnh đến 0 °C. Pyriđin (0. 0,424 ml, 5,24mmol) và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (2,080 ml, 3,49mmol) được bổ sung vào. Sau 24 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml) và EtOAc (20 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,35 g, 47%). MS(ESI) *m/z*: 426,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10,23 (br. s., 1H), 8,70 - 8,56 (m, 1H), 8,35 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 6,03 (ddd, *J*=17,2, 10,2, 8,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,17 (m, 3H), 5,03 - 4,63 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 3H), 3,22 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 9H), 1,42 - 1,37 (m, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 1H).

42D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch DCE đã được loại khí (20 ml) chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl} pyriđin-4-yl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,160 g, 0,376mmol) được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,096 g, 0,113mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn (29 mg, 19%) as a xanh lá cây film. MS(ESI) *m/z*: 398,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,82 - 5,71 (m, 1H), 5,19 - 5,09 (m, 2H), 4,75 (br. s., 1H), 4,15 - 4,09 (m, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,67 (br. s., 1H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 1,54 - 1,39 (m, 9H), 1,34 - 1,28 (m, 3H).

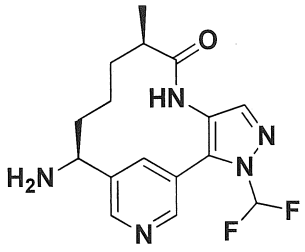
42E. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch EtOH (3 mL) chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (29 mg, 0,073mmol) được bổ sung PtO_2 (4 mg). Hỗn hợp phản ứng này được sục H_2, sau đó được hyđro hóa ở áp suất 55 psi. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy lọc cỡ 0,45µM và được cô để thu được chất rắn sẫm màu (MS(ESI) *m/z*: 400,3 $(M+H)^+$). Cặn là chất rắn sẫm màu được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong đioxan (1 ml) và MeOH (1 ml). Sau 3 h, hỗn hợp này được cô và muối HCl thu được được hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH và được cho đi qua hộp bazơ để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on dưới dạng chất rắn sẫm màu (21 mg, 96%). MS(ESI) *m/z*: 300,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 43

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



43A. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(5-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Lọ vi sóng cỡ lớn được bổ sung (*S*)-*tert*-butyl (1-(5-brompyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,0 g, 3,06mmol), được điều chế như đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 26, 1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol (0,548 g, 3,36mmol), DMF (10,19 ml), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,164 g, 0,458mmol), K_2CO_3 (1,267 g, 9,17mmol) và axit pivalic (0,106 ml, 0,917mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar.

Sau 10 phút, $Pd(OAc)_2$ (0,069 g, 0,306mmol) được bổ sung vào, bình này được đậy kín, và được khuấy ở nhiệt độ 115 °C. Sau 4 h, phản ứng được dập tắt bằng H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của heptan/EtOAc để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(5-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,25 g, 100%). MS(ESI) *m/z*: 410,2 $(M+H)^+$.

43B. Điều chế *(S)*-*tert*-butyl (1-(5-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

(*S*)-*tert*-Butyl (1-(5-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,27 g, 3,10mmol) được hòa tan trong axeton (15ml) / nước (3 ml), được làm lạnh đến 0°C, và NH_4Cl (0,830 g, 15,51mmol) và Zn (2,028 g, 31,0mmol) được bổ sung vào. Bể nước đá được loại bỏ. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (30 ml) và EtOAc (50 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(5-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,720 g, hiệu suất 61,2%) dưới dạng chất rắn. MS(ESI) *m/z*: 380 $(M+H)^+$.

43C. Điều chế *tert*-butyl ((*S*)-1-(5-(1-(điflometyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(5-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,720 g, 1,898mmol) trong EtOAc (20 ml) được làm lạnh đến 0 °C và axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic (0,228 g, 2,277mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong EtOAc (10 ml), pyriđin (0,460 ml, 5,69mmol), và T3P® (50% khối lượng trong EtOAc) (2,259 ml, 3,80mmol) được bổ sung vào. Sau 6 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa 1,5 M K_2PO_4 (50 mL) và EtOAc (50 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký thường, rửa giải bằng gradien của hexan/EtOAc để thu được *tert*-butyl ((*S*)-1-(5-(1-(điflometyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-

enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,386 g, hiệu suất 44,1%) dưới dạng bọt màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 462,2 $(M+H)^+$.

43D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl ((*S*)-1-(5-(1-(điflometyl)-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,190 g, 0,412mmol), *p*TsOH (0,086 g, 0,453mmol), và DCE đã được loại khí (103 ml). Dung dịch màu vàng trong suốt này được làm ấm đến 40 °C và được loại khí bằng Ar trong 1 h. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,140 g, 0,165mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 40 °C qua đêm. Bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,2 eq.) được bổ sung vào và liên tục khuấy. Sau khi khuấy trong tổng thời gian 48 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,020 g, 11,2%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 434,3 $(M+H)^+$.

43E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

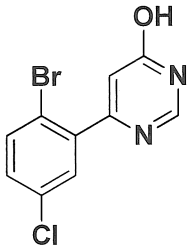
Dung dịch EtOH (3 mL) chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,020, 0,046mmol) được bổ sung PtO_2 (1,048 mg, 4,61 µmol) và hỗn hợp phản ứng này được sục H_2. Hỗn hợp phản ứng này được cho qua môi trường H_2 (55 psi). Sau 2 h, chất xúc tác được lọc ra qua nút XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat. MS(ESI) *m/z*: 436,2 $(M+H)^+$.

43F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

tert-Butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,020 g, 0,046mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong đioxan (0,230 ml, 0,919mmol). Lượng tối thiểu MeOH được bổ sung vào để trợ giúp việc hòa tan. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol), được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on. MS(ESI) *m/z*: 336,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 44

Điều chế 6-(2-brom-5-clophenyl)pyrimiđin-4-ol



44A. Điều chế 4-(2-brom-5-clophenyl)-6-metoxypyrimiđin

Huyền phù chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (100 mg, 0,424mmol) và $TsOH{\cdot}H_2O$ (97 mg, 0,509mmol) trong CH_3CN (20 mL) được bổ sung $CuBr_2$ (9,48 mg, 0,042mmol). Sau đó *t*-butyl nitrit (0,067 mL, 0,509mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là tetrabutylamoni bromua (274 mg, 0,849mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(2-brom-5-clophenyl)-6-metoxypyrimiđin (115mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 299,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

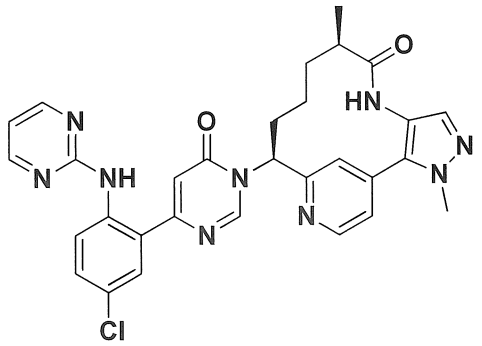
44B. Điều chế 6-(2-brom-5-clophenyl)pyrimiđin-4-ol

6-(2-brom-5-clophenyl)pyrimiđin-4-ol được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 5 để tổng hợp 6-(5-clo-2-flophenyl) pyrimiđin-4-ol, bằng cách thay 6-(5-clo-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol bằng 4-(2-brom-5-

clophenyl)-6-metoxypyrimiđin. MS(ESI) *m/z*: 285,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H).

Ví dụ 45

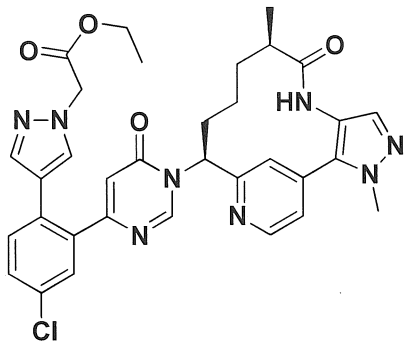
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrimiđin-2-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrimiđin-2-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, 2 trifloaxetat (2,75 mg, hiệu suất 19%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 314, bằng cách thay 4-brompyrimiđin hyđroclorua (6,78 mg, 0,035mmol) bằng 2-brompyrimiđin (5,51 mg, 0,035mmol). MS(ESI) *m/z*: 582,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,46 - 8,42 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (dd, *J*=8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (t, *J*=5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,06 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,69 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,33 phút, độ tinh khiết 97,9%; Ki Yếu tố XIa = 2,000 nM.

Ví dụ 46

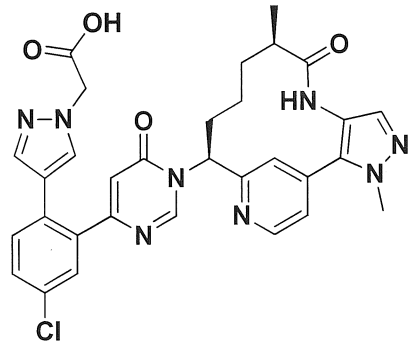
Điều chế etyl 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat



Etyl 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat trifloaxetat (3,67 mg, hiệu suất 15%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng etyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (13,67 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 641,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,49 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,18 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,24 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,65 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,92 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 25 nM, Kallikrein huyết tương
Ki = 7,000 nM.

Ví dụ 47

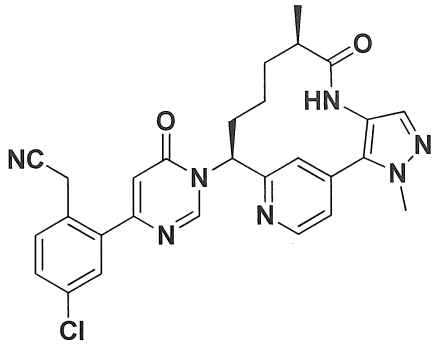
Điều chế axit 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl] axetic



Trifloaxetat của axit 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetic (8,6 mg, hiệu suất 35%) cũng được tách ta từ Ví dụ 46. MS(ESI) *m/z*: 613,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 6,45 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,33 (tt, *J*=12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,82 - 0,66 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,68 phút, độ tinh khiết 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 12 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6,000 nM.

Ví dụ 48

Điều chế 2-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)axetonitril

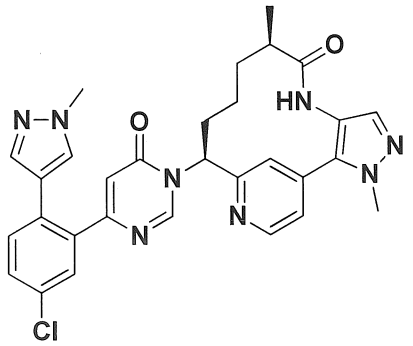


2-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)axetonitril trifloaxetat (2,2 mg, hiệu suất 11%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (9,52 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 528,35 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,04 (br. s., 1H), 8,74 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,06 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 1H). HPLC phân tích

(Phương pháp C): RT = 1,46 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 850 nM.

Ví dụ 49

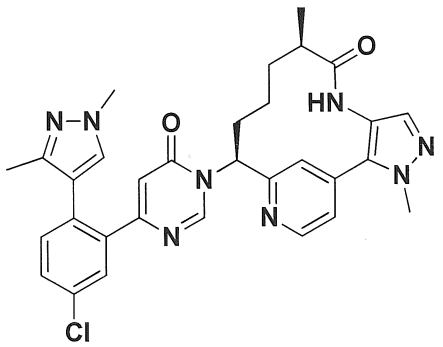
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch đã được loại khí chứa (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, 0,024mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 211, 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (7,61 mg, 0,037mmol), và K_2CO_3 (8,43 mg, 0,061mmol) trong 1,4-đioxan (0,6 ml) và nước (0,2 ml) được bổ sung $Pd(Ph_3P)_4$ (2,82 mg, 2,440 µmol). Hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 0,5 h, và, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (7,9 mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 569,6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,45 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,78 - 0,65 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,01 phút, độ tinh khiết 98,4%; Ki Yếu tố XIa = 14 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 930 nM.

Ví dụ 50

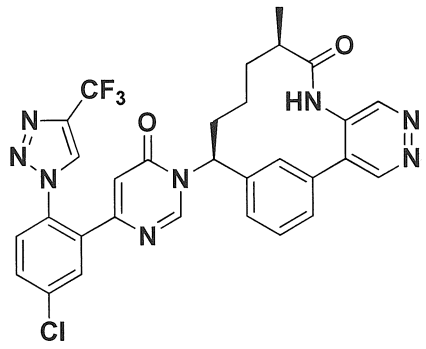
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (11,3 mg, hiệu suất 49%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1,3-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (10,84 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 583,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 4H), 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,15 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 270 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,200 nM.

Ví dụ 51

Điều chế (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



51A. Điều chế 5-brompyriđazin-4-amin

tert-Butyl N-(5-brompyriđazin-4-yl)carbamat (400 mg, 1,183mmol) trong DCM (15 mL) được bổ sung TFA (4,56 mL, 59,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô, thu được 5-brompyriđazin-4-amin.trifloaxetat dưới dạng chất rắn màu nâu sẫm. MS(ESI) *m/z*: 174,2 $(M+H)^+$.

51B. Điều chế (10R,14S)-14-amino-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on

(10R,14S)-14-Amino-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, bằng cách thay 2-brompyriđin-3-amin bằng 5-brompyriđazin-4-amin. MS(ESI) *m/z*: 297,5 $(M+H)^+$.

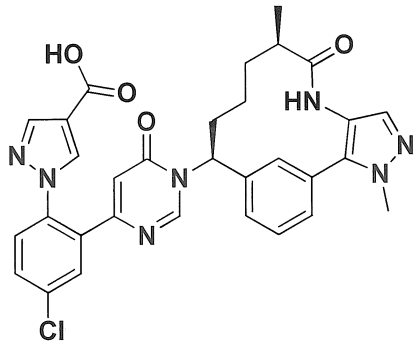
51C. Điều chế (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (3,8 mg, hiệu suất 32,7%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (10R,14S)-14-amino-10-metyl-4,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on (4,5 mg, 0,015mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82 - 8,77 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 6,45 (d, J=0,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, J=12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,36 - 2,23

(m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,67 - 1,35 (m, 2H), 1,26 - 1,13 (m, 1H), 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3H). MS(ESI) *m/z*: 621,0 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,24 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 18 nM.

Ví dụ 52

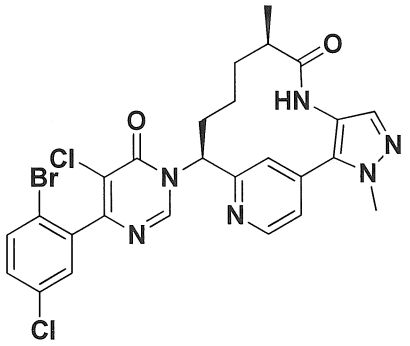
Điều chế axit 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic



Dung dịch chứa etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat trifloaxetat (7 mg, 0,011mmol) trong THF (56 µl) được bổ sung dung dịch chứa $LiOH·H_2O$ (4,7 mg, 0,112mmol) trong nước (56 µl). Hỗn hợp vẩn đục thu được được bổ sung MeOH (1 giọt). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 h. Dung dịch này được axit hóa đến độ pH=5 bằng dung dịch HCl 1N và, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được trifloaxetat của axit 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (0,0024 g, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 599,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 8,73 - 8,66 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,16 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,61 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): SunFire, RT = 6,48 phút, 99,3% độ tinh khiết; Ki Yếu tố XIa = 5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,400 nM.

Ví dụ 53

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-5-clo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



53A. Điều chế 6-(2-brom-5-clophenyl)-5-clopyrimiđin-4-ol

Huyền phù chứa 6-(2-brom-5-clophenyl)pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 44, (40 mg, 0,140mmol) trong MeCN (1401 µl) được bổ sung NCS (20,58 mg, 0,154mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được 6-(2-brom-5-clophenyl)-5-clopyrimiđin-4-ol (42 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 320,9 $(M+H)^+$.

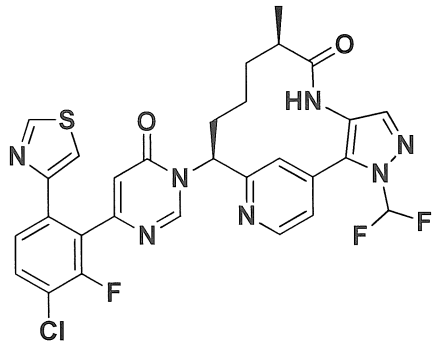
53B. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-5-clo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9R,13S)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-5-clo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (8,3 mg, hiệu suất 41,1%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(2-brom-5-clophenyl)-5-clopyrimiđin-4-ol (8,6 mg, 0,027mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (8 mg, 0,027mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 603,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d,

J=5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 6,06 (dd, J=12,4, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,72 (td, J=6,7, 3,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,73 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,24 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,200 nM.

Ví dụ 54

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



54A. Điều chế 4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin

4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10C (1 g, 3,94mmol) trong ACN (26,3 ml) được làm lạnh đến 0 °C và *p*TsOH.H_2O (1,875 g, 9,86mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung $NaNO_2$ (0,544 g, 7,88mmol) và NaI (1,477 g, 9,86mmol) trong nước (13,14 ml). Sau 1 h, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô một phần để loại bỏ ACN và sau đó $NaHCO_3$ được bổ sung vào để trung hòa dung dịch này. Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được chất rắn, chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký pha hiệu suất thường để thu được 4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,934 g, 65%). MS(ESI) *m/z*: 365,2 $(M+H)^+$.

54B. Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol

6-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol được điều chế theo các phương pháp như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 4B để tổng hợp 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol, bằng cách thay 4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-metoxypyrimiđin, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 4A, bằng 4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin. MS(ESI) *m/z*: 350,8 $(M+H)^+$.

54C. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9R,13S)-13-[4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol (62,7 mg, 0,179mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (60 mg, 0,179mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 667,1 $(M+H)^+$.

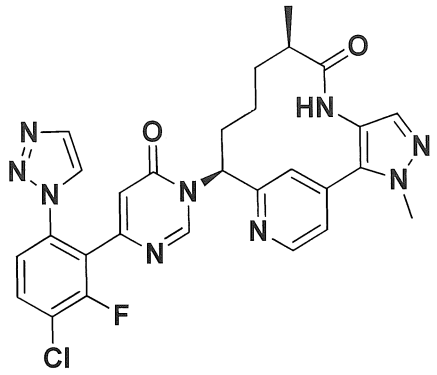
54D. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Ống vi sóng được bổ sung (9R,13S)-13-[4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,030mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)thiazol (9,47 mg, 0,045mmol), K_3PO_4 (29,9 µl, 0,090mmol) và THF (299 µl). Dung dịch này được sục Ar trong thời gian vài phút, sau đó (DtBPF)$PdCl_2$ (0,974 mg, 1,495 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C qua đêm. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và Ar lại được sục vào dung dịch này trong thời gian vài phút và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)thiazol (9,47 mg, 0,045mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (3,46 mg, 2,99 µmol) bổ sung được bổ sung vào. Dung dịch này được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian

30 phút. Sau đó, dung dịch này được lọc và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,67 mg, 2,9%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 (dd, *J*=12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,71 (dt, *J*=6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,41 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,66 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 625,9 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,51 phút, độ tinh khiết = 96,4%; Ki Yếu tố XIa = 1,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 230 nM.

Ví dụ 55

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



55A. Điều chế 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol

Dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (2,5 g, 22,11mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung NaH (0,973 g, 24,32mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Huyền phù này được bổ sung MeI (1,382 mL, 22,11mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô, tiếp đó là tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (1,9 g, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

55B. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Lọ chịu áp được bổ sung (S)-*tert*-butyl 1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-enylcarbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, (3,0 g, 10,61mmol), 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,348 g, 10,61mmol), đi(ađamant-1-yl)(butyl)phosphin (1,141 g, 3,18mmol), axit pivalic (0,369 mL, 3,18mmol) và K_2CO_3 (4,40 g, 31,8mmol). Hỗn hợp nêu trên được bổ sung DMF (21 mL) và lọ này được sục và được xả (3x) Ar. Hỗn hợp này được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,476 g, 2,122mmol). Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc và được phân bố giữa 10% nước LiCl (15 mL) và EtOAc (30 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,2 g, hiệu suất 29%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 374,4 $(M+H)^+$.

55C. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,2 g, 3,21mmol) trong MeOH (10 mL) và CH_3COOH (1 ml) được gia nhiệt đến 60 °C. Sau đó, dung dịch trong suốt này được bổ sung từ từ Zn (0,420 g, 6,43mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian thêm 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,88 g, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 344,4 $(M+H)^+$.

55D. Điều chế *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-metyl-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-2-metylbut-3-enoyl)oxazoliđin-2-on (385 mg, 3,84mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian

2A, (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (880 mg, 2,56mmol) và pyriđin (0,620 mL, 7,69mmol) trong EtOAc (40 mL) ở nhiệt độ -10 °C trong môi trường Ar được bổ sung từng giọt T3P® (50% khối lượng trong EtOAc) (3,05 mL, 5,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10 °C và được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các lớp hữu cơ được gộp lại với nhau, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-metyl-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,6 g, hiệu suất 52%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 426,5 $(M+H)^+$.

55E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl ((*S*)-1-(4-(1-metyl-4-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (600 mg, 1,410mmol) trong DCE (18 mL) được sục Ar (3x). chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (480 mg, 0,564mmol) được bổ sung vào và Ar lại được sục vào hỗn hợp phản ứng này và được tháo ra (3x). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong lọ vi sóng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (118 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 398,5 $(M+H)^+$.

55F. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Dung dịch đã được loại khí chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat (118 mg, 0,297mmol) trong EtOH (12 mL) được bổ sung Pd/C (31,6 mg, 0,030mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng này khuấy trong môi trường H_2 ở áp suất 55 psi trong thời gian 5 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-

tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat. (92 mg, 72%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 400,4 $(M+H)^+$.

55G. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, đihyđroclorua

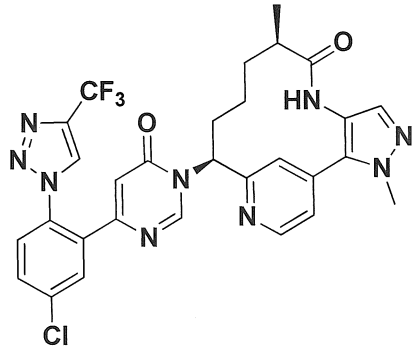
Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (92 mg, 0,230mmol) trong MeOH (3 mL) được bổ sung dung dịch HCl 4M trong đioxan (3 mL, 12mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on đihyđroclorua (86 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 300,4 $(M+H)^+$.

55H. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on đihyđroclorua và 6-(3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 7. MS(ESI) *m/z*: 574,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,27 (ddt, *J*=12,7, 8,5, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (ddd, *J*=15,1, 10,0, 5,3 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,68 (m., 1H). HPLC phân tích (phương pháp A): RT = 6,41 phút, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 1,0 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 24 nM.

Ví dụ 56

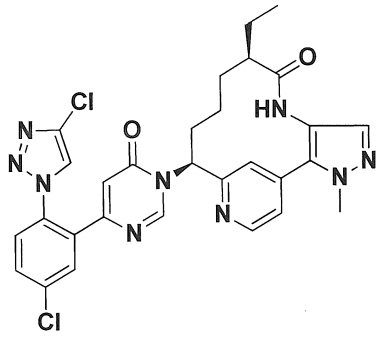
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



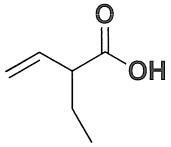
Lọ nhấp nháy chứa 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (22,8 mg, 0,067mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, HATU (33,0 mg, 0,087mmol) trong ACN khan (0,5 mL) được bổ sung DBU (15 mL, 0,100mmol). Sau 30 phút, dung dịch chứa (9R,13S)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,067mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32, in 0,5ml CH_3CN và DMF (0,1 ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (26,98 mg, hiệu suất 53,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 624,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) d 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,3 Hz, 1H), 2,27 (tt, *J*=12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,45 (ddd, *J*=15,0, 9,8, 5,0 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,69 (br. s., 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) d -62,54 (s), -77,44 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,02 phút, độ tinh khiết = 96,7%; Ki Yếu tố XIa = 1,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 24 nM.

Ví dụ 57

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

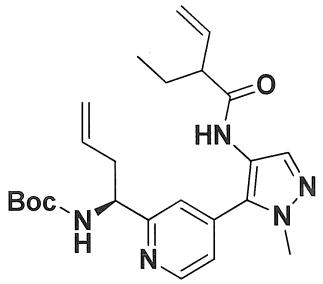


57A. Điều chế axit 2-etylbut-3-enoic



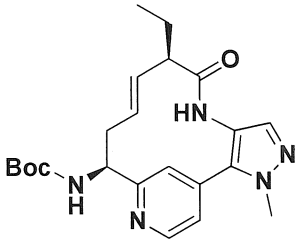
Bình cầu khô được bổ sung 2 M DIA trong THF (8,28 mL, 58,1mmol) và THF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến -78 °C và 1,6 M nBuLi trong hexan (23,23 mL, 58,1mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 30 phút. Axit but-3-enoic (2,00 g, 23,23mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, EtI (5,44 g, 34,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 mL). Độ pH của hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến <4 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-60% EtOAc/Hex gradien) để thu được axit 2-etylbut-3-enoic (450 mg, 2,37mmol, hiệu suất 10,2%) dưới dạng chất lỏng trong suốt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5,89 - 5,75 (m, 1H), 5,22 - 5,18 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 2,95 (q, *J*=7,5 Hz, 1H), 1,83 (dt, *J*=13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,61 (dt, *J*=13,6, 7,4 Hz, 1H), 0,95 (t, *J*=7,4 Hz, 3H).

57B. Điều chế *tert*-butyl ((1*S*)-1-(4-(4-(2-etylbut-3-enamiđo)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat



Bình cầu đáy tròn được bổ sung (S)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32C, (1000 mg, 2,91mmol), EtOAc (20 mL), axit 2-etylbut-3-enoic (332 mg, 2,91mmol), và pyriđin (0,71 mL, 8,74mmol). Dung dịch này được làm lạnh trong bể nước muối/nước đá và 50% T3P® (2,60 mL, 4,37mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-100% EtOAc/Hex gradien) để thu được *tert*-butyl ((1S)-1-(4-(4-(2-etylbut-3-enamiđo)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,10 g, 2,50mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 440,0 $(M+H)^+$.

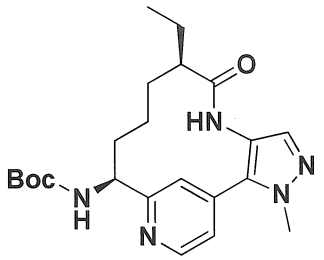
57C. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat



Lọ vi sóng được bổ sung *tert*-butyl ((1*S*)-1-(4-(4-(2-etylbut-3-enamiđo)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (500 mg, 1,138mmol) và DCE (12 mL). Phản ứng được sục Ar trong thời gian 1 phút. Sau đó chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (386 mg, 0,455mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng này

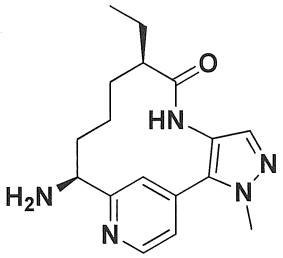
được đậy kín và được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-10% MeOH/CH_2Cl_2 gradien). Hai sản phẩm được phân lập. Sản phẩm rửa giải nhanh này là *tert*-butyl N-[(9*R*,10E)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (75 mg, 0,182mmol, hiệu suất 16,0%), MS(ESI) *m/z*: 412,2 $(M+H)^+$, hợp chất này được sử dụng tiếp và sản phẩm rửa giải chậm là chất đồng phân không đối quang khác, *tert*-butyl N-[(9*S*,10E)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (75 mg, 0,182mmol, hiệu suất 16,0%), MS(ESI) *m/z*: 412,2 $(M+H)^+$.

57D. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat



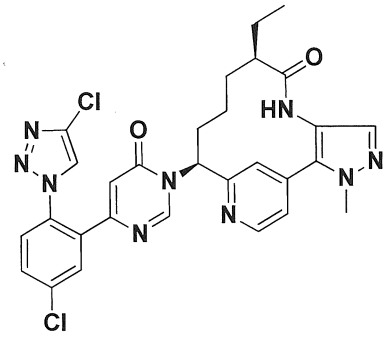
Bình cầu đáy tròn 3-cổ được bổ sung *tert*-butyl N-[(9*R*,10E)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat (115 mg, 0,279mmol), EtOH (10 mL) và PtO_2 (31,7 mg, 0,140mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường H_2 (áp suất bình cầu) trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc một cách cẩn thận qua XELIT® và được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-10% MeOH/CH_2Cl_2 gradien) để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (75 mg, 0,181mmol, hiệu suất 64,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 414,2 $(M+H)^+$.

57E. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-9-etyl-3-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (75 mg, 0,181mmol), đioxan (3 mL), dung dịch HCl 4N (18,14mmol) và MeOH (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, trihyđroclorua. Sản phẩm này được hòa tan trong MeOH (1 mL) để thu được dung dịch màu nâu trong suốt. Dung dịch này được bổ sung vào hộp nhựa MP AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 đã được rửa trước. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu nâu nhạt trong suốt. Cô, thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (75 mg, 0,177mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu be. MS(ESI) *m/z*: 314,2 $(M+H)^+$.

57F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

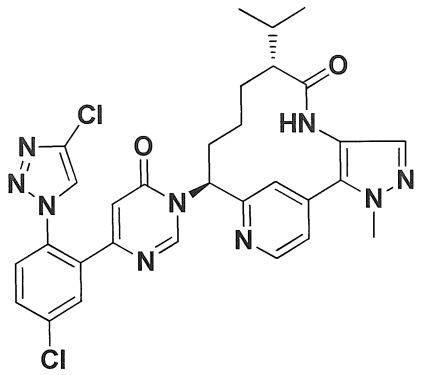


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5 mg, 6,82 µmol, hiệu suất 26,3%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (8 mg,

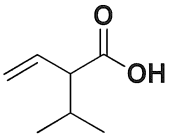
0,026mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9R)-13-amino-9-etyl-3-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (8 mg, 0,026mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,06 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,45 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 0,69 - 0,57 (m, 1H); MS(ESI) *m/z*: 604,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,23 phút, độ tinh khiết = 97,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,36 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 37 nM.

Ví dụ 58

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



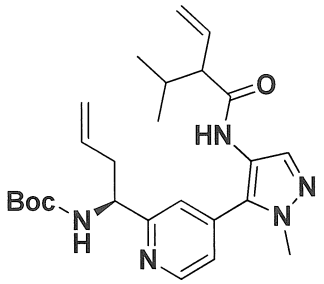
58A. Điều chế axit 2-isopropylbut-3-enoic



Bình cầu đáy tròn đã được làm khô bằng ngọn lửa được bổ sung 2 M DIA trong THF (3,64 ml, 25,6mmol) và THF (58,1 ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến -78 °C và 1,6 M nBuLi trong hexan (15,97 ml, 25,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 30 phút. Axit but-3-enoic (0,990 ml, 11,62mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm 30 phút. Sau đó, ở nhiệt độ -78 °C, *i*PrI (1,74 ml, 17,42mmol) được bổ sung vào và

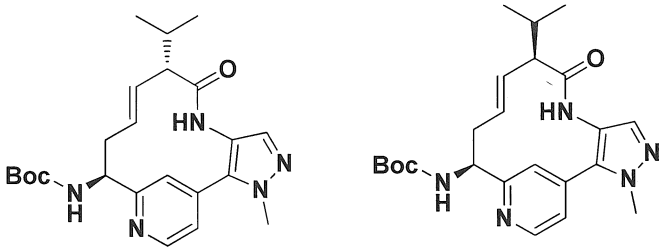
hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (15 ml). Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến <4 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-50% EtOAc/Hex gradien) để thu được axit 2-isopropylbut-3-enoic (800 mg, 6,24mmol, hiệu suất 53,7%) dưới dạng chất lỏng trong suốt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5,98 - 5,65 (m, 1H), 5,33 - 5,05 (m, 2H), 2,73 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,09 - 0,74 (m, 6H).

58B. Điều chế *tert*-butyl ((1*S*-[1-(4-{1-metyl-4-[2-(propan-2-yl)but-3-enamiđo]-1H-pyrazol-5-yl}pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl]carbamat



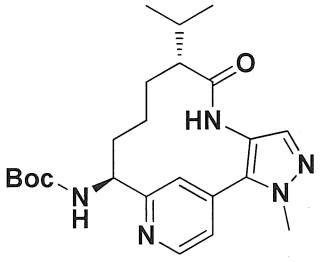
Bình cầu đáy tròn được bổ sung (S)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32C, (765 mg, 2,228mmol), EtOAc (20 mL), axit 2-isopropylbut-3-enoic (286 mg, 2,228mmol), và pyriđin (0,540 mL, 6,68mmol). Dung dịch này được làm lạnh trong bể nước muối/nước đá và 50% T3P® (1,989 mL, 3,34mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-100% EtOAc/Hex gradien) để thu được *ter*t-butyl ((1*S*)-1-(4-(4-(2-isopropylbut-3-enamiđo)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (850 mg, 1,874mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 454,2 $(M+H)^+$.

58C1 và 58C2. Điều chế *tert*-butyl N-[(9S,10E,13S)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat, và *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15 tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat



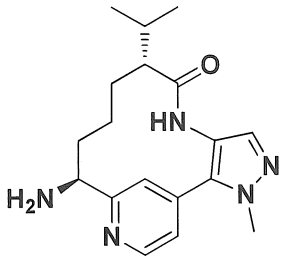
Lọ vi sóng được bổ sung *ter*t-butyl ((1*S*)-1-(4-(4-(2-isopropylbut-3-enamiđo)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (250 mg, 0,551mmol) và DCE (15 mL). Phản ứng được sục Ar trong thời gian 1 phút. Sau đó chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (187 mg, 0,220mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 60 phút Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha ngược để thu được 58C1, *tert*-butyl N-[(9*S*,10E,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat trifloaxetat (50 mg, 0,093mmol, hiệu suất 16,8%), (ESI) *m/z*: 426,2 $(M+H)^+$, hợp chất này có thời gian lưu ngắn hơn và 58C2, *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat trifloaxetat (50 mg, 0,093mmol, hiệu suất 16,8%), MS(ESI) *m/z*: 426,2 $(M+H)^+$ có thời gian lưu dài hơn.

58D. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat



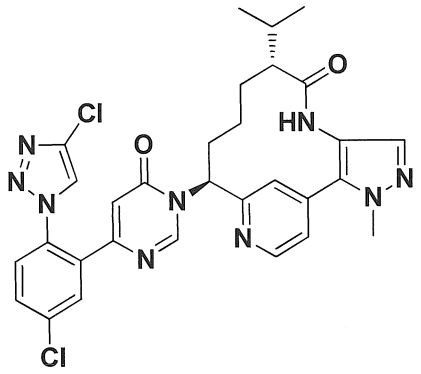
Bình cầu đáy tròn 3-cổ được bổ sung *tert*-butyl N-[(9*S*,10E,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat trifloaxetat (20 mg, 0,037mmol), EtOH (3 mL) và PtO_2 (4,21 mg, 0,019mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường H_2 (áp suất bình cầu) trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc một cách cẩn thận qua XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (12 mg, 0,028mmol, hiệu suất 76%). MS(ESI) *m/z*: 428,2 $(M+H)^+$.

58E. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (20 mg, 0,047mmol), đioxan (3 mL), dung dịch HCl 4N trong đioxan (0,14 mL, 4,68mmol) và MeOH (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua. Sản phẩm này được bổ sung vào hộp nhựa MP AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 đã được rửa trước. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu nâu nhạt trong suốt. Cô, thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (7 mg, 0,016mmol, hiệu suất 34,3%) dưới dạng chất rắn. MS(ESI) *m/z*: 328,2 $(M+H)^+$.

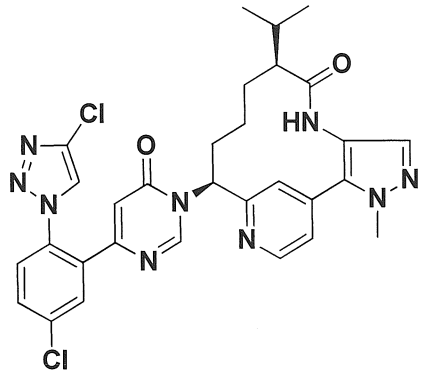
58F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



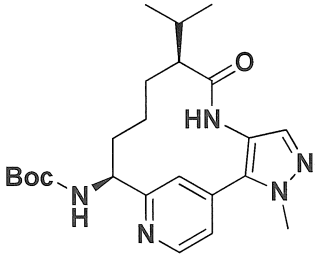
(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (6 mg, 8,03 µmol, hiệu suất 40,4%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (6,12 mg, 0,020mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9R,13S)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (6,5 mg, 0,020mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,36 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,41 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J*=12,4, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,16 (tt, *J*=12,6, 4,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,71 (m, 5H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,03 (dd, *J*=6,4, 3,7 Hz, 6H), 0,82 (q, *J*=11,4 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z*: 618,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,50 phút, độ tinh khiết = 98,0%; Ki Yếu tố XIa = 56 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,300 nM.

Ví dụ 59

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

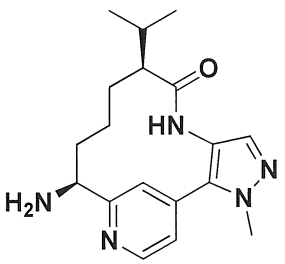


59A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat



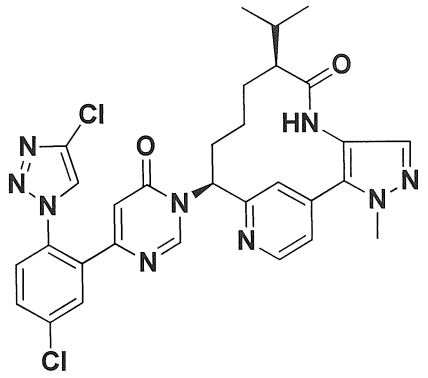
Bình cầu đáy tròn 3-cổ được bổ sung *tert*-butyl N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat trifloaxetat (15 mg, 0,028mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 58C2, EtOH (3 mL) và PtO_2 (3,16 mg, 0,014mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường H_2 (áp suất bình cầu) trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc một cách cẩn thận qua XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (10 mg, 0,023mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 618,2 $(M+H)^+$.

59B. Điều chế (9*S*,13*S*)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-3-metyl-8-oxo-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (20 mg, 0,047mmol), đioxan (3 mL), dung dịch HCl 4N trong đioxan (0,142 mL, 4,68mmol) và MeOH (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha ngược để thu được (9*S*,13*S*)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua. Sản phẩm này được bổ sung vào hộp nhựa MP AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 đã được rửa trước. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu nâu nhạt trong suốt. Cô, thu được (9*S*,13*S*)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (1,5 mg, 3,43 µmol, hiệu suất 7,34%) dưới dạng chất rắn màu be. MS(ESI) *m/z*: 328,2 $(M+H)^+$.

59C. Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

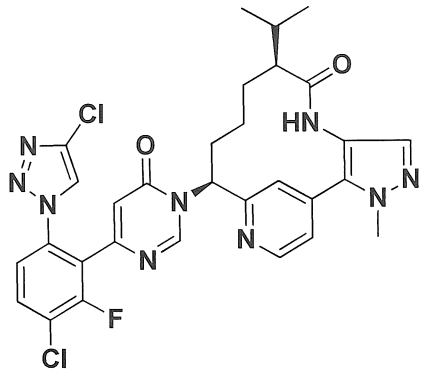


(9S,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,6 mg, 0,778 µmol, hiệu suất 21,23%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (1,129 mg, 3,66 µmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9S,13S)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (1,2 mg, 3,66 µmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,38 - 8,36

(m, 1H), 7,92 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,55 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,98 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,87 - 1,67 (m, 3H), 1,43 (br. s., 1H), 0,97 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: 618,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,52 phút, độ tinh khiết = 95,0%; Ki Yếu tố XIa = 3,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 370 nM.

Ví dụ 60

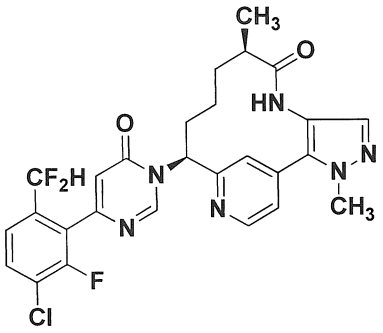
Điều chế (9S,13S)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



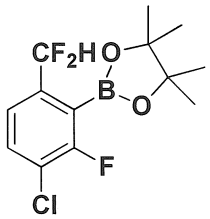
(9S,13S)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,8 mg, 1,013 µmol, hiệu suất 3,32%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl) pyrimiđin-4-ol (12,43 mg, 0,031mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10 và (9S,13S)-13-amino-3-metyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10 mg, 0,031mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,01 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 3H), 2,14 - 1,97 (m, 4H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,42 (br. s., 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J*=6,4 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: 636,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,266 phút, độ tinh khiết = 95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,53 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 40 nM.

Ví dụ 61

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

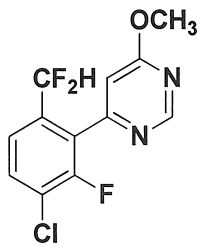


61A. Điều chế 2-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



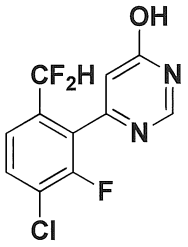
Bình cầu đáy tròn khô được bổ sung 1-clo-4-(điflometyl)-2-flobenzen (180 mg, 0,997mmol) và THF (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến -78 °C và dung dịch LDA 2M trong THF (0,498 mL, 0,997mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển sang màu đỏ sẫm ngay lập tức sau khi bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 5 phút và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (371 mg, 1,994mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được chuyển sang màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (30 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (građien 0-30% EtOAc/Hex) để thu được 2-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (125 mg, 0,408mmol, hiệu suất 40,9%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,74 (m, 1H), 1,31 (s, 12H).

61B. Điều chế 4-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin



Lọ vi sóng được bổ sung 2-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (120 mg, 0,391mmol), 4-clo-6-metoxypyrimiđin (56,6 mg, 0,391mmol), toluen (2 mL), EtOH (1 mL) và 2 M Na_2CO_3 (0,587 mL, 1,174mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar và $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,039mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (građien 0-30% EtOAc/Hex) để thu được 4-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (40 mg, 0,139mmol, hiệu suất 35,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,11 - 6,76 (m, 2H), 4,06 (s, 3H).

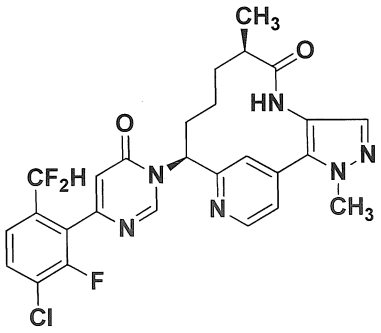
61C. Điều chế 6-(3-clo-6-(điflometyl)-2 flophenyl)pyrimiđin-4-ol



Bình cầu đáy tròn được bổ sung 4-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (40 mg, 0,139mmol), AcOH (0,5 mL) và 48% HBr (0,784 mL, 6,93mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 85 °C trong thời gian 45 phút. Sau đó, toluen (25 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cô. Sau đó, cặn được phân bố giữa EtOAc (25 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (15 mL) và nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-

100% EtOAc/Hex gradien) để thu được 6-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (36 mg, 0,131mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 13,25 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,16 - 6,79 (m, 1H), 6,72 (br. s., 1H).

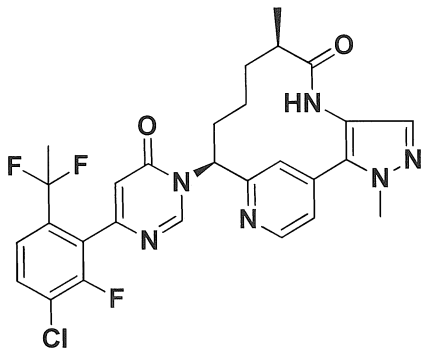
61D. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



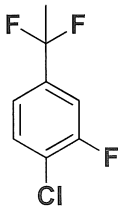
(9R,13S)-13-{4-[3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3,1 mg, 4,44 μmol, hiệu suất 7,38%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(điflometyl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (16,51 mg, 0,060mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,78 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 - 6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,08 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,75 (td, *J*=6,8, 3,2 Hz, 1H), 2,40 (tt, *J*=12,7, 4,6 Hz, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,53 (ddd, *J*=15,0, 9,9, 5,5 Hz, 1H), 1,05 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,76 (br. s., 1H); MS(ESI) *m/z*: 557,1 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,516 phút, độ tinh khiết = 96,0%; Ki Yếu tố XIa = 2,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 45 nM.

Ví dụ 62

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

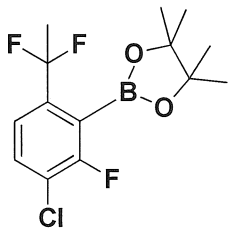


62A. Điều chế 1-clo-4-(1,1-đifloetyl)-2-flobenzen



Ống đậy kín được bổ sung 1-(4-clo-3-flophenyl)etanon (1 g, 5,79mmol), CH_2Cl_2 (10 mL) và DAST (2,297 mL, 17,38mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 8 h. Phản ứng này được dập tắt một cách cẩn thận bằng lạnh dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong thời gian 30 phút đến khi độ pH lớn hơn 7. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-10% EtOAC/Hex gradien) để thu được 1-clo-4-(1,1-đifloetyl)-2-flobenzen (300 mg, 1,54mmol, hiệu suất 26,6%) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 1,90 (t, *J*=18,2 Hz, 3H).

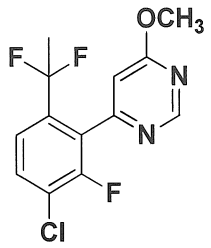
62B. Điều chế 2-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



Bình cầu đáy tròn khô được bổ sung 1-clo-4-(1,1-đifloetyl)-2-flobenzen (230 mg, 1,182mmol) và THF (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến -78 °C và dung dịch LDA 2M (0,71 mL, 1,418mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản

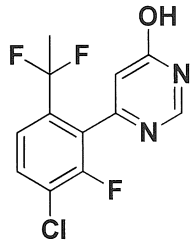
ứng chuyển sang màu đỏ sau khi bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 5 phút và sau đó 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (440 mg, 2,364mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78 °C thêm 20 phút. Hỗn hợp này chuyển sang màu vàng nhạ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (30 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (građien 0-30% EtOAc/Hex) để thu được 2-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (330 mg, 1,030mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,93 (t, *J*=18,3 Hz, 3H), 1,38 (s, 12H).

62C. Điều chế 4-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin



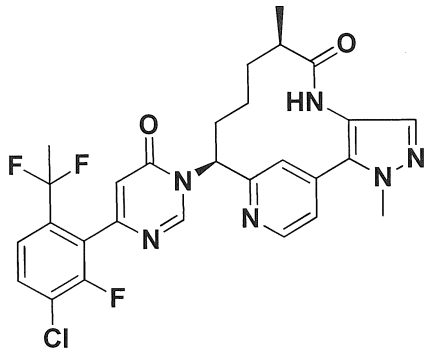
Lọ vi sóng được bổ sung 2-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (325 mg, 1,014mmol), 4-clo-6-metoxypyrimiđin (147 mg, 1,014mmol), toluen (4 mL), EtOH (2 mL) và 2 M Na_2CO_3 (1,52 mL, 3,04mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar và $Pd(PPh_3)_4$ (116,7 mg, 0,101mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (građien 0-30% EtOAc/Hex) để thu được 4-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (40 mg, 0,132mmol, hiệu suất 13,03%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=8,6, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,91 (t, *J*=18,6 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: 303,0, 305,0 $(M+H)^+$.

62D. Điều chế 6-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol



Bình cầu đáy tròn được bổ sung 4-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (35 mg, 0,116mmol), AcOH (0,5 mL) và HBr (0,654 mL, 5,78mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 85 °C trong thời gian 45 phút. Sau đó, toluen (25 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc (25 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (15 mL) và nước muối (15 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-100% EtOAc/Hex građien) để thu được 6-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (28 mg, 0,097mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 289, 291,0 $(M+H)^+$.

62E. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

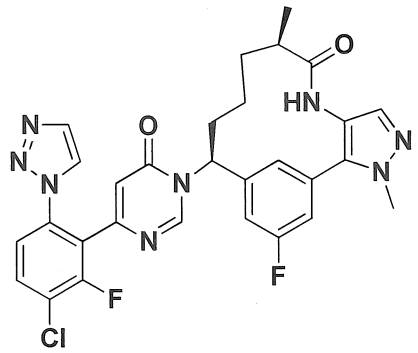


(9R,13S)-13-{4-[3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (30 mg, 0,042mmol, hiệu suất 69,9%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 6-(3-clo-6-(1,1-đifloetyl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (22,2 mg, 0,06mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,99 (br. s., 1H), 8,74 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,01 (d, *J*=9,9

Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,67 (br. s., 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,06 (br. s., 2H), 1,89 (t, *J*=18,6 Hz, 3H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (br. s., 1H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,73 (br. s., 1H); MS(ESI) *m/z*: 636,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,078 phút, độ tinh khiết = 96,0%; Ki Yếu tố XIa = 16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 240 nM.

Ví dụ 63

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

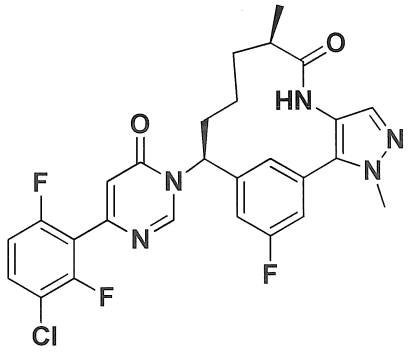


6-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,018 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 7, được bổ sung HATU (0,030 g, 0,078mmol) và dung dịch chứa DBU (0,014 mL, 0,090mmol) trong CH_3CN (0,5 ml). Sau 30 phút, (9R,13S)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,019 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 29, được bổ sung vào. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30 x100 mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1%TFA) (bắt đầu 20% B 10 min gradien). Phân đoạn mong muốn được cô và được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được (9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (4,5 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 591,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,79 (dd, *J*=12,9, 3,2 Hz, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 3H),

2,52 (td, *J*=6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,90 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 2H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 1,14 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,41 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 0,25 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 34 nM.

Ví dụ 64

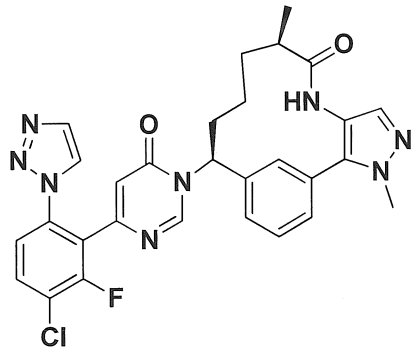
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch chứa 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol hyđrobromua (0,017 g, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 4, trong CH_3CN (1 ml), được bổ sung HATU (0,026 g, 0,068mmol) và DBU (0,028 mL, 0,184mmol). Sau 1 h, (9*R*,13*S*)-13-amino-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, (0,019 g, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 29, được bổ sung vào. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sau đó LCMS điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-16-flo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (3,4 mg, 11,9%). MS(ESI) *m/z*: 542,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR ((500MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,69 (br. s., 1H), 7,84 - 7,73 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,66 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (br. s., 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,88 (br. s., 1H), 1,45 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,21 (br. s., 1H), 1,11 (br. s., 1H), 0,97 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,50 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 26 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 450 nM.

Ví dụ 65

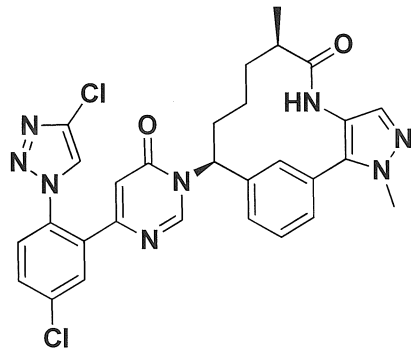
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



6-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (13,07 mg, 0,045mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 7, được bổ sung HATU (22,14 mg, 0,058mmol) và dung dịch chứa DBU (0,017 mL, 0,112mmol) trong ACN (0,5 ml). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, hyđroclorua (15 mg, 0,045mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 31, được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 h. Sau đó, phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sau đó, LCMS điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (3,2 mg, 12%). MS(ESI) *m/z*: 573,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,43 - 8,32 (m, 2H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 6,99 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,60 (d, *J*=11,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 3H), 2,32 (br. s., 1H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,41 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,14 (br. s., 2H), 0,96 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT= 1,41 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 0,23 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 22 nM.

Ví dụ 66

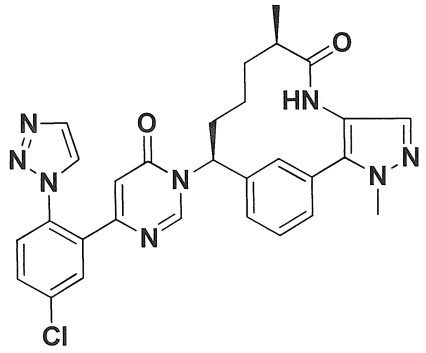
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Lọ loại 1-dram chứa huyền phù màu trắng của 6-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,026 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong CH_3CN (0,5 ml) được bổ sung HATU (0,041 g, 0,109mmol) và DBU (0,019 mL, 0,126mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,025 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 31, hợp chất này được bazơ hóa tự do thông qua hộp bazơ trong hỗn hợp DCM/MeOH và được làm khô, trong CH_3CN /DMF (0,5 ml) được bổ sung vào. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30 x100 mm (10:90 MeOH/H_2O to 90:10 MeOH/H_2O, 0,1%TFA) (građien 10 phút, bắt đầu 20% B) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (13,9 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 589,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,33 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,43 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J*=13,1, 3,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,22 (br. s., 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,25 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 67

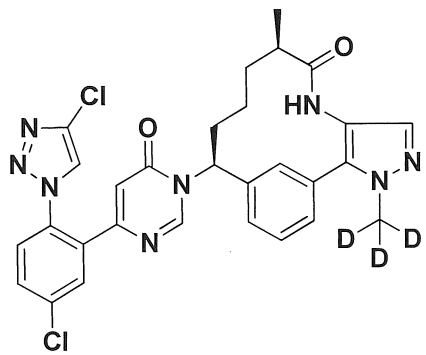
Điều chế (9*R*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Tinh chế hợp chất của Ví dụ 65 bằng HPLC pha ngược, sau đó, LCMS điều chế cũng thu được (9*R*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải đầu tiên (1,4 mg, 5,4%). MS(ESI) *m/z*: 573,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,60 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 1,82 (br. s., 1H), 1,68 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 1,37 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,11 (br. s., 2H), 1,07 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT= 1,39 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 256 nM.

Ví dụ 68

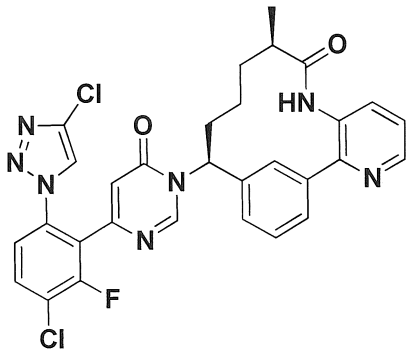
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(^{2}H$_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch chứa 6-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,031 g, 0,100mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong CH_3CN (0,8 ml) được bổ sung HATU (0,049 g, 0,129mmol) và DBU (0,023 mL, 0,149mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on 0,03 g, 0,100mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 36, được bổ sung (được rửa bằng 0,2 ml DMF). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 MeOH/H_2O to 90:10 MeOH/H_2O, 0,1% TFA) (25% B start, gradien 14 phút). Phân đoạn mong muốn được cô và được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (19,6 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 592,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,33 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,83 (dd, *J*=12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,22 (br. s., 1H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,44 phút, độ tinh khiết 95%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6 nM.

Ví dụ 69

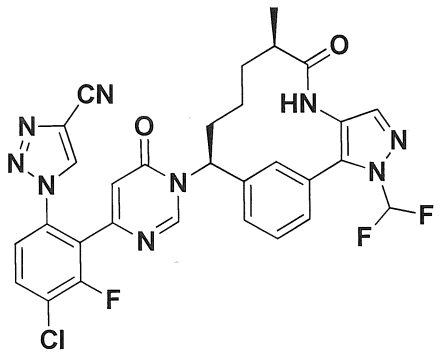
Điều chế (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat



Dung dịch chứa 6-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl] pyrimiđin-4-ol (4,42 mg, 0,014mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong CH_3CN (0,2 ml) được bổ sung HATU (6,69 mg, 0,018mmol) và DBU (3,06 µl, 0,020mmol). Sau 30 phút, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,004 g, 0,014mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (2 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 604,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,69 - 8,65 (m, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,74 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,55 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,83 (dd, *J*=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,55 (t, *J*=6,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,89 (br. s., 1H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,33 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 6,32 phút. Độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 1,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 54 nM.

Ví dụ 70

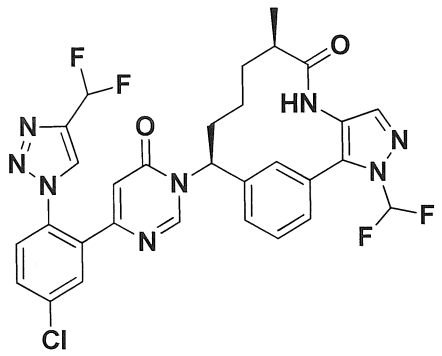
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Dung dịch chứa 1-[4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril (13,0 mg, 0,041mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 12, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,020 g, 0,053mmol) và DBU (9,28 µl, 0,062mmol). Sau 0,5 h, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (14,0 mg, 0,041mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). CH_3CN (0,2 ml) và DMF (0,2 ml) bổ sung được bổ sung vào để tráng các lọ và hoà tan các chất phản ứng. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (građien 14 phút, bắt đầu 20% B,) để thu được 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril (6 mg, hiệu suất 24,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 643,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,96 (br. s., 1H), 8,22 (br. s., 1H), 7,90 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,79 (br. s., 2H), 7,71 - 7,55 (m, 4H), 7,39 (br. s., 1H), 6,71 (br. s., 1H), 5,84 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 2,52 (br. s., 1H), 2,37 (br. s., 1H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,59 (br. s., 2H), 1,23 (br. s., 1H), 1,17 (br. s., 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) rt = 8,83 phút, độ tinh khiết =99%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4 nM.

Ví dụ 71

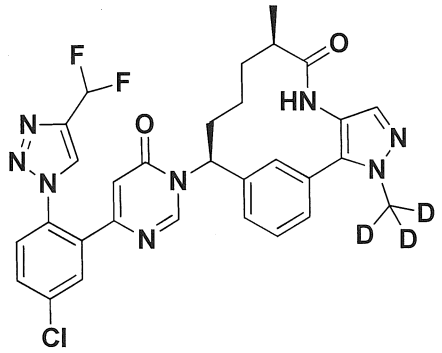
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch chứa 6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol (0,014 g, 0,043mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,021 g, 0,056mmol) và DBU (9,78 µl, 0,065mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,14 g, 0,043mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). CH_3CN (0,2 ml) và DMF (0,2 ml) bổ sung được bổ sung vào để tráng các lọ và hoà tan các chất phản ứng. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (9,9 mg, 35,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 641,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,53 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,38 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,20 - 6,81 (m, 1H), 6,42 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,82 (dd, J=12,8, 3,3 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J=10,2, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,79 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 0,17 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 46 nM.

Ví dụ 72

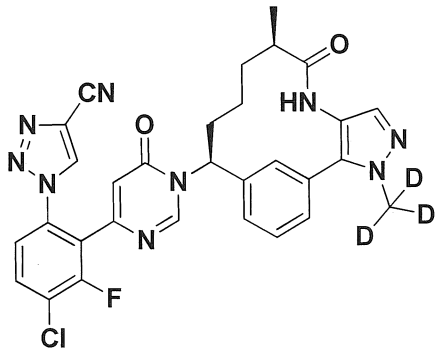
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch chứa 6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol (0,014 g, 0,043mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,021 g, 0,056mmol) và DBU (9,78 µl, 0,065mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,13 g, 0,043mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 36, được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). CH_3CN (0,2 ml) và DMF (0,4 ml) bổ sung được bổ sung vào để hòa tan các chất phản ứng. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10,5 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 608,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,52 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,75 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 6,83 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J*=13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,49 (dt, *J*=6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,09 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,21 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,94 phút, độ tinh khiết =99%; Ki Yếu tố XIa = 0,15 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 21 nM.

Ví dụ 73

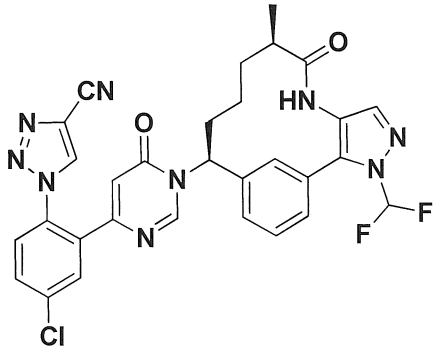
Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Dung dịch chứa 1-[4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril (0,010 g, 0,032mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 12, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,016 g, 0,041mmol) và DBU (7,14 µl, 0,047mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9- metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,095 g, 0,032mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 36, được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). CH_3CN (0,2 ml) và DMF (0,2 ml) bổ sung được bổ sung vào để hòa tan các chất phản ứng. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được 1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril (4,7 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 601,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,66 (m, 1H), 5,85 (dd, *J*=12,7, 3,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J*=10,2, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,90 (dd, *J*=9,6, 4,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 2H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,99 phút, độ tinh khiết =97%; Ki Yếu tố XIa = 0,15 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 9 nM.

Ví dụ 74

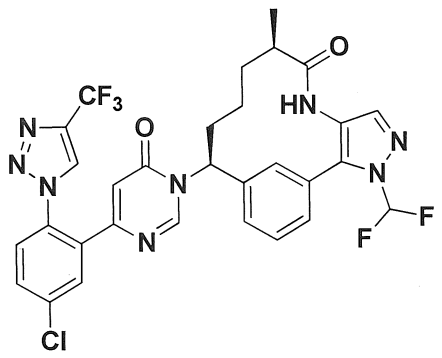
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Dung dịch chứa 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril (0,016 g, 0,054mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 18, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,026 g, 0,070mmol) và DBU (0,012 mL, 0,080mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,018 g, 0,054mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, được bổ sung cùng với DMF (0,5 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril (11,7 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 616,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 4H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,40 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (dd, *J*=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,50 (td, *J*=6,6, 3,7 Hz, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,90 (dd, *J*=10,0, 4,7 Hz, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,82, độ tinh khiết = 97%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 10 nM.

Ví dụ 75

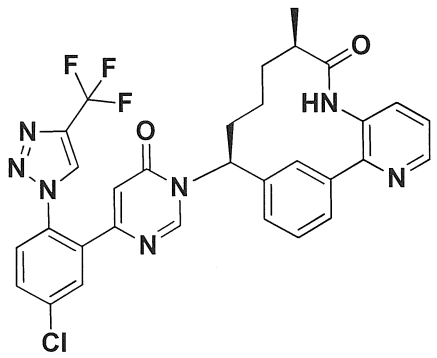
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch chứa 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol (0,029 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, trong CH_3CN (0,8 ml) được bổ sung HATU (0,041 g, 0,109mmol) và DBU (0,019 mL, 0,126mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,028 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 35, được bổ sung cùng với DMF (0,4 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 4 h, sau đó được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, gradien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (18,8 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 659,03 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,49 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J*=12,9, 3,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J*=10,2, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 9,40 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 15 nM.

Ví dụ 76

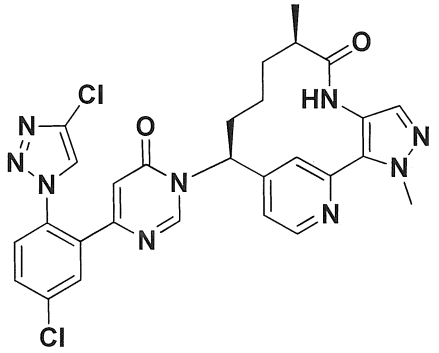
Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



Dung dịch chứa 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol (0,035 g, 0,102mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,050 g, 0,132mmol) và DBU (0,023 mL, 0,152mmol). Sau 30 phút, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,030 g, 0,102mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, được bổ sung cùng với DMF (0,6 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng LCMS điều chế, sử dụng (5:95 ACN/H_2O đến 95:5 ACN/H_2O, 0,1% TFA) để thu được (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (8,6 mg, 11,1%). MS(ESI) *m/z*: 620,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 - 8,72 (m, 1H), 8,59 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 4H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,28 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,88 - 5,72 (m, 1H), 2,49 (br. s., 1H), 2,27 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,10 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 1,85 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 1,55 (d, *J*=9,8 Hz, 2H), 1,28 (br. s., 1H), 1,13 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,55 phút, độ tinh khiết = 97%; Ki Yếu tố XIa = 1,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 130 nM.

Ví dụ 77

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

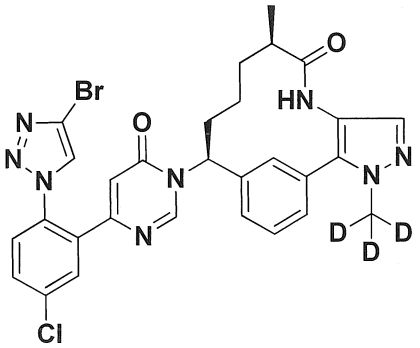


Dung dịch chứa 6-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol (0,019 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong CH_3CN (0,4 ml) được bổ sung HATU (0,030 g, 0,078mmol) và

DBU (0,014 mL, 0,090mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 42, được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (11,9 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 590,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ d 8,78 - 8,70 (m, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 5,77 (dd, *J*=12,5, 3,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (dd, *J*=7,5, 4,2 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 1H), 1,38 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 1,15 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,38 phút, độ tinh khiết = 96%; Ki Yếu tố XIa = 0,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 23 nM.

Ví dụ 78

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

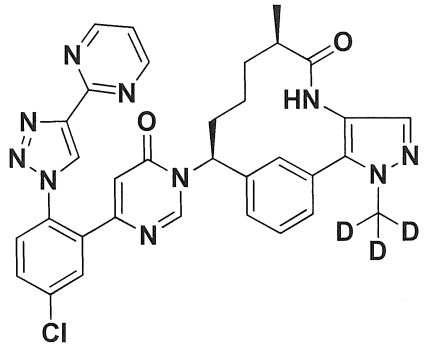


6-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,05 g, 0,142mmol) và HATU (0,070 g, 0,184mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung dung dịch DBU (0,032 mL, 0,213mmol) trong CH_3CN (0,8 ml). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,043 g, 0,142mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp

chất trung gian 36, được bổ sung vào và lọ này được rửa bằng DMF (0,2 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 MeOH/H_2O to 90:10 MeOH/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, gradien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (30 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được sử dụng trong phản ứng tiếp đó và lượng nhỏ (4 mg, chất rắn màu trắng sau khi làm khô ở nhiệt độ thấp) được phân lập bằng LCMS điều chế, sử dụng (5:95 ACN/H_2O to 95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc). MS(ESI) *m/z*: 638,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,71 (dd, *J*=12,7, 3,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 1,10 (br. s., 1H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,60 phút, độ tinh khiết = 96%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 7 nM.

Ví dụ 79

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyrimiđin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

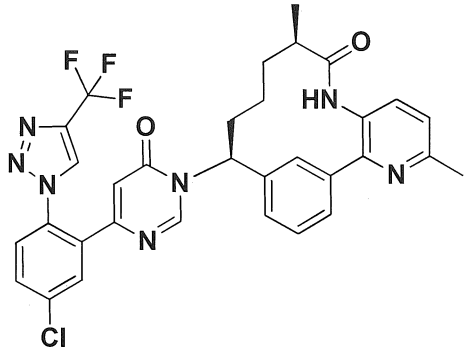


(9R,13S)-13-{4-[2-(4-brom-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on 0,014 g, 0,022mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 78, axit pyrimiđin-2-ylboric (2,59 mg, 0,021mmol), và dung dịch nước Na_2CO_3 2,0M (0,033 mL, 0,066mmol) được bổ sung vào đioxan (0,6 ml) và dung dịch

thu được được sục dòng Ar. $Pd(PPh_3)_4$ (1,270 mg, 1,099 μmol), sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 120 °C bằng vi sóng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được pha loãng bằng DMF, được lọc và được cô lại. Cặn được tinh chế bằng LCMS điều chế, sử dụng (5:95 ACN/H_2O đến 95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc) để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyrimiđin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (2,5 mg, 25%). MS(ESI) *m/z*: 636,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,16 - 9,11 (m, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,75 - 8,65 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,37 - 6,30 (m, 1H), 5,69 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,18 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 1,95 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,44 (d, *J*=9,5 Hz, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,43 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 1,0 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 150 nM.

Ví dụ 80

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



80A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl) phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl] carbamat (2,6 g, 7,97mmol), 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborinan (1,980 g, 8,77mmol), và KOAc (2,347 g, 23,91mmol) trong đioxan (35 ml). Hỗn hợp này được sục Ar trong 10 phút, sau đó sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,325 g, 0,398mmol)

được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90 °C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (50 ml) và nước (40 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (15 ml), nước muối (30 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (2,62 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 292,08 $(M+H)^+$.

80B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-6-metylpyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,67 g, 1,865mmol), 2-brom-6-metylpyriđin-3-amin (0,349 g, 1,865mmol), và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (4 mL, 8,00mmol) được bổ sung vào đioxan (9 ml) và dung dịch này được sục dòng Ar trong 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,108 g, 0,093mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-6-metylpyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,94g, 100%, độ tinh khiết 70%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 354,5 $(M+H)^+$.

80C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{6-metyl-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo] pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

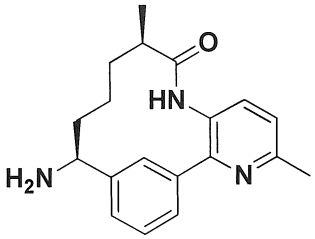
Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-6-metylpyriđin-2-yl)phenyl] but-3-en-1-yl]carbamat (0,65 g, 1,83mmol) trong EtOAc (0,58 ml), được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,239 g, 2,391mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 0,3 ml EtOAc. Dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C và pyriđin (0,446 ml, 5,52mmol) và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (2,189 ml, 3,68mmol) được bổ sung vào. Sau 3 h, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml) và được làm khô ($MgSO_4$). Hỗn hợp này được lọc và cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH

làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{6-metyl-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl] carbamat (0,65 g, 82%) dưới dạng bọt màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 436,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=1,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,90 - 5,67 (m, 2H), 5,22 - 5,03 (m, 4H), 5,00 - 4,75 (m, 3H), 3,05 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,62 (br. s. và m, 4H), 1,50 - 1,39 (m, 9H), 1,28 (d, *J*=7,2 Hz, 3H).

80D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-đimetyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{6-metyl-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl} phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,2 g, 0,459mmol) trong DCE đã được loại khí (20 ml) được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,156 g, 0,184mmol) và hỗn hợp phản ứng thu được này được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-đimetyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,19g, 100%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 408,08 $(M+H)^+$.

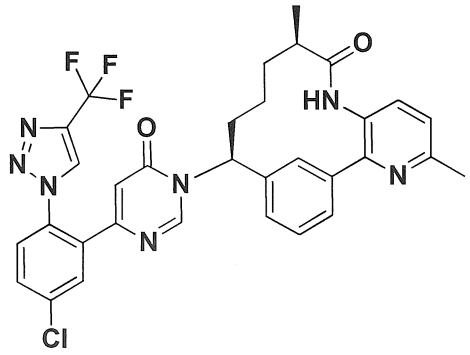
80E. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



tert-Butyl N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4,10-đimetyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,187 g, 0,459mmol) được hyđro hóa trong EtOH (3 ml) với sự có mặt của PtO_2 ở áp suất 20-30 psi. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được chất rắn sẫm màu (MS(ESI) *m/z*: 410,3 $(M+H)^+$), chất này sau đó được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng dung dịch HCl 4N trong đioxan (2 ml) và MeOH (2 ml). Muối HCl thu được được hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH và được cho đi qua hộp bazơ để thu được (0,16g, 118%)

chất rắn sẫm màu chứa thành phần chính là (10*R*,14*S*)-14-amino-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS(ESI) *m/z*: 310,3 $(M+H)^+$.

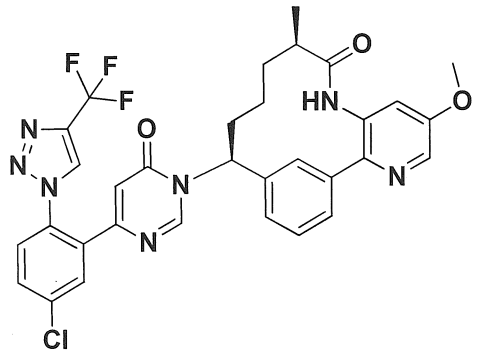
80F. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,033 g, 0,097mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và HATU (0,048 g, 0,126mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (0,022 mL, 0,145mmol) trong ACN (0,4 ml). Sau 30 phút, (10R,14S)-14-amino-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,033 g, 0,097mmol) được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và được tinh chế bằng LCMS điều chế, sử dụng (5:95 ACN/H_2O đến 95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc) để thu được (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4,10-đimetyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (5,8 mg, hiệu suất 7,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 634,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,34 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (br. s., 1H), 2,26 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 2,11 (br. s., 1H), 1,82 (br. s., 1H), 1,64 - 1,49 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,13 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,54 phút, độ tinh khiết = 97%; Ki Yếu tố XIa = 2,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 260 nM.

Ví dụ 81

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



81A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-metoxypyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,348 g, 0,969mmol), 2-brom-5-metoxypyriđin-3-amin (0,197g, 0,969mmol), và dung dịch nước Na_2CO_3 2,0M (2,422 mL, 4,84mmol) được bổ sung vào đioxan (8 ml) và dung dịch này được sục dòng Ar trong 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,056 g, 0,048mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-metoxypyriđin-2-yl) phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,391g, 100%) dưới dạng bọt màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 370,08 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,62 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 5,73 (ddt, *J*=17,1, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 2H), 4,93 (br. s., 1H), 4,81 (br. s., 1H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 1,44 (br. s., 9H).

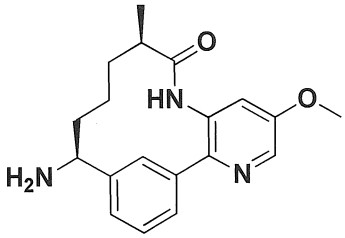
81B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{5-metoxy-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat.

tert-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-metoxypyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,358 g, 0,972mmol) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,126 g, 1,263mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong EtOAc (3 ml). Dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C. Pyriđin (0,236 ml, 2,91mmol) và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (1,157 ml, 1,943mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml) và EtOAc (20 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{5-metoxy-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,347g, 79%) dưới dạng bọt màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 452,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (dt, *J*=7,5, 1,9 Hz, 2H), 5,86 - 5,65 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 4H), 4,93 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 3,93 (s, 3H), 3,07 (quin, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 9H), 1,32 - 1,29 (m, 3H).

81C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxy-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat

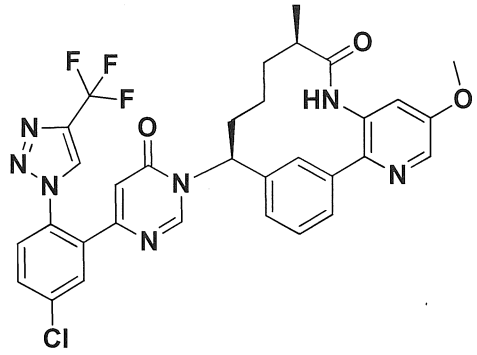
Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{5-metoxy-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl} phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,189 g, 0,419mmol) trong DCE đã được loại khí (20 ml) với sự có mặt của chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,107 g, 0,126mmol) được gia nhiệt đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxy-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,17g, 96%) dưới dạng dầu màu nâu sẫm. MS(ESI) *m/z*: 424,1 $(M+H)^+$.

81D. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



tert-Butyl *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxy-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,177 g, 0,418mmol) được hyđro hóa trong EtOH (3 ml) với sự có mặt của PtO_2 (20 mg) trong thời gian 8 h. Cặn dạng bùn đặc thu được được lọc qua XELIT® và được rửa bằng DCM, MeOH và EtOH để thu được 0,121g chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 426,4 $(M+H)^+$. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ được tiến hành bằng dung dịch HCl 4N trong đioxan (2 ml) trong MeOH (4 ml) trong thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hấp thụ trong hỗn hợp DCM/MeOH và được lọc qua hộp bazơ để thu được (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on dưới dạng chất rắn sẫm màu (0,108g, 79%). MS(ESI) *m/z*: 326,4 $(M+H)^+$.

81E. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

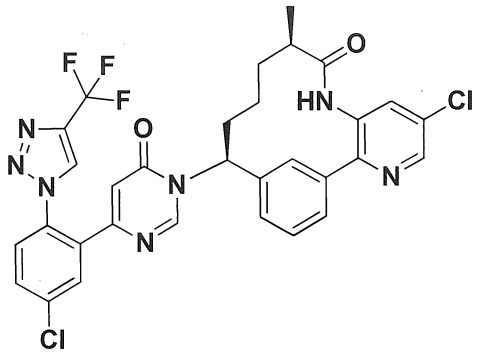


6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,032 g, 0,092mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và HATU (0,046 g, 0,120mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (0,021 mL, 0,138mmol) trong ACN (0,4 ml). Sau 30 phút, (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,030 g, 0,092mmol) được bổ sung cùng với DMF (0,4 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế hai lần bằng HPLC pha

ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5-metoxy-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (3,7 mg, 4,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 650,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,39 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J*=13,0, 3,5 Hz, 1H), 4,03 - 4,01 (m, 3H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 2H), 1,33 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,44, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 22 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 950 nM.

Ví dụ 82

Điều chế (10*R*,14*S*)-5-clo-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



82A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-clopyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,339 g, 0,944mmol), 2-brom-5-clopyriđin-3-amin (0,196 g, 0,944mmol), và dung dịch nước Na_2CO_3 2,0M (2,36 mL, 4,72mmol) được bổ sung vào đioxan (8 ml) và dung dịch thu được được sục dòng Ar trong 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,055 g, 0,047mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và được chiết bằng

EtOAc (3 x 30 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-clopyriđin-2-yl) phenyl]but-3-en-1-yl] carbamat (0,375g, 106%) dưới dạng bọt màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 374,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 5,72 (ddt, *J*=17,1, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 2H), 4,93 (br. s., 1H), 4,81 (br. s., 1H), 3,94 (br. s., 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 1,43 (br. s., 9H).

82B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{5-clo-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo] pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

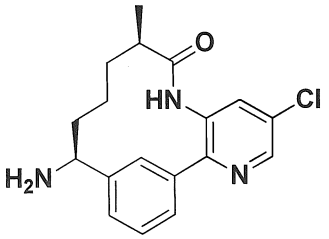
tert-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(3-amino-5-clopyriđin-2-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,358 g, 0,958mmol) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,125 g, 1,245mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 3 ml EtOAc, và dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C. Pyriđin (0,232 ml, 2,87mmol) và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (1,140 ml, 1,915mmol), sau đó được bổ sung vào. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml) và EtOAc (10 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{5-clo-3-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,31 g, 71%) dưới dạng bọt màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 456,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 5,82 - 5,66 (m, 2H), 5,21 - 5,11 (m, 2H), 5,11 - 5,06 (m, 2H), 4,93 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 3,08 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 9H), 1,30 (d, *J*=7,2 Hz, 3H).

82C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-clo-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat

Dung dịch chứa chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,107 g, 0,126mmol) và *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(3-{5-clo-3-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]pyriđin-2-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,191 g, 0,419mmol) trong DCE đã được loại khí (20 ml) được gia nhiệt

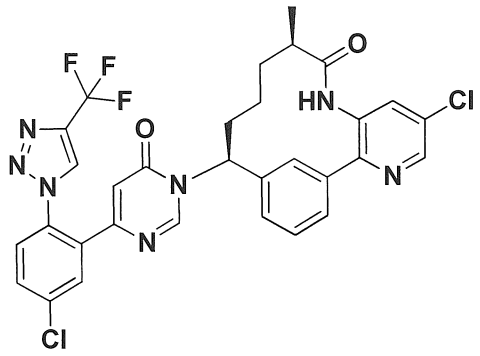
đến 120 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và nguyên liệu thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-clo-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,17 g, 95%) dưới dạng dầu màu nâu sẫm. MS(ESI) *m/z*: 428,2 $(M+H)^+$.

82D. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-amino-5-clo-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



tert-Butyl *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-clo-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,17 g, 0,397mmol) được hyđro hóa trong EtOH (3 ml) với sự có mặt của PtO_2 (20 mg) trong thời gian 8 h. MS(ESI) *m/z*: 430,3 $(M+H)^+$. Cặn dặn bùn đặc được lọc qua XELIT® và được rửa bằng DCM/MeOH/EtOH để thu được 0,169g chất rắn sẫm màu. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ được tiến hành bằng dung dịch HCl 4N trong đioxan (2 ml) và MeOH (2 ml) trong thời gian 4 h. Sau thời gian này, dung dịch này được cô và cặn được hấp thụ trong hỗn hợp DCM/MeOH và được cho đi qua hộp bazơ để thu được (10*R*,14*S*)-14-amino-5-clo-10-metyl-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on dưới dạng sản phẩm thô (0,159g, 121%), sản phẩm này được sử dụng dưới dạng như vậy. MS(ESI) *m/z*: 330,08 $(M+H)^+$.

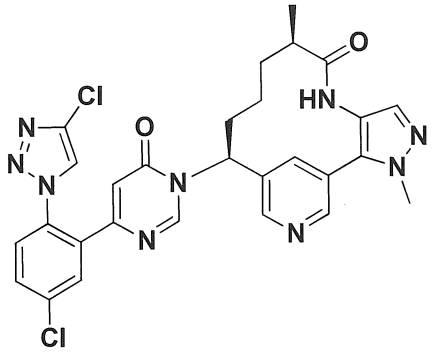
82E. Điều chế (10*R*,14*S*)-5-clo-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



HATU (0,045 g, 0,118mmol) và 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,031 g, 0,091mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (0,021 mL, 0,136mmol) trong CH_3CN (0,4 ml). Sau 30 phút, *tert*-butyl N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-clo-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,030 g, 0,091mmol) được bổ sung cùng với DMF (0,4 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô Cặn được tinh chế hai lần bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (10*R*,14*S*)-5-clo-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (3,0 mg, hiệu suất 4,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 654,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,79 - 7,67 (m, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J*=12,9, 3,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,55 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 1,33 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 9,88 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 3,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 240 nM.

Ví dụ 83

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



83A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[5-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl) pyriđin-3-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(5-brompyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl] carbamat (1,0 g, 3,06mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 26, trong đioxan (10 ml) được bổ sung 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,427 g, 3,36mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,164 g, 0,458mmol), K_2CO_3 (1,267 g, 9,17mmol) và axit pivalic (0,106 ml, 0,917mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar. $Pd(OAc)_2$ (0,069 g, 0,306mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 100 °C. Sau 4 h, phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[5-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,85 g, 74%) dưới dạng bọt màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 374,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,57 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,72 (t, *J*=1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 7,2 Hz, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 2H), 4,99 (br. s., 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,75 - 2,52 (m, 2H), 1,43 (br. s., 9H).

83B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[5-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl) pyriđin-3-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,85g, 2,276) trong axeton (60 ml) / nước (15 ml) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung NH_4Cl (0,609 g, 11,38mmol) và Zn (1,488 g, 22,76mmol). Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy và được phân bố giữa nước (20 ml) và EtOAc

(75 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[5-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-3-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,64 g, hiệu suất 65%). MS(ESI) *m/z*: 344,5 $(M+H)^+$.

83C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl]carbamat

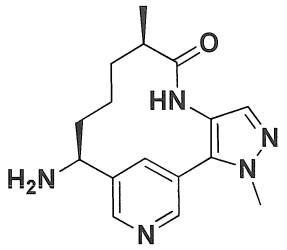
Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}pyriđin-3-yl) but-3-en-1-yl]carbamat (0,5 g, 1,45mmol) trong EtOAc (4 ml) được bổ sung dung dịch chứa axit (*R*)-2-metylbut-3-enoic (0,189 g, 1,893mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 0,3 ml EtOAc. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 0 °C và pyriđin (0,353 ml, 4,37mmol) và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (1,733 ml, 2,91mmol) được bổ sung vào. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 ml) và EtOAc (20 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl}pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,48 g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu hồng. MS(ESI) *m/z*: 426,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 6,95 (br. s., 1H), 5,91 (ddd, *J*=17,2, 10,0, 8,0 Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 4H), 4,95 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 3,85 - 3,77 (m, 3H), 3,10 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 9H), 1,37 - 1,29 (m, 3H).

83D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metyl-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl} pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,153 g, 0,36mmol) trong DCM (90 ml) được bổ sung *p*TsOH·H_2O (0,075 g, 0,396mmol) và hỗn hợp này được loại khí trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt đến 40 °C trong 1 h. chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,122 g, 0,144mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này

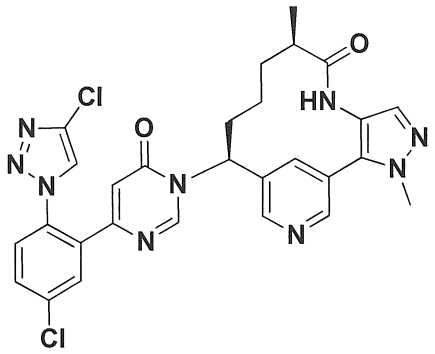
được gia nhiệt ở nhiệt độ 40 °C trong thời gian 24 h. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 ml) và được chiết bằng DCM (3 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (20 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 398,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,52 (br. s., 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,14 (br. s., 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,79 (br. s., 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,06 (br. s., 1H), 2,61 (br. s., 4H), 1,46 (br. s., 9H), 1,30 - 1,23 (m, 3H).

83E. Điều chế (9R,13S)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



tert-Butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (20 mg, 0,050mmol) được hyđro hóa trong EtOH (3 ml) với sự có mặt của PtO_2 (4 mg) ở nhiệt độ 55 psi. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được 16 mg chất rắn sẫm màu (MS(ESI) *m/z*: 400,08 $(M+H)^+$, chất này sau đó được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng dung dịch HCl 4N trong đioxan (1 ml) và MeOH (1 ml). Sau 3 h, hỗn hợp này được cô và muối HCl thu được được hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH và được cho đi qua hộp bazơ để thu được (9R,13S)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, 100%) dưới dạng chất rắn sẫm màu.

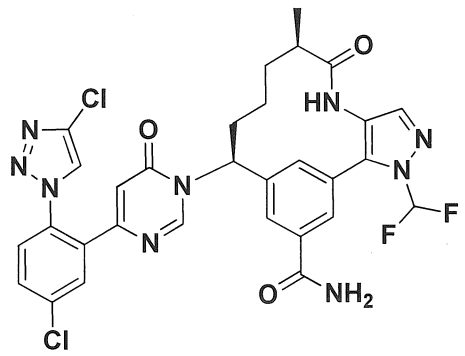
83F. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



6-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,015 g, 0,050mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và HATU (0,025 g, 0,065mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (0,011 mL, 0,075mmol) trong CH_3CN (0,4 ml). Sau 30 phút, (9R,13S)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,015 g, 0,050mmol) được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (4,1 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 590,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 5,79 (dd, *J*=13,0, 3,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,89 (br. s., 1H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 3H), 1,10 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) rt = 6,29 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 0,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 43 nM.

Ví dụ 84

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit



84A. Điều chế 3-brom-5-[(1*E*)-{[(*R*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]imino}metyl] benzamit

3-formylbenzonitril (3,49 g, 26,6mmol) trong dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (12 ml) được gia nhiệt đến 60 °C, NBS (5,68 g, 31,9mmol) được bổ sung vào trong 3 phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h. Phản ứng được dập tắt bằng cách rót vào nước đá. Sản phẩm này được lọc và được làm khô. Sản phẩm thô thu được được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo. Nguyên liệu thô được kết hợp với (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,382 g, 11,40mmol), Cs_2CO_3 (5,57 g, 17,10mmol) trong DCM (57,0 ml) và được khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được hóa đặc thành gel, được pha loãng bằng DCM và khuấy trong tổng thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước muối (40 ml) và DCM (50 ml). Gel không tan được lọc. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 3-brom-5-[(1*E*)-{[(*R*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]imino}metyl]benzamit (3,3 g). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (br. s., 1H), 8,26 (s, 2H), 7,68 (br. s., 1H), 1,20 (s, 9H).

84B. Điều chế 3-brom-5-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]amino}but-3-en-1-yl]benzamit

3-brom-5-[(1*E*)-{[(*R*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]imino}metyl]benzamit (3,3 g, 9,96mmol) trong THF (75 ml) được bổ sung In (1,716 g, 14,94mmol) và 3-bromprop-1-en (1,30 ml, 14,94mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 72 h, hỗn hợp phản ứng trở thành huyền phù màu xám và LCMS đã cho thấy phản ứng này chưa hoàn thành. 4g In và 2,6 ml 3-bromprop-1-en bổ sung được bổ sung vào. Sau một tuần bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô để thu

được 4 g hợp chất thô 3-brom-5-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]amino}but-3-en-1-yl]benzamit. MS(ESI) *m/z*: 373-375,1 $(M+H)^+$.

84C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-brom-5-carbamoylphenyl)but-3-en-1-yl] carbamat

3-brom-5-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]amino}but-3-en-1-yl]benzamit (3,7 g, 9,91mmol) trong (1:1) đioxan/MeOH (50 ml) được bổ sung 15 ml dung dịch HCl đậm đặc. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 24 h, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong DCM (50 ml) và được làm lạnh đến 0 °C. TEA (8,29 ml, 59,5mmol) và BOC_2O (2,301 ml, 9,91mmol) được bổ sung vào. Lượng bổ sung của dung dịch NaOH 1N được bổ sung để đảm bảo môi trường của hỗn hợp phản ứng là bazơ. Sau 24 h, hỗn hợp phản ứng đặc được lọc để thu được chất rắn dính. Cả chất rắn dính này lẫn phần dịch lọc được kết hợp và được phân bố giữa nước (100 ml) và EtOAc (150 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-brom-5-carbamoylphenyl)but-3-en-1-yl] carbamat (0,92 g, 25%). MS(ESI) *m/z*: 311-313,3 $(M+H\text{-}t\text{-butyl})^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,56 (t, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 6,40 (br. s., 1H), 5,74 - 5,59 (m, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 2,57 - 2,45 (m, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 9H).

84D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoyl-5-[1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(3-brom-5-carbamoylphenyl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,2 g, 0,542mmol) trong đioxan (3 ml) được bổ sung 1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol (0,106 g, 0,650mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,029 g, 0,081mmol), K_2CO_3 (0,225 g, 1,625mmol) và axit pivalic (0,019 ml, 0,162mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar. Sau đó, $Pd(OAc)_2$ (0,012 g, 0,054mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100 °C. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (20 ml) và EtOAc (20 ml) và được lọc. Phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha

thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoyl-5-[1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl] carbamat (0,177 g, 72,4%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 450,1 $(M-H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,16 - 6,82 (m, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 5,75 - 5,55 (m, 2H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 4,96 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 1,40 (d, *J*=7,2 Hz, 9H).

84E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoyl-5-[1-(điflometyl) -4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat

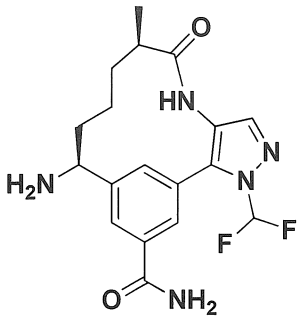
tert-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoyl-5-[1-(điflometyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,177 g, 0,392mmol) trong axeton (40 ml) / nước (12 ml), được làm lạnh đến 0 °C, được bổ sung dung dịch NH_4Cl (0,105 g, 1,960mmol) và Zn (0,256 g, 3,92mmol). Sau 18 h ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy và phần dịch lọc được phân bố giữa nước (20 ml) và EtOAc (25 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 25 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$) được lọc và cô. Dầu thô màu vàng trong EtOAc (3 ml) ở nhiệt độ 0 °C, được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,051 g, 0,510mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, pyriđin (0,095 mL, 1,176mmol) và dung dịch 50% EtOAc chứa T3P® (0,233 mL, 0,784mmol). Sau 24 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml) và EtOAc (20 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoyl-5-[1-(điflometyl)-4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,113 g, 57%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 448,3 $(M+H-t\text{-butyl})^+$.

84F. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-carbamoyl-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoyl-5-[1-(điflometyl)-4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,113 g, 0,224mmol) trong DCE đã được loại khí (11 ml) được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,08 g, 0,094mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt đến 120 °C trong

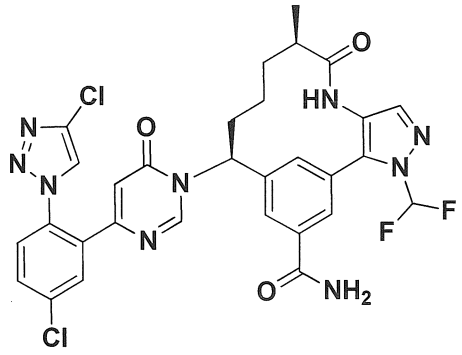
thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH làm dung môi rửa giải, thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-carbamoyl-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (33 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 420,2 (M+H-*t*-butyl)$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,73 (ddd, *J*=15,2, 10,5, 4,7 Hz, 1H), 4,65 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J=15,2, 9,2 Hz, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,70 (dt, *J*=12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,03 (q, *J*=11,4 Hz, 1H), 1,46 (br. s., 9H), 1,08 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

84G. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-carbamoyl-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,033 g, 0,069mmol) được hyđro hóa trong EtOH (1 ml) với sự có mặt của PtO_2 (5 mg). Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy lọc cỡ 0,45µM để thu được 0,022g chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 422,3 (M+H-*t*-butyl)$^+$. Hợp chất trung gian này được loại bỏ nhóm bảo vệ trong MeOH (1 ml) bằng dung dịch HCl 4N trong đioxan (0,5 ml). Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được hấp thụ trong hỗn hợp DCM/MeOH và được cho đi qua hộp bazơ và được cô để thu được (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit (22mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 378,2(M+H)$^+$.

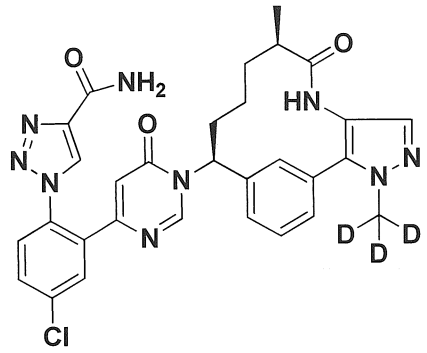
84H. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit



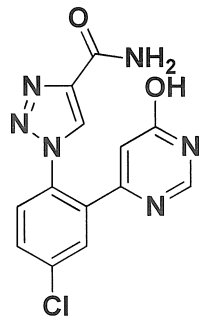
6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,018 g, 0,058mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và HATU (0,029 g, 0,076mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (0,013 mL, 0,087mmol) trong ACN (0,4 ml). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit (0,022g, 0,058mmol) được bổ sung cùng với DMF (0,2 ml). Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit (10 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 668,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,47 - 6,40 (m, 1H), 5,84 (dd, *J*=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,52 (ddd, *J*=10,0, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,67 - 1,47 (m, 2H), 1,22 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,39 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 18 nM.

Ví dụ 85

Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit



85A. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Huyền phù chứa 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit (60 mg, 0,18mmol) trong ACN (1 ml) được bổ sung TMSI (12 µL, 0,88mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10%. Chất rắn màu vàng không tan tạo thành được lọc và được rửa bằng nước để thu được thô 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit (30 mg, hiệu suất 41,8%). MS(ESI) *m/z*: 317,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 6,39 (s, 1H).

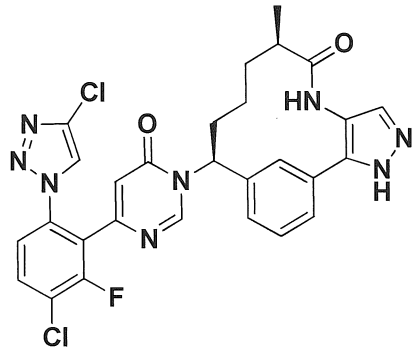
85B. Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit

1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit (0,004 g, 0,013mmol) và HATU (6,24 mg, 0,016mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (2,86 µl, 0,019mmol) trong CH_3CN (0,8 ml). Sau 30 phút, rắn (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,038 g, 0,013mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16, được bổ sung (được rửa bằng 0,2 ml DMF). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 h, sau đó được pha loãng bằng DMF, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng LCMS điều chế, sử dụng (5:95 ACN/H_2O đến 95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc) để thu được 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit (3,1 mg, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 601,08 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,28 (m, 1H), 5,69 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,45 (br. s., 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,15 - 1,10 (m, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,31 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 0,3 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 60 nM.

Ví dụ 86

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



86A. Điều chế 4-nitro-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol

Dung dịch chứa 4-nitro-1*H*-pyrazol (5,1 g, 45,1mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung *N*-xyclohexyl-*N*-metylxyclohexanamin (19,32 mL, 90mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt SEM-Cl (12 mL, 67,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và

EtOAc làm chất rửa giải để thu được 4-nitro-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol (4,6 g, hiệu suất 43%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 244 $(M-H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3Cl) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,04 - 0,00 (m, 9H).

86B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-nitro-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-bromphenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,4 g, 1,226mmol) trong DMF (3,07 ml) được bổ sung đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,066 g, 0,184mmol), 4-nitro-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol (0,298 g, 1,226mmol), K_2CO_3 (0,508 g, 3,68mmol) và axit pivalic (0,043 ml, 0,368mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar trong 10 phút, sau đó, $Pd(OAc)_2$ (0,028 g, 0,123mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 115 °C trong thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc / nước và được lọc qua giấy để loại bỏ Pd. Phần dịch lọc được chiết (2 x 20 ml) EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (15 ml), nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-nitro-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl] carbamat (0,315 g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 487,3 $(M-H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3Cl) δ 8,23 (s, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 5,69 (ddt, *J*=17,1, 10,1, 7,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,17 - 5,10 (m, 2H), 4,90 (br. s., 1H), 4,81 (br. s., 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 2,55 (br. s., 2H), 1,48 (br. s., 9H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,07 - 0,02 (m, 9H).

86C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat

tert-Butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-nitro-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl) phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,315 g, 0,645mmol) được hòa tan trong axeton (40 ml) / nước (12 ml), được làm lạnh đến 0 °C. NH_4Cl (0,172 g, 3,22mmol) và Zn (0,421 g, 6,45mmol) được bổ sung vào. Bể nước đá được loại bỏ. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (20 ml) và EtOAc (75 ml) và được lọc qua giấy. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha

thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,269 g, 91%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 459,5 $(M-H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 5,72 (ddt, *J*=17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,26 (m, 2H), 5,18 - 5,07 (m, 2H), 4,95 (br. s., 1H), 4,81 (br. s., 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,03 (br. s., 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 9H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,04 -0,03 (m, 9H).

86D. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,269 g, 0,586mmol) trong EtOAc (1 ml) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,076 g, 0,762mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, trong 1 mL EtOAc và dung dịch này được làm lạnh đến 0 °C. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung pyriđin (0,142 ml, 1,759mmol) và 50% EtOAc dung dịch chứa T3P® (0,698 ml, 1,173mmol). Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2R)-2-metylbut-3-enamiđo]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,241 g, 76%) as a màu hồng dầu. MS(ESI) *m/z*: 541,6 $(M-H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (br. s., 1H), 5,92 (ddd, *J*=17,2, 10,1, 7,9 Hz, 1H), 5,81 - 5,65 (m, 1H), 5,37 - 5,30 (m, 2H), 5,25 - 5,10 (m, 4H), 4,93 (br. s., 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,12 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 9H), 1,35 - 1,31 (m, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,03 - 0,02 (m, 9H).

86E. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

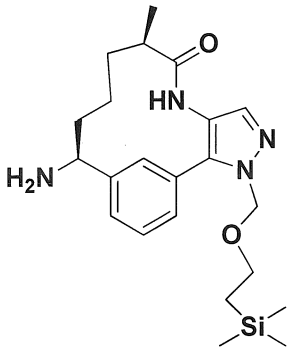
Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-metylbut-3-enamiđo]-1-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]carbamat (0,241 g,

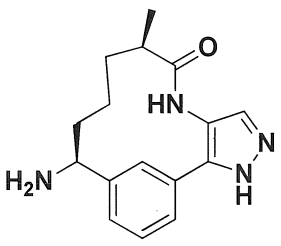
0,446mmol) trong DCM (55 ml), được sục Ar trong 15 phút. chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,151 g, 0,178mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40 °C. Sau 24 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng DCM và 0-10% MeOH và sau đó, lại sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,224 g, 98%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. MS(ESI) *m/z*: 513,5 $(M+H)^+$.

86F. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

tert-Butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7 -triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,16 g, 0,312mmol) được hyđro hóa ở áp suất 55 psi trong EtOH (4 ml), với sự có mặt của PtO_2 (7,09 mg, 0,031mmol). Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*R*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,15g, 93%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu xám. MS(ESI) *m/z*: 515,5 $(M+H)^+$.

86G. và 86H. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, và (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

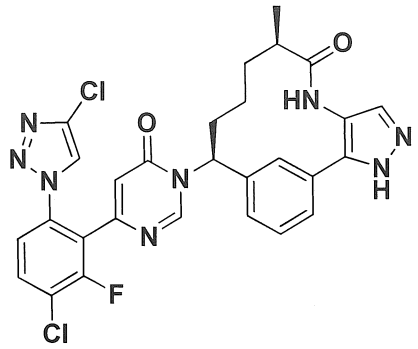




tert-Butyl *N*-[(9R,13S)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,15 g,

0,291mmol) được gia nhiệt trong nước (10 ml) bằng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 150 °C. Nước được lắng gạn ra khỏi chất dạng hắc ín và được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được hỗn hợp chứa (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (MS(ESI) *m/z*: 415,5 $(M+H)^+$)) và (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on one (MS(ESI) *m/z*: 285,5 $(M+H)^+$) (29 mg), chất này được sử dụng ở bước tiếp theo dưới dạng như vậy.

86I. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

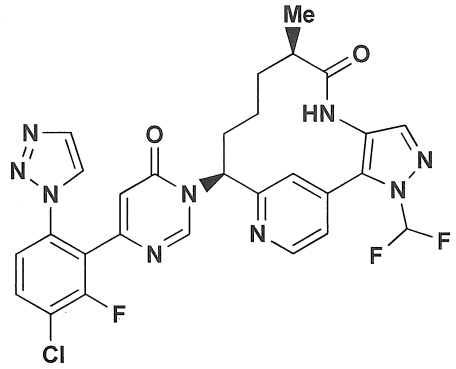


6-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,015 g, 0,046mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, và HATU (0,023 g, 0,059mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (10,34 µl, 0,069mmol) trong CH_3CN (0,8 ml). Sau 30 phút, hỗn hợp chứa (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on và (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (13 mg) trong DMF (0,8 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 24 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF, được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 MeOH/H_2O to 90:10 MeOH/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 25%B, građien 14 phút) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (2 mg, hiệu suất 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS(ESI) *m/z*: 593,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,10 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,67 - 6,62 (m, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,29 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,11 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 1,98 (br. s., 1H), 1,65 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,40 (br. s., 1H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,38 phút, độ tinh khiết = 90%; Ki Yếu tố XIa = 1,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 90 nM.

Ví dụ 87

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

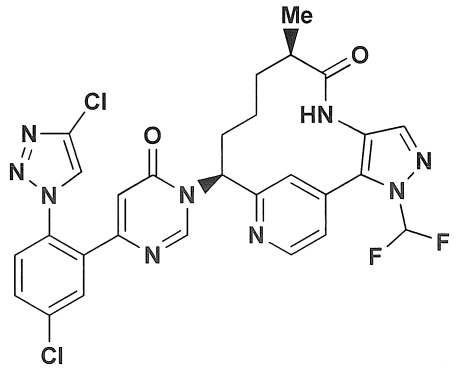


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,034 g, 0,116mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 7, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,039 g, 0,116mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30, để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat. MS(ESI) *m/z*: 610,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 2,43

- 2,35 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 8H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,21 - 1,10 (m, 1H), 0,67 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,59 phút, độ tinh khiết = 97,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,22 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 42 nM.

Ví dụ 88

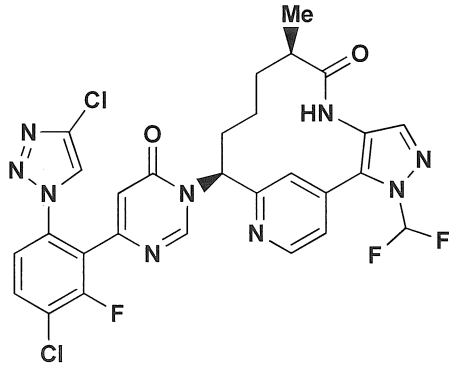
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,019 g, 0,062mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,021 g, 0,062mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30, để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat. MS(ESI) *m/z*: 626,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,91 - 8,83 (m, 1H), 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 6,36 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 6,06 - 5,95 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,87 phút, độ tinh khiết = 99,7%; Ki Yếu tố XIa = 0,12 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 30 nM.

Ví dụ 89

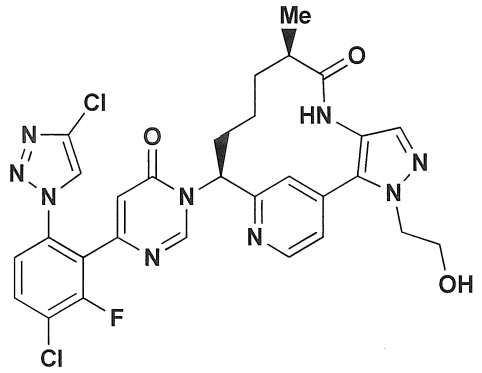
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on; trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,025 g, 0,063mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,021 g, 0,063mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30, để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat. MS(ESI) *m/z*: 644,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,92 - 8,84 (m, 1H), 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=1,5 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,07 - 5,97 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,36 phút, độ tinh khiết = 98,8%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 11 nM.

Ví dụ 90

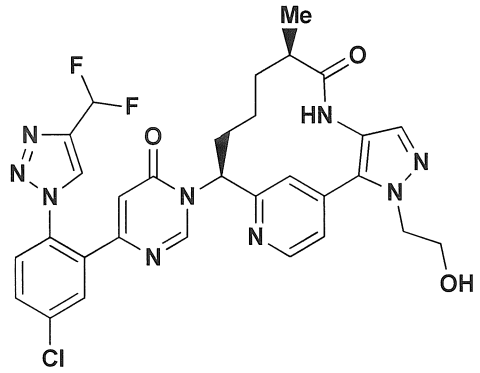
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,054 g, 0,167mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,055 g, 0,167mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 40. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat. (45 mg, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 1H), 4,13 - 3,86 (m, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,71 (td, *J*=6,8, 3,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,68 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 0,75 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 638,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,32 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,34 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 28 nM.

Ví dụ 91

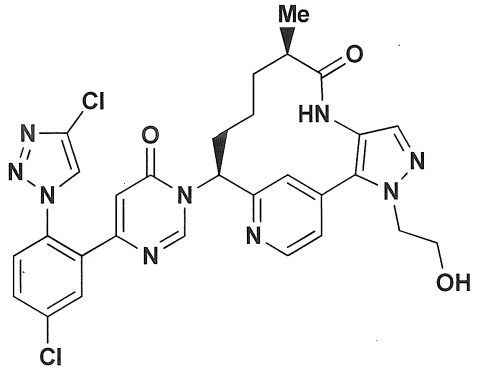
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,049 g, 0,152mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,050 g, 0,152mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 40. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (32 mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 7,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,61 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,16 - 6,80 (m, 1H), 6,34 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 4,09 - 3,87 (m, 2H), 2,67 (td, *J*=6,8, 3,0 Hz, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,34 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 636,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,32 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 2,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 220 nM.

Ví dụ 92

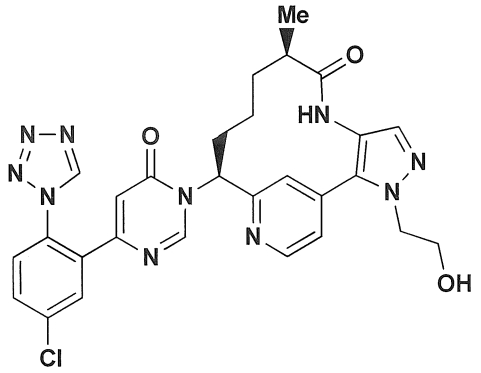
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,042 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,045 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 40. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (65 mg, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,37 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 2H), 4,09 - 3,91 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,69 (td, *J*=6,8, 3,0 Hz, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,73 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 620,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,29 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,3 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 130 nM.

Ví dụ 93

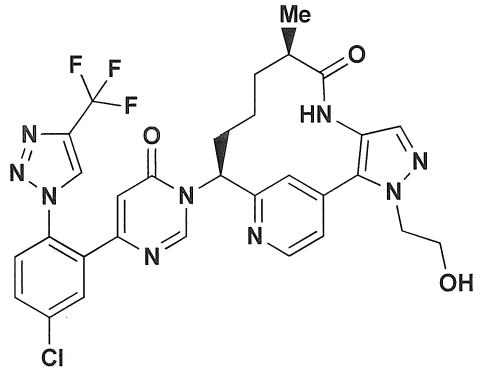
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,037 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 20, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,045 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 40. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (52 mg, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,1 Hz, 2H), 7,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,93 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,66 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 2,24 (t, *J*=13,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 1H), 1,41 (br. s., 1H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,67 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 587,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,40 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,65 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 45 nM.

Ví dụ 94

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



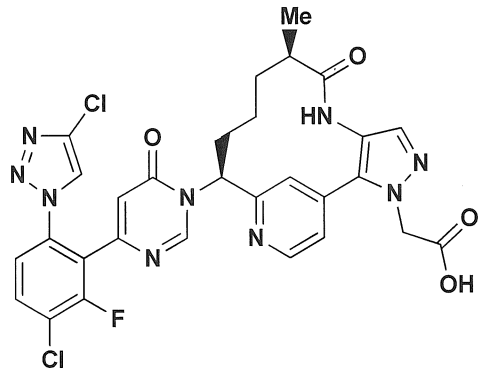
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (47 mg, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,045 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 40. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (67 mg, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,93 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,03 - 3,86 (m, 2H), 2,65 (dt, *J*=6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 1H), 1,41 (td, *J*=10,0, 5,2 Hz, 1H), 1,01 - 0,93 (m, 3H), 0,66 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 654,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,10 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 130 nM.

Ví dụ 95

Điều chế trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-

tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]

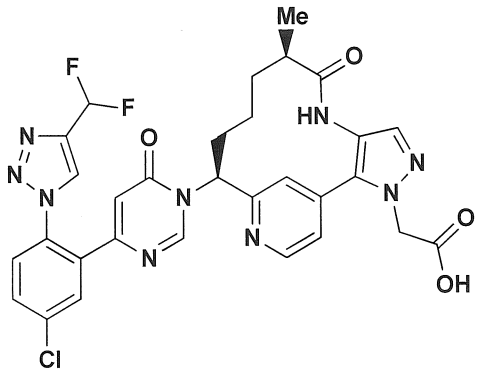
axetic



Dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,034 g, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 90, trong axeton (2 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Sau đó, hỗn hợp đã được làm lạnh này được bổ sung dung dịch 2,86 M chứa chất phản ứng Jones (0,037 mL, 0,107mmol) và hỗn hợp phản ứng thu được này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt bằng 0,5 mL IPA và được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic (8 mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,04 (dd, *J*=12,3, 4,2 Hz, 1H), 5,27 - 5,06 (m, 2H), 2,72 (dt, *J*=6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,30 (t, *J*=12,7 Hz, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,69 - 1,41 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,71 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 652,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,45 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 12 nM.

Ví dụ 96

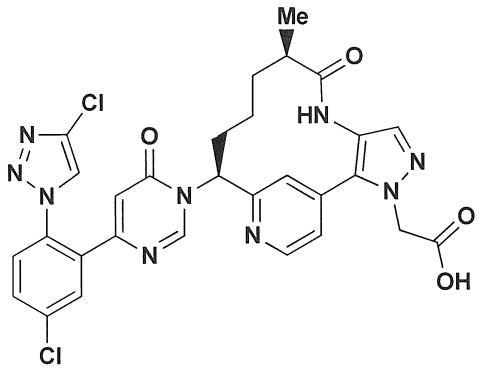
Điều chế trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic



Axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 95, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,024 g, 0,038mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 91, để thu được trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic (6 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,19 - 6,86 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 5,27 - 5,06 (m, 2H), 2,72 (dt, *J*=6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,71 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 650,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,52 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,65 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 78 nM.

Ví dụ 97

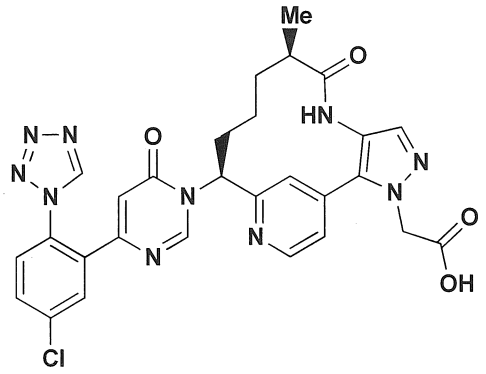
Điều chế trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic



Trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 95, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,038 g, 0,061mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 92, để thu được trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic (8 mg, hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 5,27 - 5,04 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,71 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 634,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,49 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,38 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 52 nM.

Ví dụ 98

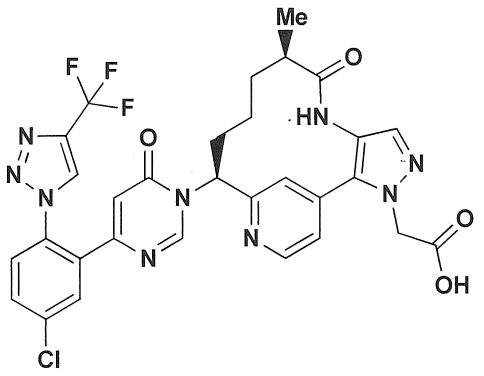
Điều chế trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic



Trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 95, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,020 g, 0,034mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 93, để thu được trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic (5,1 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,80 - 8,68 (m, 2H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,01 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 5,28 - 5,05 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,72 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 601,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,62 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 20 nM.

Ví dụ 99

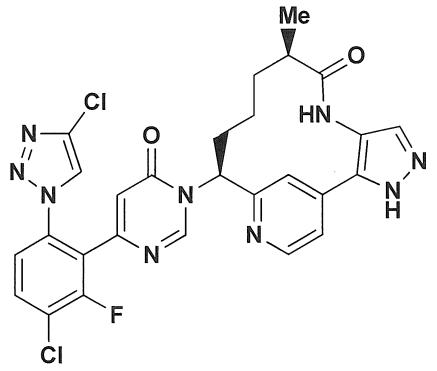
Điều chế trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic



Trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 95, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(2-hyđroxyetyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,038 g, 0,058mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 94, để thu được trifloaxetat của axit 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]axetic (7,5 mg, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,68 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,4, 4,1 Hz, 1H), 5,26 - 5,06 (m, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,40 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,71 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 668,3 $[M+H]^+$; Ki Yếu tố XIa = 0,29 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 52 nM.

Ví dụ 100

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



100A. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,027 g, 0,083mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, và benzyl N-[(9*R*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,034 g, 0,081mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 41, để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10 mg, hiệu suất14%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhợt. MS(ESI) *m/z*: 723,5 $[M+H]^+$.

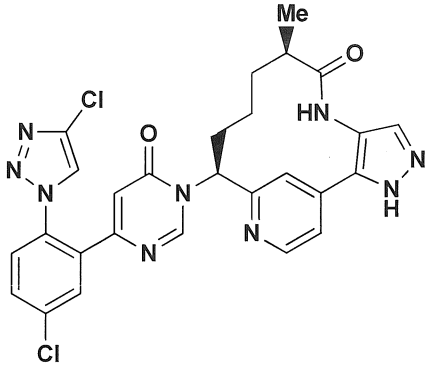
100B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10 mg, 0,014mmol), trong DCM (0,8 mL) được bổ sung TFA (0,2 mL, 2,60mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp

phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tinh chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4,8 mg, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,74 - 8,59 (m, 2H), 8,42 - 8,30 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (dd, *J*=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,07 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 1H), 2,44 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,00 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 594,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,11 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,6 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 85 nM.

Ví dụ 101

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



101A. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,034 g, 0,110mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và benzyl N-

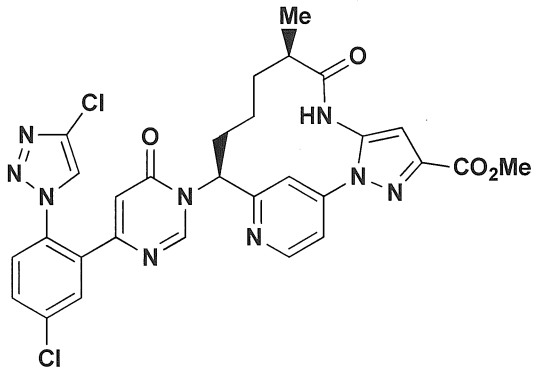
[(9*R*,13*S*)-9-metyl-8-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,046 g, 0,110mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 41, để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (12 mg, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 706,5 $[M+H]^+$.

101B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (12 mg, 0,017mmol) trong DCM (0,8 mL) được bổ sung TFA (0,2 mL, 2,60mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tinh chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5,3 mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,72 - 8,57 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,11 - 5,95 (m, 1H), 2,81 (td, *J*=6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,01 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 576,4 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,98 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 4,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 300 nM.

Ví dụ 102

Điều chế metyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat



102A. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-hyđrazinylpyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl) carbamat

Lọ có nắp với màng ngăn Teflon được nạp dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (2 g, 7,0mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, và dung dịch nước hyđrazin 35% (10 mL, 111mmol, 15,75 đương lượng) trong EtOH (10 mL). Dung dịch này được gia nhiệt bằng khối nhôm ở nhiệt độ 115 °C trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được dầu màu hồng. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường trên silicagel để thu được (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-hyđrazinylpyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,67 g, hiệu suất 85%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (dd, *J*=5,5, 2,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,54 (m, 3H), 5,14 - 4,99 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 2,59 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 9H). MS(ESI) *m/z*: 279,2 $(M+H)^+$.

102B. Điều chế (*S*)-etyl 5-amino-1-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat

Natri (*Z*)-1-xyano-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-2-olat (0,29 g, 1,8mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-hyđrazinylpyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl) carbamat (0,50 g, 1,8mmol) trong EtOH (15 ml). TFA (0,4 ml, 5,39mmol, 3 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào và chất rắn được hoà tan từ từ khi gia nhiệt đến 80 °C. Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ 80 °C trong 2 h, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khi thu được dầu và cặn được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch đệm phosphat có độ pH = 7, được tách ra và lớp hữu cơ được cô để thu được dầu. Tinh chế dầu thô này bằng sắc ký pha thường trên silicagel thu được (*S*)-etyl 5-amino-1-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-cacboxylat (0,7

g, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu đặc trong suốt không màu. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 - 8,67 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=5,4, 2,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,56 - 5,42 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 3H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,44 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,03 (br. s., 2H), 2,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45 - 1,41 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). MS(ESI) *m/z*: 402,2 $(M+H)^+$.

102C. Điều chế etyl 1-(2-((*S*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl) pyriđin-4-yl)-5-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-3-cacboxylat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch (*S*)-etyl 5-amino-1-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-3-cacboxylat (1,75 g, 4,36mmol) và EtOAc (15 mL). Dung dịch này được làm lạnh đến -10 °C và axit (R)-2-metylbut-3-enoic (436 mg, 4,36mmol), như được điều chế trong phần điều chế Hợp chất trung gian 2, pyriđin (0,705 mL, 8,72mmol) và T3P® (3,89 mL, 6,54mmol) được bổ sung vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 20 h. Nước (20 mL) và EtOAc (20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (20 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH, thu được etyl 1-(2-((*S*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)-5-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-3-cacboxylat (1,81 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 484,5 $[M+H]^+$.

102D. Điều chế etyl (10*E*,13*S*)-13-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,10,14,16-hexan-4-cacboxylat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa etyl 1-(2-((*S*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)-5-((*R*)-2-metylbut-3-enamiđo)-1*H*-pyrazol-3-cacboxylat (1,81 g, 3,74mmol) và CH_3SO_3H (0,23 ml, 3,56mmol) trong DCM (30 mL). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 40°C. Dung dịch này được sục Ar trong 15 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (253 mg, 0,298mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 40 °C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ và

cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được etyl (10*E*,13*S*)-13-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,10,14,16-hexan-4-cacboxylat (670 mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu xám. MS(ESI) *m/z*: 556,5 $[M+H]^+$.

102E. Điều chế etyl (13*S*)-13-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat

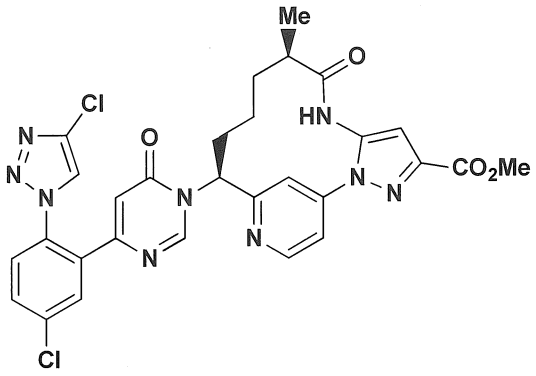
Pd/C (0,16 g, 0,147mmol) được bổ sung vào bình cầu hyđro hoá Parr dung tích 250 mL chứa dung dịch chứa etyl (10*E*,13*S*)-13-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,10,14,16-hexan-4-cacboxylat (670 mg, 1,471mmol) trong EtOH (15 mL). Bình cầu này được sục N_2 và được tạo áp đến 55 psi bằng H_2 và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm XELIT® và được cô để thu được etyl (13*S*)-13-{[(*tert*-butoxy) carbonyl]amino}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (500 mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 458,4 $[M+H]^+$.

102F. Etyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat, bis hyđroclorua

Dung dịch chứa etyl (13*S*)-13-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (500 mg, 1,093mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung dung dịch HCl 4M trong đioxan (5 mL, 20,0mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được etyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat, bis hyđroclorua (380 mg, hiệu suất 97%, hỗn hợp gồm các este metyl và etyl) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Ngoài ra, cũng quan sát được sự tạo thành của metyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat, bis hyđroclorua do sự chuyển hóa este của etyl este thành metyl este khi MeOH được sử dụng làm dung môi. Hỗn hợp chứa etyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat, bis hyđroclorua và metyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-

cacboxylat, bis hyđroclorua được hòa tan trong MeOH (4 mL) để thu được dung dịch màu nâu nhạt trong suốt. Dung dịch này được bổ sung vào hộp nhựa MP AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 đã được rửa trước. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu vàng nhạt trong suốt. Cô, thu được etyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (MS(ESI) *m/z*: 330,5 $[M+H]^+$) và metyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (295 mg, 97%) cacboxylat (MS(ESI) *m/z*: 344,3 $[M+H]^+$) hỗn hợp dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

102G. Điều chế metyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat

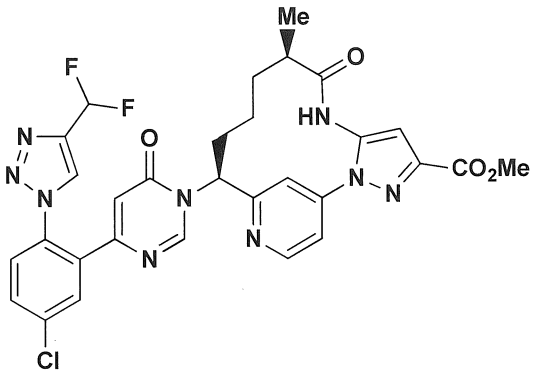


Metyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,035 g, 0,115mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và hỗn hợp chứa etyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat và metyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (0,041 g, 0,115mmol) để thu được hỗn hợp chứa metyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat và etyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-

đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat, hợp chất này còn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất metyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat (7 mg, hiệu suất 8%) mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,12 (dd, *J*=12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84 (br. s., 1H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,48 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,45 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 634,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,07 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 360 nM.

Ví dụ 103

Điều chế metyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat

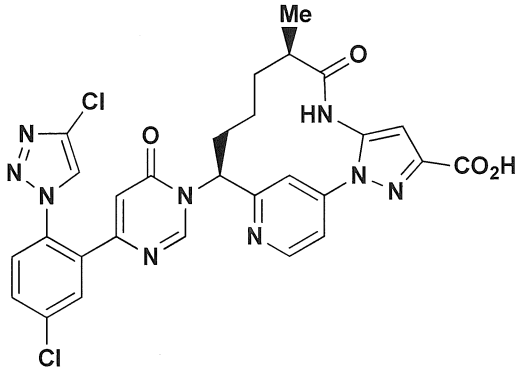


Metyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,037 g, 0,115mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16, và hỗn hợp chứa etyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat và metyl (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-

1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (0,041 g, 0,115mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 102F, để thu được hỗn hợp chứa metyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat và etyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được metyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat trifloaxetat (7 mg, hiệu suất 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,59 - 8,55 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, *J*=5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 - 6,88 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (dd, *J*=12,5, 5,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,85 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,77 - 1,51 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,45 (d, *J*=13,6 Hz, 1H). MS(ESI) *m/z*: 650,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,98 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 6,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 200 nM.

Ví dụ 104

Điều chế trifloaxetat của axit (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylic

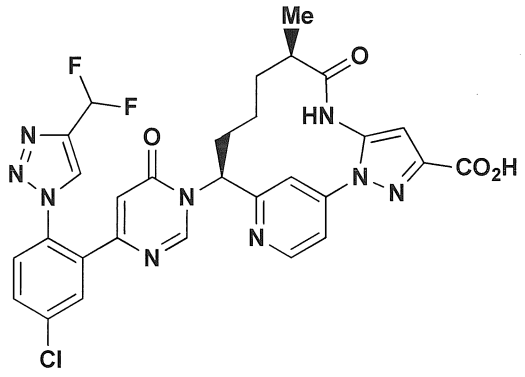


Etyl (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (0,035 g, 0,054mmol), được điều chế như được

mô tả trong Ví dụ 102, được thủy phân bằng dung dịch LiOH 2M (0,08 mL, 0,162mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được trung hoà bằng dung dịch HCl 1N và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế để thu được trifloaxetat của axit (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylic (20 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J*=12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,52 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,48 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 620,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,96 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 470 nM.

Ví dụ 105

Điều chế trifloaxetat của axit (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylic

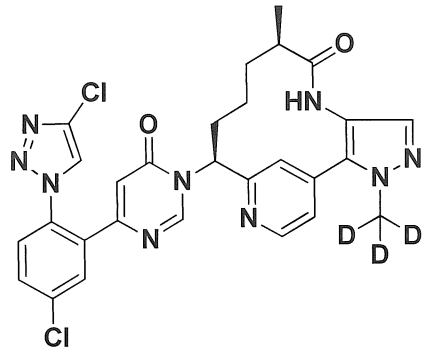


Etyl (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylat (0,035 g, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 103, được thủy phân bằng dung dịch LiOH 2M (0,079 mL, 0,158mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được trung hoà bằng dung dịch HCl 1N và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế chế để thu được trifloaxetat của axit (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-

9-metyl-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-cacboxylic (10 mg, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,20 - 6,89 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (dd, *J*=12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,34 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,52 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,46 (d, *J*=10,1 Hz, 1H). MS(ESI) *m/z*: 636,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,97 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,92 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 470 nM.

Ví dụ 106

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

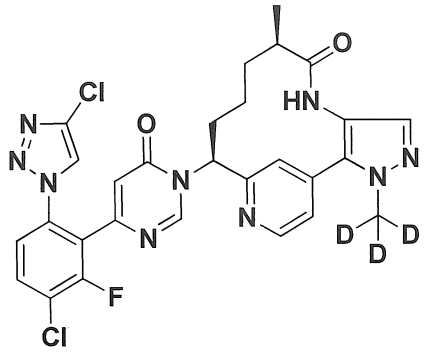


Lọ (4 ml) chứa huyền phù của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,028 g, 0,089mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,044 g, 0,116mmol) và DBU (0,020 ml, 0,134mmol). Sau 20 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,027 g, 0,089mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm , Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

trifloaxetat (19 mg, 28,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 593,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,01 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,73 (td, J=6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,32 (ddt, J=12,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,71 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,55 phút, độ tinh khiết = 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,27 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 27 nM.

Ví dụ 107

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

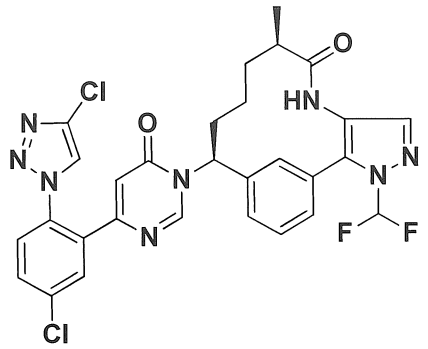


Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol hyđrobromua (0,034 g, 0,083mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,041 g, 0,107mmol) và DBU (0,034 ml, 0,223mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,027 g, 0,089mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm cột, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (20,3 mg, 32,2%) dưới dạng chất

rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 611,2 $(M+H)^+$ và 613,1 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,03 (dd, J=12,7, 4,1 Hz, 1H), 2,74 (td, J=6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,05 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,78 - 0,70 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,66 phút, độ tinh khiết = 96,8%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 108

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

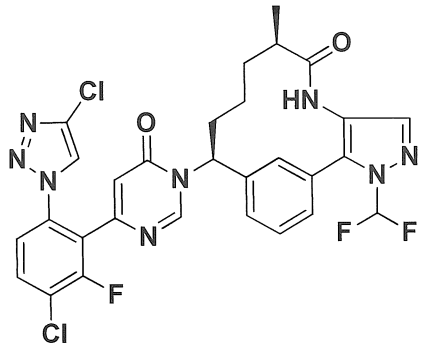


Lọ (4 ml) chứa huyền phù của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,023 g, 0,075mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,037 g, 0,097mmol) và DBU (0,017 ml, 0,112mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,025 g, 0,075mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp thô này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm cột, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (11 mg, 22,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 625,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,75

(d, J=5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,01 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,73 (td, J=6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,32 (ddt, J=12,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,71 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,12 phút, độ tinh khiết = 98,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 16 nM.

Ví dụ 109

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

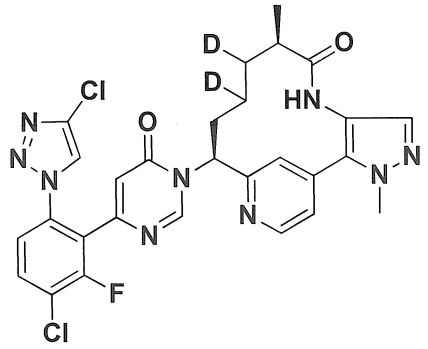


Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,020 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,030 g, 0,107mmol) và DBU (0,014 ml, 0,090mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,020 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm cột, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (7,5 mg, 19,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 643,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 3H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,41 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,85 (dd, J=12,9, 3,2 Hz, 1H),

2,53 (td, J=6,8, 3,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,29 - 1,15 (m, 4H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,18 phút, độ tinh khiết = 98,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5 nM.

Ví dụ 110

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



110A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (165 mg, 0,415mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32E, in CD_3OD (7 ml), trong môi trường N_2 được bổ sung Pd/C (44,2 mg, 0,042mmol), và dung dịch thu được được sục và lại được điền đầy bằng N_2, sau đó được sục và lại được điền đầy bằng D_2 (3x). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở áp suất 50 psi D_2 trong thời gian 29 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT®, tiếp đó là thiết bị lọc kiểu bơm tiêm. Phần dịch lọc được cô đến khô và được làm khô thêm trong chân không để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 402,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 4,77 (dd, J=11,0, 5,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 1,94 (br. s., 1H), 1,90 -

1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,54 (t, J=5,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3H).

110B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

CF_3COOD (0,230 ml, 2,99mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,040 g, 0,100mmol) trong CD_2Cl_2 (1 ml, 15,67mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH và bazơ hóa tự do bằng cách cho đi qua hai hộp $NaHCO_3$ liên kết nhựa nối tiếp nhau (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol) và được cô. (9*R*,13*S*)-13-Amino-3,9-đimetyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được sử dụng tiếp dưới dạng như vậy trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 302,2 $(M+H)^+$.

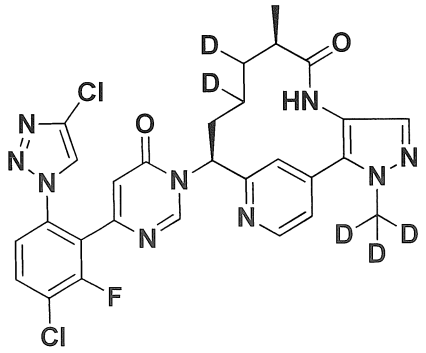
110C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,027 g, 0,083mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,041 g, 0,108mmol) và DBU (0,019 ml, 0,124mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (22 mg, 35,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 610,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,77 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (dd, J=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,02 (dd, J=12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,72 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,29

(m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,61 (t, J=6,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J=3,7 Hz, 1H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,94 phút, độ tinh khiết = 99,3%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 111

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



111A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

tert-Butyl N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (153 mg, 0,382mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 33E, trong CD_3OD (7 ml), trong môi trường N_2 được bổ sung Pd/C (0,0382mmol), dung dịch thu được được sục và lại được điền đầy bằng N_2, sau đó được điền đầy lại bằng D_2 (3x), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở áp suất 50 psi D_2 trong thời gian 65 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT®, sau đó qua thiết bị lọc kiểu bơm tiêm. Phần dịch lọc được cô đến khô và được làm khô thêm trong chân không để thu được *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15 tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (143,4 mg, 88,2%). MS(ESI) *m/z*: 405,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 3,61 (q, J=7,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,54 (t, J=5,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,18 (t, J=7,0 Hz, 1H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 3H).

111B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

CF_3COOD (0,229 ml, 2,97mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,040 g, 0,099mmol) trong CD_2Cl_2 (1 ml, 15,67mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH và bazơ hóa tự do bằng cách cho đi qua hai hộp $NaHCO_3$ liên kết nhựa nối tiếp nhau (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol) và được cô. Sản phẩm này, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được sử dụng tiếp dưới dạng như vậy trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 305,2 $(M+H)^+$.

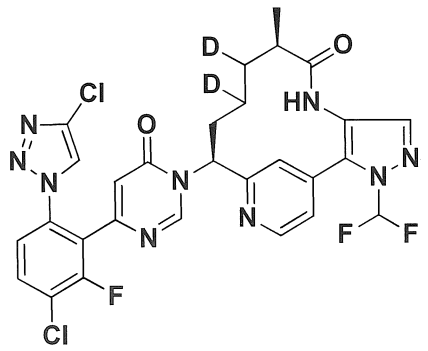
111C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,027 g, 0,083mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,041 g, 0,108mmol) và DBU (0,019 ml, 0,124mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl (10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,025 g, 0,082mmol) trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (19,2 mg, 30,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 613,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,90 - 8,75 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,76 (br. s., 1H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,00 (d, J=12,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,61 (t, J=6,2 Hz, 1H), 1,46 (d, J=4,4 Hz, 1H),

1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,90 phút, độ tinh khiết = 99,1%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 112

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



112A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat.

tert-Butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (180 mg, 0,415mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 30E, trong CD_3OD (7 ml), trong môi trường N_2 được bổ sung Pd/C (0,0415mmol), dung dịch thu được được sục và lại được điền đầy bằng N_2 và lại được điền đầy bằng D_2 (3x), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở áp suất 50 psi D_2 trong thời gian 60 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT®, sau đó bằng thiết bị lọc kiểu bơm tiêm. Phần dịch lọc được cô đến khô và được làm khô thêm trong chân không để thu được *tert*-butyl N-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (167 mg, 88,9%). MS(ESI) *m/z*: 438,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 4H), 3,61 (q, J=7,0 Hz, 1H), 2,69 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,53 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 13H), 1,33 - 1,14 (m, 6H), 0,94 (d, J=7,0 Hz, 6H).

112B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

CF_3COOD (0,211 ml, 2,74mmol) được bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,040 g, 0,091mmol) trong CD_2Cl_2 (1 ml, 15,67mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH và bazơ hóa tự do bằng cách cho đi qua hai hộp $NaHCO_3$ liên kết nhựa nối tiếp nhau (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol) và được cô. Sản phẩm này, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được sử dụng tiếp dưới dạng như vậy trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 338,2 $(M+H)^+$.

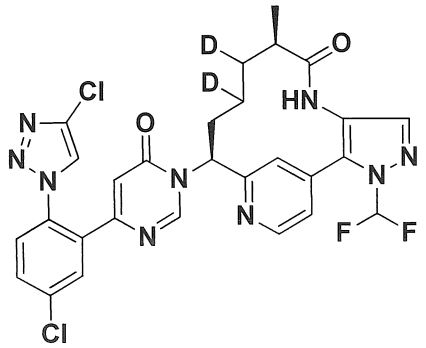
112C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat.

Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,024 g, 0,074mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,037 g, 0,096mmol) và DBU (0,017 ml, 0,111mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,025 g, 0,074mmol) trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (16,8 mg, 29,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 646,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,04 (dd, J=12,8, 4,6 Hz, 1H), 2,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H), 2,31 (td, J=12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,59 (t, J=6,1 Hz, 1H), 1,48 (d, J=4,8 Hz, 1H), 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích

(Phương pháp A): RT = 8,81 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6 nM.

Ví dụ 113

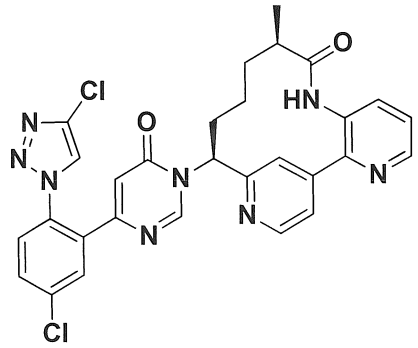
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 112, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,023 g, 0,075mmol), được điều chế như được mô tả trong phần Hợp chất trung gian 9, để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat dưới dạng chất rắn màu trắng (20,4 mg, 36,3%). MS(ESI) *m/z*: 628,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 5H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 6,39 (d, J=0,4 Hz, 1H), 6,03 (dd, J=12,8, 4,6 Hz, 1H), 2,74 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,32 (td, J=12,9, 4,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,59 (t, J=6,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J=4,8 Hz, 1H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,81 phút, độ tinh khiết = 99,3%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 25 nM.

Ví dụ 114

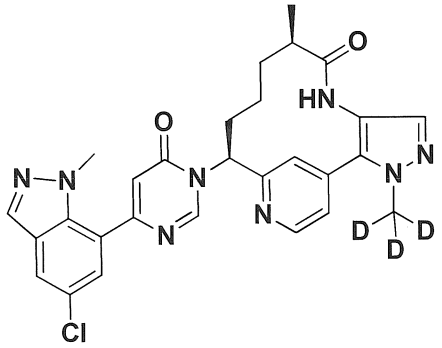
Điều chế (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat



Lọ (4 ml) chứa huyền phù của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,021 g, 0,067mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,033 g, 0,088mmol) và DBU (0,015 ml, 0,101mmol). Sau 30 phút, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,020 g, 0,067mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat (3,7 mg, 6,72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 587,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,77 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,09 (dd, J=12,8, 5,1 Hz, 1H), 2,76 (br. s., 1H), 2,28 (t, J=12,8 Hz, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,66 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,60 phút, độ tinh khiết = 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 3,3 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 200 nM.

Ví dụ 115

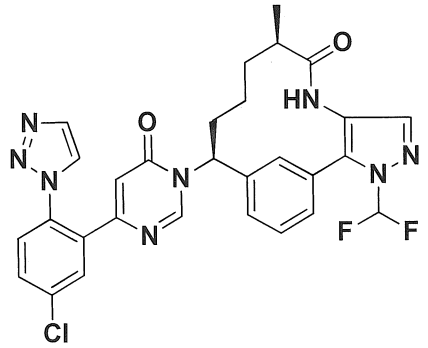
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



Lọ (4 ml) chứa huyền phù của 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol (0,017 g, 0,066mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 22, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,033 g, 0,086mmol) và DBU (0,015 ml, 0,099mmol). Sau 30 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,020 g, 0,066mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (7,2 mg, 16,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 587,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,81 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,10 (dd, J=12,4, 4,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 3H), 2,76 (dd, J=6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,51 - 2,46 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,72 - 1,67 (m, 1H), 1,56 (br. s., 1H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,85 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,41 phút, độ tinh khiết = 100,0%.; Ki Yếu tố XIa = 113 nM.

Ví dụ 116

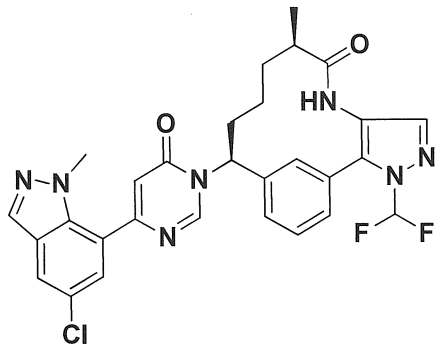
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,016 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 8, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,030 g, 0,078mmol) và DBU (0,014 ml, 0,090mmol). Sau 30 phút (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,020 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 591,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, J=1,8 Hz, 2H), 7,90 - 7,72 (m, 5H), 7,66 - 7,50 (m, 4H), 7,41 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,83 (dd, J=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,90 (dd, J=9,5, 5,1 Hz, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 4H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,82 phút, độ tinh khiết = 98,4%; Ki Yếu tố XIa = 0,72 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 120 nM.

Ví dụ 117

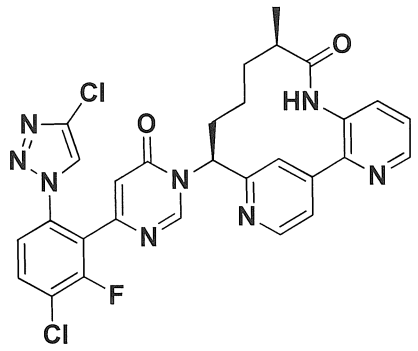
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Lọ (4 ml) chứa huyền phù chứa 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl) pyrimiđin-4-ol. (0,016 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 22, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,030 g, 0,078mmol) và DBU (0,014 ml, 0,090mmol). Sau 30 phút (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,020 g, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (11 mg, 30,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 578,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 4H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,83 (dd, J=13,0, 3,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,11 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 4H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,56 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 90 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,800 nM.

Ví dụ 118

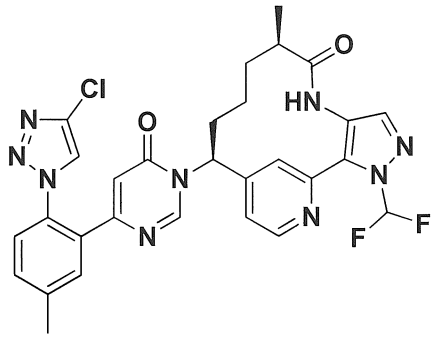
Điều chế (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on *bis*-trifloaxetat



Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (0,028 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,042 g, 0,11mmol) và DBU (0,019 ml, 0,127mmol). Sau 30 phút, 10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,025 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 39, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được, sau khi cô và làm khô ở nhiệt độ thấp (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat (13 mg, 17,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 611,2 $(M+H)^+$ và 613,1 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD-d_4) d 8,98 (s, 1H), 8,86 - 8,83 (m, 1H), 8,75 - 8,71 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,08 (dd, J=12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,9 Hz, 1H), 1,00 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,66 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,11 phút, độ tinh khiết = 97,5%; Ki Yếu tố XIa = 1,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 73 nM.

Ví dụ 119

Điều chế (9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



119A. Điều chế 4-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin

2-brom-4-metylanilin (3 g, 16,12mmol), bis(pinacolato)diboron (6,14 g, 24,19mmol), KOAc (4,07 g, 41,4mmol) được bổ sung vào DMSO (9 mL) trong môi trường N_2 và, sau đó được loại khí trong 10 phút. Sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,395 g, 0,484mmol) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80 °C. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 4-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (3,52 g, hiệu suất 94%) dưới dạng dầu trong which hóa rắn into a chất rắn màu trắng khi để yên. MS(ESI) *m/z*: 152,3 $(M-C_6H_{10}+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$-d) δ 7,43 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,60 (br. s., 2H), 2,23 - 2,20 (m, 3H), 1,38 - 1,32 (m, 12H).

119B. Điều chế 2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-4-metylanilin

Bình cầu đáy tròn được trang bị thiết bị ngưng tụ hồi lưu chứa DME (42,9 mL), EtOH (5,36 mL) được bổ sung 4-clo-6-metoxypyrimiđin (1,55 g, 10,72mmol), 4-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (2,5 g, 10,72mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (5,36 mL, 10,72mmol). Hỗn hợp này được sục Ar trong 10 phút, sau đó sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,876 g, 1,072mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được cô để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-4-metylanilin (670 mg, 29%) dưới dạng chất rắn. MS(ESI) *m/z*: 216,1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8,79 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,67 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,68 (br. s., 2H), 4,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

119C. Điều chế 4-metoxy-6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-4-metylanilin (0,670 g, 3,11mmol) trong ACN (44,5 mL) được bổ sung isoamylnitrit (0,63 mL, 4,67mmol), tiếp đó là bổ sung từng giọt $TMSN_3$ (0,62 mL, 4,67mmol). Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 4,5 h, Cu_2O (0,045 g, 0,311mmol) được bổ sung vào. Sau vài phút, khí 3,3,3-trifloprop-1-yn (0,293 g, 3,11mmol) được sục vào thành dung dịch màu xanh lá cây ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng heptan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 4-metoxy-6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin (941 mg, 90%) dưới dạng chất rắn. MS(ESI) *m/z*: 336,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

119D. Điều chế 6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol

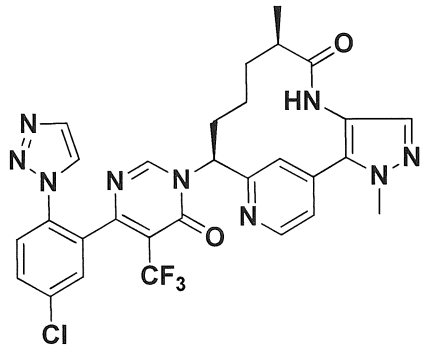
Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-metoxy-6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin (0,941 g, 2,81mmol) trong AcOH (14,03 mL) và dung dịch nước HBr 48% (15,88 mL, 140mmol) được làm ấm đến 85 °C. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Gôm màu vàng này được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Et_2O (3 mL) được bổ sung vào, được siêu âm, và được lọc. Chất rắn này được rửa bằng Et_2O (5 mL), làm khô trong không khí với việc hút qua đêm để thu được 6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,609 g, hiệu suất 67,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 322,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 12,90 (br. s., 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 3H), 6,51 (d, J=0,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

119E. Điều chế (9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-3-(Điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (13 mg, 23%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 37. MS(ESI) *m/z*: 640,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,31 - 8,10 (m, 3H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,45 (d, J=0,9 Hz, 2H), 7,02 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,71 - 5,62 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (d, J=6,6 Hz, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,56 (dd, J=13,4, 5,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,90 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 1,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 340 nM.

Ví dụ 120

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

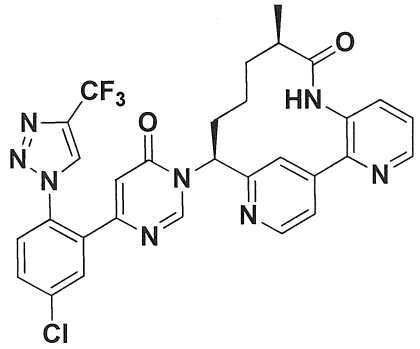


Dung dịch TFA/DMSO được điều chế bằng cách hoà tan TFA (10 µL) trong DMSO (2,5 mL). Lọ riêng đựng hỗn hợp chứa (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-

tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0084 g, 0,013mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 133, và $Zn(SO_2CF_3)_2$ (8,31 mg, 0,025mmol) được bổ sung DMSO (0,25 mL). Tiếp theo, 0,25 mL dung dịch TFA/DMSO này được bổ sung vào để thu được dung dịch màu vàng trong suốt. Sau đó, dung dịch nước *t*-BuOOH 70% (5,21 µl, 0,038mmol) được bổ sung vào. Sau 2 h, $Zn(SO_2CF_3)_2$ bổ sung (16,6 mg, 0,050mmol) được bổ sung vào. Sau 30 phút, dung dịch nước *t*-BuOOH 70% bổ sung (10,4 µl, 0,076mmol) được bổ sung vào. Sau 1 h, phản ứng được dừng lại. MeOH (1,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và nó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,0024 g, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 624,4 $(M+H)^+$, 626,4 $(M+2+H)^+$. Hỗn hợp chứa atropcác chất đồng phân được quan sát by ^{1}H NMR và ^{19}F NMR. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,09 - 9,06 (m, 0,5H), 9,03 - 9,00 (m, 0,5H), 8,75 (d, *J*=5,0 Hz, 0,5H), 8,72 (d, *J*=5,0 Hz, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,87 (br. s., 0,5H), 7,80 (br. s., 0,5H), 7,76 - 7,67 (m, 3H), 7,64 (d, *J*=2,2 Hz, 0,5H), 7,61 (d, *J*=2,2 Hz, 0,5H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 4,06 (s, 1,5H), 4,05 (s, 1,5H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,02 - 0,97 (m, 3H), 0,68 - 0,55 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -60,90 (s, 1F), -60,94 (s, 1F). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,55 phút, độ tinh khiết = 97,9%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM.

Ví dụ 121

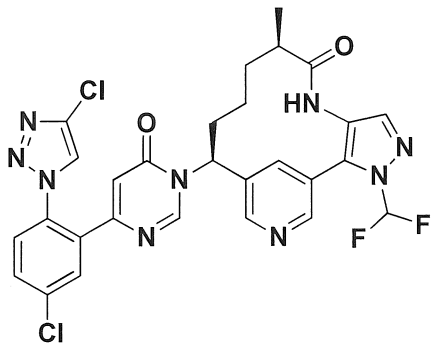
Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat



Lọ (4 ml) chứa huyền phù 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,027 g, 0,078mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, trong ACN (2 ml) được bổ sung HATU (0,038 g, 0,101mmol) và DBU (0,018 ml, 0,116mmol). Sau 30 phút, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,023 g, 0,078mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 39, trong ACN (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-3,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, bis-trifloaxetat (18 mg, 26,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 621,2 $(M+H)^+$ và 623,1 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, J=5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 2H), 7,70 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, J=8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,95 (dd, J=12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,13 (t, J=12,7 Hz, 1H), 1,91 (t, J=9,9 Hz, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 0,87 (d, J=7,2 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,18 phút, độ tinh khiết = 98,3%; Ki Yếu tố XIa = 2,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 190 nM.

Ví dụ 122

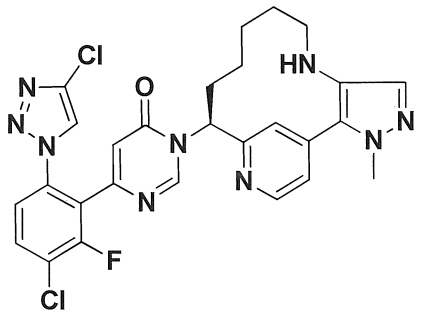
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Lọ (4 ml) chứa huyền phù của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,014 g, 0,046mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1 ml) được bổ sung HATU (0,019 g, 0,051mmol) và DBU (0,009 ml, 0,060mmol). Sau 20 phút, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,0155 g, 0,046mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 43, trong DMF (1,0 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (1,7 mg, 5,86%). MS(ESI) *m/z*: 626 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 2H), 8,12 - 7,97 (m, 2H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,85 - 7,71 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,79 (d, J=10,7 Hz, 1H), 1,42 (d, J=6,9 Hz, 1H), 1,24 (br. s., 1H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 4H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,52 phút, độ tinh khiết = 100,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 34 nM.

Ví dụ 123

Điều chế 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on



123A. Điều chế (9R,13S)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amin

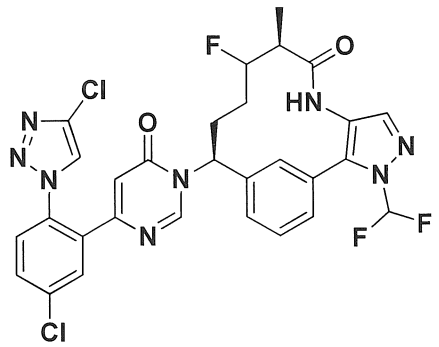
Dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on đihyđroclorua (45 mg, 0,121mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32, trong THF (3022 µl) được bổ sung phức chất BH_3.THF (1813 µl, 1,813mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 4,5 h. MeOH được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung 1,25 M HCl trong MeOH (2 ml). Hỗn hợp này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong 1 h. 0,5 mL dung dịch HCl trong MeOH tiếp theo được bổ sung vào và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong 1 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng qua đêm. 0,5 mL dung dịch HCl 4N trong đioxan tiếp theo được bổ sung vào và dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH, được tinh chế bằng HPLC điều chế pha ngược. Sau khi cô và cho đi qua hộp $NaHCO_3$, thu được (9R,13S)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amin (28 mg, 81%) dưới dạng dầu không màu. MS(ESI) *m/z*: 286,5 $(M+H)^+$.

123B. Điều chế 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on

6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on trifloaxetat (12,5 mg, hiệu suất 30,4%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (9R,13S)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amin (6,5 mg, 0,020mmol). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,84 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,17 (dd, *J*=12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,97 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 2,53 (br. s., 1H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,75 (m, 2H), 1,56 (t, *J*=12,3 Hz, 1H), 1,23 (br. s., 1H), 0,86 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,75 - 0,40 (m, 1H). MS(ESI) *m/z*: 594,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,97 phút, độ tinh khiết = 99,1%; Ki Yếu tố XIa = 2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 690 nM.

Ví dụ 124

Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



124A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-8-oxo 3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

$Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (2,797 g, 5,78mmol) được bổ sung vào Bình cầu đáy tròn chứa H_2O (30 ml). Huyền phù này được làm ấm bằng bể nước (50 °C) để trợ giúp cho việc hòa tan. Sau 3 h, dung dịch màu vàng trong suốt này được làm lạnh đến 0 °C và được sục Ar. Sau 20 phút, SELECTFLUOR® (2,048 g, 5,78mmol) trong ACN (5 ml) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung từng giọt *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,500 g, 1,156mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 35D, trong ACN (10 ml). Sau 5 phút, $NaBH_4$ (0,350 g, 9,25mmol) được bổ sung vào trong hai phần riêng trong thời gian 5 phút. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt bằng nước NH_4OH (28-30%; 15 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc và chất rắn thu gom được rửa bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được hỗn hợp thô của các chất đồng phân. Chất này được tinh chế không đối xứng bằng cách sử dụng cột PAK® IC không đối xứng, 21 x 250 mm, 5 µ, bằng cách sử dụng 10%MeOH / 90% CO_2 ở tốc độ 75 mL/phút, 150 Ba, 40 °C. Chất đồng phân rửa giải sớm được phân định là *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (99,5% ee; 38 mg, 7,26%) và chất đồng phân rửa giải thứ hai, *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-11-flo-9-metyl-8-oxo-3,4,7-

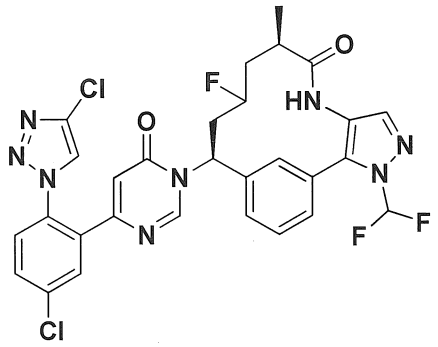
triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (99,5% ee; 34 mg, 6,50%). MS(ESI) *m/z*: 397 $(M\text{-}t\text{Bu})^+$.

124B. (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Chất đồng phân rửa giải sớm *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,038 g, 0,084mmol) được xử lý bằng dung dịch HCl (4,0 M trong đioxan) (0,420 ml, 1,680mmol). Lượng tối thiểu MeOH được bổ sung vào để trợ giúp việc hòa tan. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol). Phần dịch lọc được cô và bazơ tự do tạm thời được để riêng. Một cách riêng rẽ, bình cầu chứa huyền phù màu trắng của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol (0,026 g, 0,084mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1,120 ml) được bổ sung HATU (0,035 g, 0,092mmol) và DBU (0,016 ml, 0,109mmol). Sau 20 phút, bazơ tự do trong DMF (1 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột SunFire C18 5µ 30 x 100mm, 10-phút gradien; Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA). Phân đoạn tinh khiết được giải phóng các chất hữu cơ và pha nước còn lại được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-10-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (18,2 mg, 33,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,40 - 8,38 (m, 1H), 7,93 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 3H), 7,54 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,92 (dd, J=13,3, 4,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,27 (ddt, J=12,9, 8,7, 4,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,83 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,3 phút, độ tinh khiết = 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 24 nM.

Ví dụ 125

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-11-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

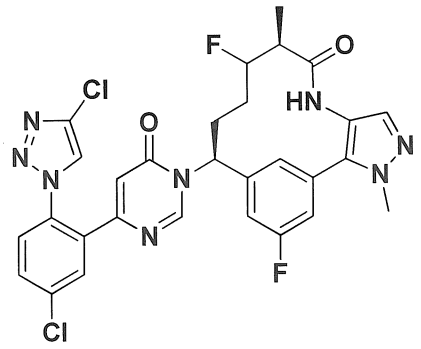


Chất đồng phân rửa giải thứ hai từ Ví dụ 124A, *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-11-flo-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,034 g, 0,075mmol) được xử lý bằng dung dịch HCl (4,0 M trong đioxan) (0,376 ml, 1,50mmol). Lượng tối thiểu MeOH được bổ sung vào để trợ giúp việc hòa tan. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol). Phần dịch lọc được cô và bazơ tự do tạm thời được để riêng. Một cách riêng rẽ, bình cầu chứa huyền phù màu trắng của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,023 g, 0,075mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1,120 ml) được bổ sung HATU (0,031 g, 0,083mmol) và DBU (0,015 ml, 0,098mmol). Sau 20 phút, bazơ tự do trong DMF (1 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (SunFire C18 5µ 30 x 100mm cột, 10-phút građien; Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA). Phân đoạn tinh khiết được cô để loại bỏ hầu hết ACN và pha nước còn lại được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-11-flo-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (8,9 mg, 18,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 6,44 (d, J=0,8 Hz, 1H),

6,11 (dd, J=13,1, 2,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,6 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): 9,41 phút, độ tinh khiết = 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 20 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,400 nM.

Ví dụ 126

Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



126A. Điều chế N-[(9*S*,13*S*)-10,16-điflo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

$Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (2,16 g, 4,46mmol) được bổ sung vào Bình cầu đáy tròn chứa H_2O (30 ml). Huyền phù này được làm ấm bằng bể nước (50 °C) để trợ giúp cho việc hòa tan. Sau 3 h, dung dịch màu vàng trong suốt này được làm lạnh đến 0 °C và được sục Ar. Sau 20 phút, SELECTFLUOR® (1,58 g, 4,46mmol) trong ACN (5 ml) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung từng giọt *tert*-butyl N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,370 g, 0,893mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 29D, trong ACN (10 ml). Sau 5 phút, $NaBH_4$ (0,270 g, 7,14mmol) được bổ sung vào trong hai phần riêng trong thời gian 5 phút. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4OH 28-30% (15 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc, chất rắn được rửa bằng EtOAc, các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được hỗn hợp thô của các chất đồng phân. Chất này được tinh chế không đối xứng bằng cách sử dụng không đối

xứng PAK® IC, 21 x 250 mm, 5 µ, bằng cách sử dụng 10% EtOH / 90% CO_2 ở mức 45 mL/phút, 150 Ba, 40 °C. Chất đồng phân rửa giải sớm được phân định là *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-10,16-điflo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (99,5% ee; 68 mg, 17,50%) và chất đồng phân rửa giải thứ hai, *tert*-butyl N-[(9*R*,13*S*)-11,16-điflo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (99,5% ee; 32 mg, 8,3%). 435 $(M+H)^+$.

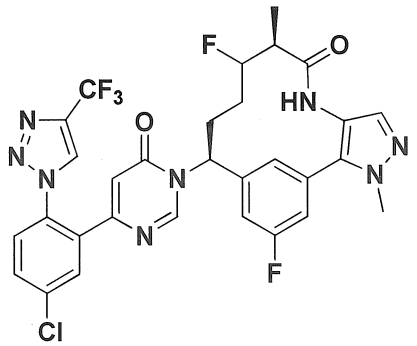
126B. Điều chế (9S,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Chất đồng phân rửa giải sớm được phân định là *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-10,16-điflo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,034 g, 0,078mmol) được xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong đioxan (0,391 ml, 1,570mmol). Lượng tối thiểu MeOH được bổ sung vào để trợ giúp việc hòa tan. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol). Phần dịch lọc được cô và bazơ tự do tạm thời được để riêng. Một cách riêng rẽ, bình cầu chứa huyền phù màu trắng của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,024 g, 0,078mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (1,120 ml) được bổ sung HATU (0,033 g, 0,086mmol) và DBU (0,015 ml, 0,102mmol). Sau 20 phút, bazơ tự do trong DMF (1 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (SunFire C18 5µ 30 x 100mm cột, 10-phút gradien; Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA). Phân đoạn tinh khiết được cô để loại bỏ hầu hết ACN và pha nước còn lại được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (18,5 mg, 37,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (dt, J=9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (dd, J=13,5, 4,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,25

(m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,16 (ddd, J=11,3, 7,1, 3,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,84 phút, độ tinh khiết = 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 12 nM.

Ví dụ 127

Điều chế (9*S*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

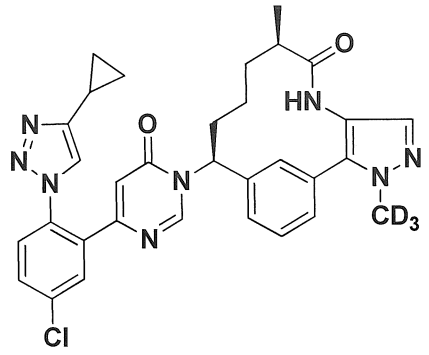


Chất đồng phân rửa giải sớm được phân định là *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-10,16-điflo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,034 g, 0,078mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 126A được xử lý bằng dung dịch HCl (4,0 M trong đioxan) (0,391 ml, 1,570mmol). Lượng tối thiểu MeOH được bổ sung vào để trợ giúp việc hòa tan. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua hộp $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, mức nạp 0,90mmol). Phần dịch lọc được cô và bazơ tự do tạm thời được để riêng. Một cách riêng rẽ, bình cầu chứa huyền phù màu trắng của 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,027 g, 0,078mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, trong ACN (1,120 ml) được bổ sung HATU (0,033 g, 0,086mmol) và DBU (0,015 ml, 0,102mmol). Sau 20 phút, bazơ tự do trong DMF (1 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (SunFire C18 5µ 30 x 100mm cột, 10-phút gradien; Dung môi A: 20% ACN - 80% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O-0,1% TFA). Phân đoạn tinh khiết được giải phóng các chất hữu cơ và pha nước còn lại được làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-

1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10,16-điflo-3,9-đimetyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (23 mg, 44,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 659,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,95 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,99 (dt, J=9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,91 (dd, J=13,3, 4,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 3H), 3,15 (ddd, J=11,5, 7,2, 3,9 Hz, 1H), 2,42 (tt, J=13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,23 (tt, J=13,0, 4,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,26 phút, độ tinh khiết = 99,7%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 10 nM.

Ví dụ 128

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(Â^{2}Hâ,*f*)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

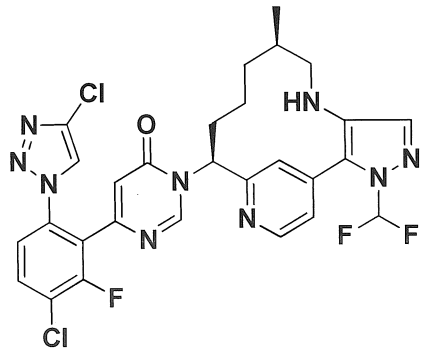


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(^{2}H$_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (1,68 mg, hiệu suất 15%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 167,bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(^{2}H$_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (5,35 mg, 0,018mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33. MS(ESI) *m/z*: 598,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (dd, *J*=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,81 (dd, *J*=13,1, 3,4 Hz, 1H), 2,53 - 2,26 (m, 2H), 2,13 - 1,80 (m, 3H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,27-1,09 (m, 4H), 1,01 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,69 (m, 2H). HPLC

phân tích (Phương pháp A): RT = 8,15 phút, độ tinh khiết = 95,3%; Ki Yếu tố XIa = 2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 280 nM

Ví dụ 129

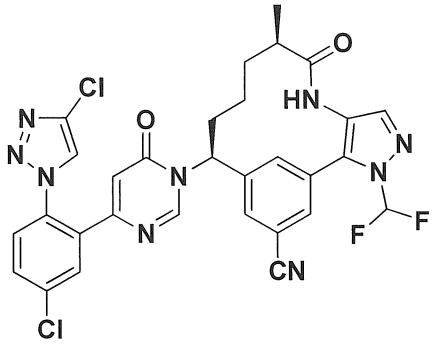
Điều chế 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on



6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-3-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-3,4-đihyđropyrimiđin-4-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 123 bằng cách sử dụng (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD δ 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,18 (dd, *J*=12,5, 5,1 Hz, 1H), 2,67 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 3H), 1,82 (br. s., 1H), 1,49 (br. s., 1H), 1,24 (m, 1H), 0,76 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,45 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 630,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,06 phút, độ tinh khiết = 99,3%; Ki Yếu tố XIa = 0,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 880 nM.

Ví dụ 130

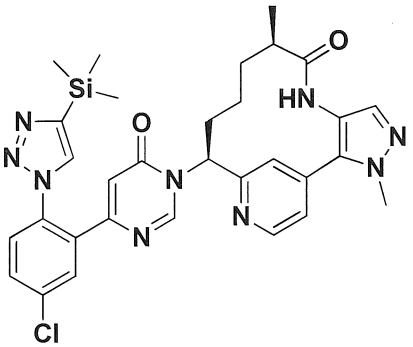
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitril



(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit, đã được mô tả trong Ví dụ 84, (0,004 g, 5,98 µmol) trong ACN (0,3 mL), được làm lạnh đến 0°C, được bổ sung vài giọt pyriđin, sau đó $POCl_3$ (0,91 mg, 5,98 µmol). Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng LCMS điều chế để thu được (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamit (1,7 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 650,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=1,4 Hz, 2H), 7,89 (t, *J*=2,9 Hz, 3H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,55 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 1,98 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 1,12 (br. s., 1H), 1,04 - 0,98 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C) RT= 1,76 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 29 nM.

Ví dụ 131

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



131A. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol, hyđrobromua

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-metoxypyrimiđin (0,027 g, 0,075mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong AcOH (0,75 ml) và dung dịch nước HBr 48% (0,42 ml, 3,75mmol) được làm ấm đến 65 °C. Sau 1,5 h, hỗn hợp phản ứng này được cô. MeOH được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cô. Bước này được lặp lại (2x) để thu được hỗn hợp 86:14 của 6-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, hyđrobromua và 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol, hyđrobromua (0,0294 g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 346,0 $(M+H)^+$.

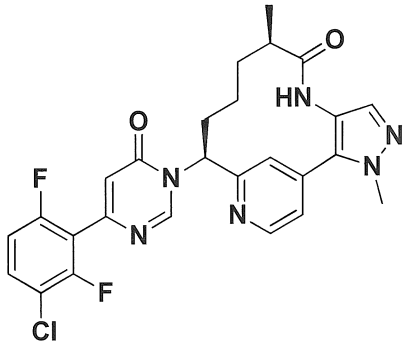
131B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0087 g, hiệu suất 16%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 128, bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol hyđrobromua và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 628,4 $(M+H)^+$ và 630,5 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,73 - 0,58 (m, 1H), 0,29 (m, 9H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,51 (br. s., 1F).

HPLC phân tích (Phương pháp X): RT = 6,62 phút, độ tinh khiết = 93,5%; Ki Yếu tố XIa = 29 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 760 nM.

Ví dụ 132

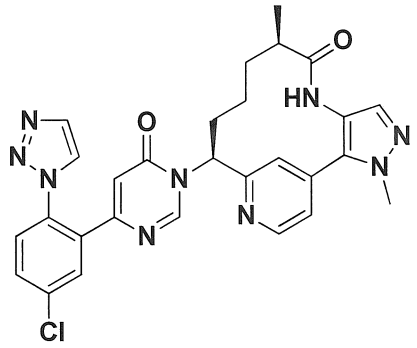
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat.



Lọ loại 1-dram chứa huyền phù màu trắng của 6-(3-clo-2,6-điflophenyl) pyrimiđin-4-ol (0,013 g, 0,054mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 4, và HATU (0,027 g, 0,070mmol) trong ACN (0,54 ml) được bổ sung DBU (0,012 ml, 0,081mmol). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Theo thời gian dung dịch này trở nên đục có màu vàng-da cam. Sau đó, dung dịch màu nâu trong suốt chứa (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, 2 HCl (0,020 g, 0,054mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32, và DBU (0,016 ml, 0,107mmol) trong DMF (0,54 ml) được bổ sung vào. Sau 2,5 h, phản ứng được dừng lại. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0152 g, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 525,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (ddd, *J*=9,1, 8,3, 5,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (td, *J*=9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,10 - 6,02 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,37 (tt, *J*=12,8, 4,5 Hz, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,80 - 0,65 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -77,53 (s), -114,79 (d, *J*=4,3 Hz), -115,50 (d, *J*=4,3 Hz). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,37 phút, độ tinh khiết = 99,7%; Ki Yếu tố XIa = 33 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 290 nM.

Ví dụ 133

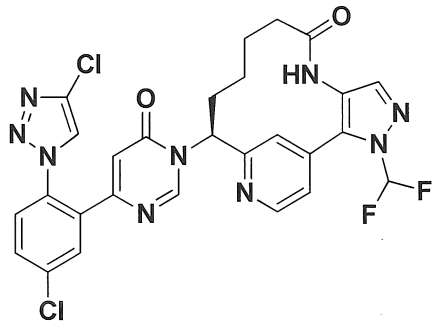
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (14 mg, hiệu suất 38%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 132, bằng cách thay 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol bằng 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol (0,015 g, 0,054mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 8. MS(ESI) *m/z*: 558,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,84 (br. s., 1H), 7,72 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,00 - 5,93 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,72 - 0,59 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -77,37 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,22 phút, độ tinh khiết = 99,2%; Ki Yếu tố XIa = 1,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 110 nM.

Ví dụ 134

Điều chế (13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



134A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{4-[4-(but-3-enamiđo)-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat

Dung dịch màu vàng đã được làm lạnh (-5 °C) chứa *tert*-butyl N-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,608 g, 1,60mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30C, trong EtOAc (10,1 ml) được bổ sung axit but-3-enoic (0,14 ml, 1,60mmol) và pyriđin (0,26 ml, 3,21mmol). Tiếp theo, T3P® (50% trong EtOAc, 1,43 ml, 2,40mmol) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch màu cam thu được được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được bọt màu vàng có khối lượng 0,702 g. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-{4-[4-(but-3-enamiđo)-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,374 g, hiệu suất 52%) dưới dạng bọt màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 448,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (t, *J*=58,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 5,92 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 5,80 (ddt, *J*=17,2, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,13 (m, 2H), 5,12 - 5,03 (m, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,08 (d, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,54 - 2,46 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -93,82 (br. s).

134B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(10E,13*S*)-3-(điflometyl)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*)-1-{4-[4-(but-3-enamiđo)-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyriđin-2-yl}but-3-en-1-yl]carbamat (0,374 g, 0,836mmol) trong DCE (20,89 ml) được sục Ar (3x). Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,284 g, 0,334mmol). Lọ vi sóng này được đậy kín và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 115 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này

được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được *tert*-butyl *N*-[(10E,13*S*)-3-(điflometyl)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,106 g, hiệu suất 30%) dưới dạng cặn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 420,1 $(M+H)^+$.

134C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(13*S*)-3-(điflometyl)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Dung dịch màu da cam-nâu trong suốt chứa *tert*-butyl *N*-[(10E,13*S*)-3-(điflometyl)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,105 g, 0,250mmol) trong EtOH (5,0 ml) được sục Ar trong thời gian vài phút. Tiếp theo, 10% Pd/C (0,027 g, 0,025mmol) được bổ sung vào và huyền phù này được tạo áp bằng khí H_2 đến 55 psi. Sau 17 h, XELIT® được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm lọc nylon, rửa giải bằng EtOH để thu được dung dịch màu cam trong suốt. Phần dịch lọc được cô để thu được cặn màu da cam trong suốt. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được chất rắn màu trắng sau khi trung hoà phân đoạn này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và cô. Chất rắn này được phân bố giữa EtOAc và nước, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(13*S*)-3-(điflometyl)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,0518 g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 422,1 $(M+H)^+$.

134D. Điều chế (13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, *bis*-hyđroclorua

Dung dịch không màu trong suốt chứa *tert*-butyl *N*-[(13*S*)-3-(điflometyl)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,0518 g, 0,123mmol) trong dung dịch HCl 4M trong đioxan (1,54 ml, 6,15mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, chất kết tủa màu trắng được tạo thành. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được (13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, *bis*-hyđroclorua (0,0503 g, hiệu suất 104%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 322,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, *J*=60,0, 57,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,61

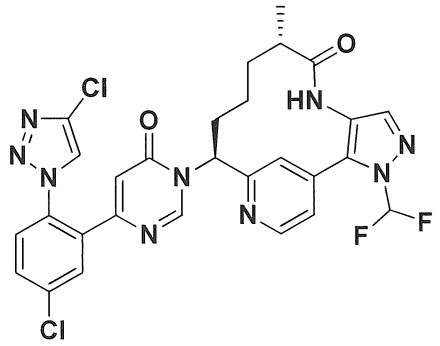
(dd, *J*=11,1, 5,1 Hz, 1H), 2,45 (ddd, *J*=12,6, 7,4, 2,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 0,84 - 0,73 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -89,17 (d, *J*=228,9 Hz, 1F), -98,00 (d, *J*=227,5 Hz, 1F).

134E. Điều chế (13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Lọ loại 1-dram chứa huyền phù màu vàng của 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,016 g, 0,051mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và HATU (0,025 g, 0,066mmol) trong ACN (0,51 ml) được bổ sung DBU (0,011 ml, 0,076mmol). Dung dịch màu vàng-da cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Theo thời gian dung dịch này trở nên đục có màu vàng-da cam. Sau đó, dung dịch màu vàng trong suốt chứa (13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, *bis*-hyđroclorua (0,020 g, 0,051mmol) và DBU (0,015 ml, 0,101mmol) trong DMF (0,51 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và nước và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được cặn màu vàng trong suốt có khối lượng 0,040 g. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0175 g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 612,2 $(M+H)^+$ và 614,1 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6, 60 °C) δ 9,28 (s, 1H), 8,78 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,89 (t, *J*=57,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*=5,1, 1,2 Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J*=12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 3H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -73,75 (br. s), -90,34 (d, *J*=227,4 Hz), -95,01 (d, *J*=228,9 Hz). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,78 phút, độ tinh khiết = 99,8%.

Ví dụ 135

Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



135A. Điều chế *tert*-butyl ((1*S*)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-(2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,8 g, 4,74mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30C, và EtOAc (20 mL). Dung dịch này được làm lạnh đến -10 °C và axit (±)-2-metylbut-3-enoic (0,475 g, 4,74mmol), pyriđin (0,767 mL, 9,49mmol), và T3P® (4,24 mL, 7,12mmol) được bổ sung vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và dung dịch này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong thời gian 20 h. Nước (15 mL) và EtOAc (15 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (30 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc, thu được triệt quang *tert*-butyl ((1*S*)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-(2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,7 g, 3,50mmol, hiệu suất 74%). MS(ESI) *m/z*: 462,4 $[M+H]^+$.

135B1. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^2, ^{6}]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat, và

135B2. *tert*-Butyl *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn dung tích 500 mL 3 cổ đã được sục N_2 được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl ((1*S*)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-(2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,7 g, 3,68mmol) trong EtOAc (175 mL). Dung dịch này được sục Ar trong 15 phút. Chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,782 g, 0,921mmol) được bổ sung vào trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu trong thời gian 24 h. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH để thu được (tách ra các chất đồng phân không đối quang) *tert*-butyl *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2}, ^{6}]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,33 g, 0,75mmol, hiệu suất 20%) và *tert*-butyl *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,34 g, 0,77mmol, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. Cả hai chất đồng phân không đối quang : MS(ESI) *m/z*: 434,3 $[M+H]^+$.

135C. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9*S*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2},^{6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Pd/C (0,082 g, 0,078mmol) được bổ sung vào bình cầu hyđro hoá Parr dung tích 100 mL chứa dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2}, ^{6}]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,33 g, 0,775mmol) trong EtOH (15 mL). Bình cầu này được sục N_2 và được tạo áp đến 55 psi bằng H_2 và được khuấy trong thời gian 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT® và được cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9*S*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2},^{6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,3 g, 0,654mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 436,3 $[M+H]^+$.

135D. Điều chế (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

dung dịch HCl 4N trong đioxan (5,00 mL, 20,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(9*S*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-

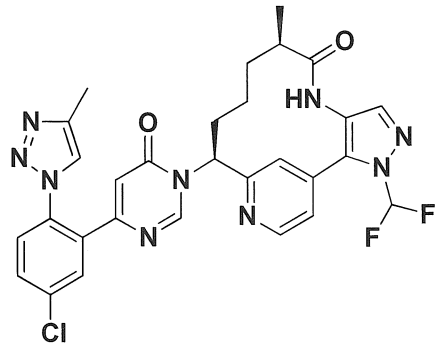
tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (0,300 g, 0,689mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on bis-hyđroclorua (0,24 g, 0,644mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu nâu, sau đó chất rắn này được hòa tan trong MeOH (1 mL) để thu được dung dịch màu nâu trong suốt. Dung dịch này được bổ sung vào hộp nhựa MP AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 đã được rửa trước. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu vàng nhạt trong suốt. Cô, thu được (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,18 g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 336,3 $[M+H]^+$.

135E. Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,221 g, 0,716mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,021 g, 0,062mmol) để thu được (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,16 g, 0,205mmol, hiệu suất 29%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, *J*=12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,28 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,81 (m, 1H). MS(ESI) *m/z*: 626,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,03 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 35 nM.

Ví dụ 136

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



136A. Điều chế 4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin trifloaxetat

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,095 g, 0,403mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 8A, trong EtOH (5,0 ml) được bổ sung bazơ Hunig (0,42 ml, 2,42mmol). Sau 10 phút, huyền phù chứa *N'*-[(2E)-1,1-điclopropan-2-yliđen]-4-metylbenzen-1-sulfonohydrazit (0,242 g, 0,52mmol) trong ACN (3,3 ml) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch màu cam thu được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 23 h, phản ứng được dừng lại và được cô để thu được dầu màu nâu sẫm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được, sau khi cô, 4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin trifloaxetat (0,0499 g, hiệu suất 30%) dưới dạng dầu màu vàng trong suốt. MS(ESI) *m/z*: 302,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,33 (d, *J*=0,8 Hz, 3H).

136B. Điều chế 6-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin, TFA (0,0499 g, 0,12mmol) trong AcOH (1,20 ml) và

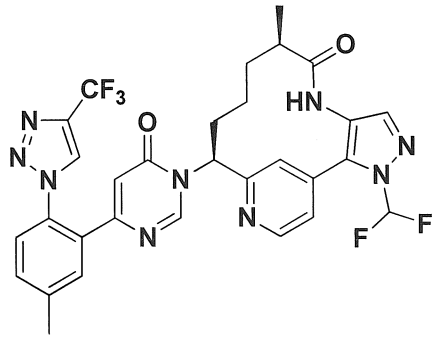
dung dịch nước HBr 48% (0,68 ml, 6,00mmol) được làm ấm đến 85 °C. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và, sau đó được cô để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn màu vàng được tạo huyền phù trong EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu trắng nhờ có khối lượng 0,032 g. Chất rắn này được tạo huyền phù trong EtOAc (1 mL) và được siêu âm. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng EtOAc, làm khô trong không khí, và làm khô trong chân không để thu được 6-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,0144 g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 288,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

136C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0070 g, hiệu suất 32%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[5-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 606,3 $(M+H)^+$ và 608,2 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,67 (m, 1H), 7,65 (t, *J*=60,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 6,18 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 6,02 - 5,97 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,67 - 0,52 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -74,24 (s), -75,74 (s), -77,66 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,55 phút, độ tinh khiết = 99,8%; Ki Yếu tố XIa = 2,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 630 nM.

Ví dụ 137

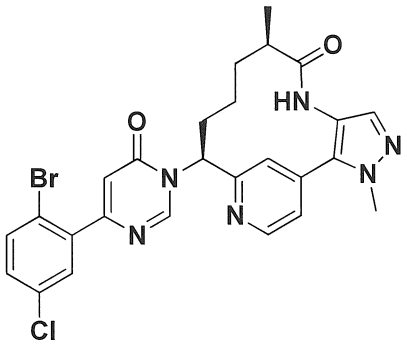
Điều chế (9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-3-(Điflometyl)-9-metyl-13-(4-{5-metyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (11 mg, 24%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-metyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 119D và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 640,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) d 8,85 - 8,74 (m, 3H), 7,84 - 7,67 (m, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,05 (dd, J=12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J=6,7, 3,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,65 (br. s., 1H)HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,85 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,32 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 132 nM.

Ví dụ 138

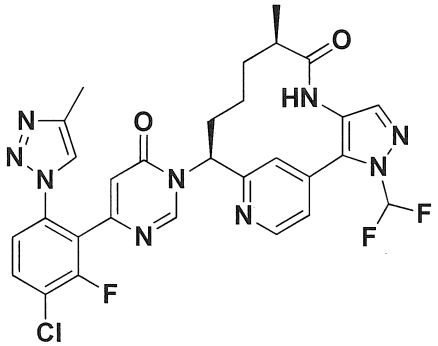
Điều chế (9R,13S)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (160 mg, hiệu suất 46,8%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (22,8 mg, 0,067mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, bằng 6-(2-brom-5-clophenyl)pyrimiđin-4-ol (143 mg, 0,501mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 44. MS(ESI) *m/z*: 567,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,82 - 0,66 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,45 phút, độ tinh khiết 99,9%; Ki Yếu tố XIa = 23 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 420 nM.

Ví dụ 139

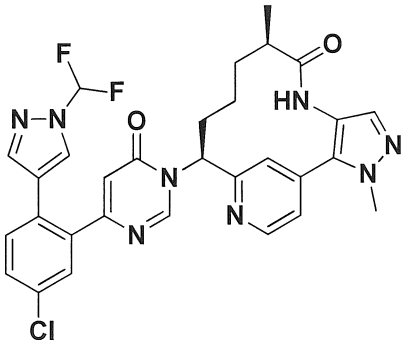
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,0174 g, hiệu suất 62%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[3-clo-2-flo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol, được điều chế ở ví dụ 137B, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2 (6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 624,3 $(M+H)^+$ và 626,2 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,69 (br. s, 1H), 7,65 (t, *J*=58,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,05 - 5,99 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,69 - 0,53 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -74,25 (s), -75,75 (s), -115,22 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,54 phút, độ tinh khiết = 99,8%; Ki Yếu tố XIa = 0,63 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 119 nM.

Ví dụ 140

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



140A. Điều chế 4-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin

Lọ có thể bịt kín được bổ sung 4-(2-brom-5-clophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,08 g, 0,267mmol), 1-(điflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,072 g, 0,294mmol), 3 M aq KH_2PO_4 (0,27 ml, 0,81mmol) và THF (2,67 ml).

Ar được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian vài phút và (DtBPF)$PdCl_2$ (8,70 mg, 0,013mmol) được bổ sung vào. Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 15 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,05 g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 337,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

140B. Điều chế 6-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol

Dung dịch trong suốt chứa 4-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,05 g, 0,148mmol) trong HOAc (0,742 ml) và dung dịch nước HBr 48% (0,84 ml, 7,42mmol) được làm ấm đến 65 °C. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Et_2O (3 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được tác động âm thanh. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng Et_2O (2 ml), làm khô trong không khí để thu được 6-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,03 g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 323,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 5H), 6,40 (d, *J*=1,1 Hz, 1H).

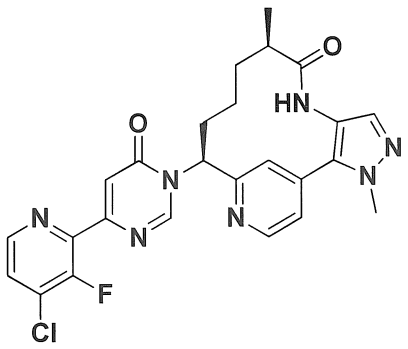
140C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (10 mg, hiệu suất 32%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (14,01 mg, 0,043mmol). MS(ESI) *m/z*: 605,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,25 (m, 7H), 6,42 (s, 1H), 6,02 (dd,

J=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,18 phút, độ tinh khiết 98,5%; Ki Yếu tố XIa = 9 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 910 nM.

Ví dụ 141

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



141A. Điều chế 4-metoxy-6-(tributylstannyl)pyrimiđin

Bình cầu đáy tròn được bổ sung 4-clo-6-metoxypyrimiđin (3,15 g, 21,79mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutylđistannan (10,92 mL, 21,79mmol), toluen (50 mL) và $Pd(PPh_3)_4$ (1,259 g, 1,090mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar và sau đó khuấy ở nhiệt độ 120 °C qua đêm. Sau đó, phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (30 ml) và nước (25 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (20 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (građien 0-30% EtOAc/Hex) để thu được 4-metoxy-6-(tributylstannyl)pyrimiđin (200 mg, 0,501mmol, hiệu suất 2,3%) dưới dạng chất lỏng trong suốt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,60 - 1,55 (m, 6H), 1,36 - 1,32 (m, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 6H), 0,96 - 0,91 (m, 9H); MS(ESI) *m/z*: 401,1 $(M+H)^+$.

141B. Điều chế 4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-metoxypyrimiđin trifloaxetat

Ống đậy kín được bổ sung 2-brom-3-flo-4-metylpyriđin (25,7 mg, 0,135mmol), 4-metoxy-6-(tributylstannyl)pyrimiđin (45 mg, 0,113mmol), toluen (1,5 mL) và

$Pd(PPh_3)_4$ (13,03 mg, 0,011mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar và, sau đó được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (25 ml) và nước (20 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (10 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế để thu được 4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-metoxypyrimiđin trifloaxetat (20 mg, 0,060mmol, hiệu suất 53,2%) dưới dạng muối màu đỏ tía. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 4,23 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); MS(ESI) *m/z*: 220,1 $(M+H)^+$.

141C. Điều chế 6-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)pyrimiđin-4-ol

Bình cầu đáy tròn được bổ sung 4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-metoxypyrimiđin (20 mg, 0,060mmol), AcOH (0,5 mL) và HBr (0,34 mL, 3,00mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 85 °C trong thời gian 45 phút. Sau đó toluen (25 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cô. Sau đó, cặn được phân bố giữa EtOAc (25 ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (15 ml) và dung dịch NaCl bão hòa (15 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô, để thu được 6-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)pyrimiđin-4-ol (10 mg, 0,049mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu. MS(ESI) *m/z*: 206,1 $(M+H)^+$.

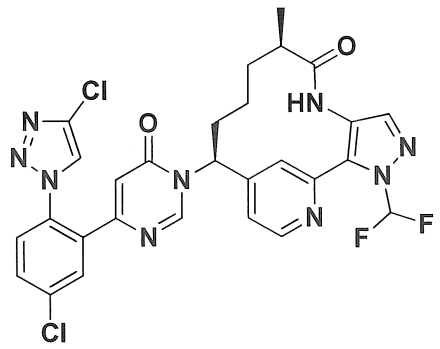
141D. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (14 mg, 22 μmol, hiệu suất 41,4%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(3-flo-4-metylpyriđin-2-yl)pyrimiđin-4-ol (15,3 mg, 0,053mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (16 mg, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,21 (br. s., 1H), 8,76 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,56 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (br. s., 1H), 6,10 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 2,51 (br. s., 3H),

2,40 (br. s., 1H), 2,13 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 1H), 1,54 (br. s., 1H), 1,04 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,75 (br. s., 1H); MS(ESI) *m/z*: 488,2 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,97 phút, độ tinh khiết = 97,0%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,200 nM.

Ví dụ 142

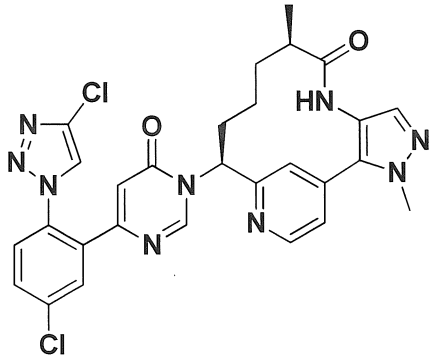
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (14,2 mg, 24%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 37. MS(ESI) *m/z*: 626,1 $(M+H)^+$ và 628,1 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,35 - 8,13 (m, 3H), 7,85 (s, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 5,67 - 5,63 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,54 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 90 nM.

Ví dụ 143

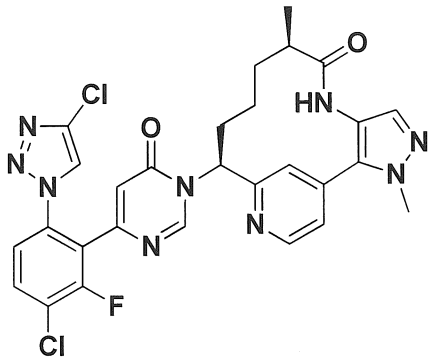
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (9,7 mg, hiệu suất 21%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (20 mg, 0,065mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9. MS(ESI) *m/z*: 590,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,74 - 0,61 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,54 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,17 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 20 nM.

Ví dụ 144

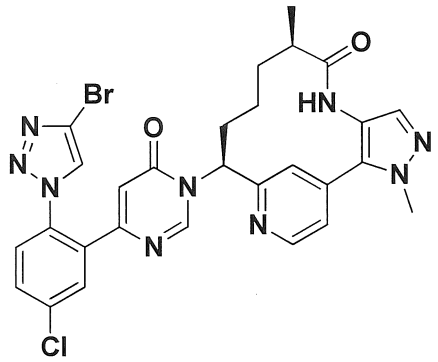
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4- clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



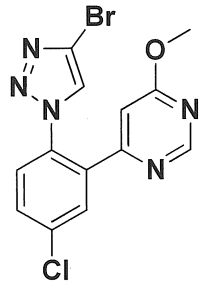
(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (9,9 mg, hiệu suất 22%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol (20 mg, 0,061mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10. MS(ESI) *m/z*: 608,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,29 (t, *J*=12,9 Hz, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,67 (m., 1H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -76,98 (s), -115,06 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,58 phút, độ tinh khiết = 98,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6 nM.

Ví dụ 145

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

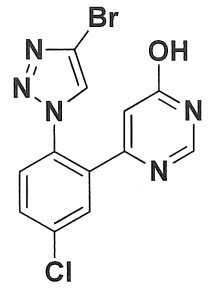


145A. Điều chế 4-[5-clo-2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin



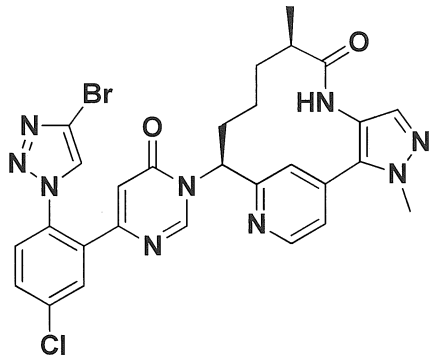
4-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-metoxypyrimiđin (114 mg, hiệu suất 56,0%) được điều chế theo theo phương pháp giống như được mô tả để điều chế 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin, như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9D, bằng cách thay NCS bằng NBS (346 mg, 1,945mmol). MS(ESI) *m/z*: 368,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

145B. Điều chế 6-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl] pyrimiđin-4-ol



6-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]pyrimiđin-4-ol (47 mg, hiệu suất 42,9%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9E, bằng cách thay 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin bằng 4-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-metoxypyrimiđin (114 mg, 0,311mmol). MS(ESI) *m/z*: 354,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H).

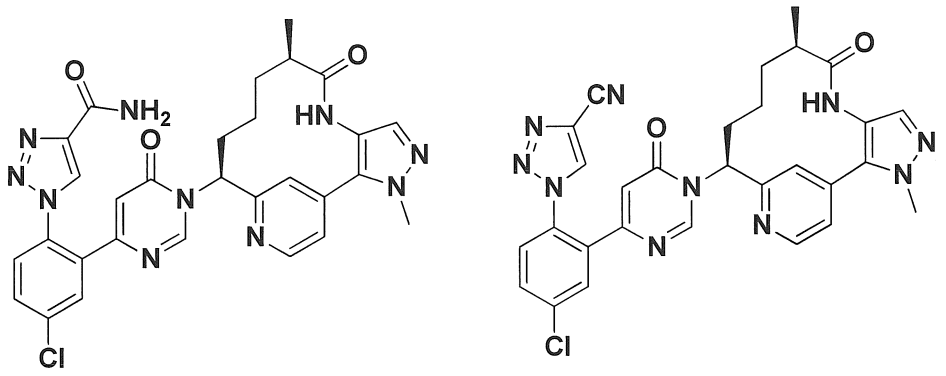
145C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (18,7 mg, hiệu suất 36,3%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[2-(4-brom-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]pyrimiđin-4-ol (23,6 mg, 0,067mmol). MS(ESI) *m/z*: 636,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,77 - 0,60 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,12 phút, độ tinh khiết = 96,9%; Ki Yếu tố XIa = 0,13 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 18 nM.

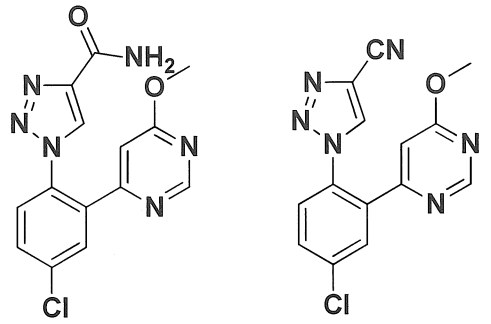
Các ví dụ 146 và 147

Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit trifloaxetat, và 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril triflo axetat



146A. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, và

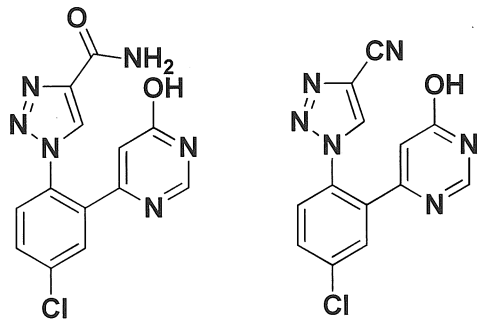
147A. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Huyền phù chứa 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (150 mg, 0,45mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 18A, trong DCM (1 mL) được bổ sung TFAA (0,3 mL, 2,12mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 1-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (80 mg, hiệu suất 53,3%). MS(ESI) *m/z*: 331,3 $(M+H)^+$; và 1-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (60,5 mg, hiệu suất 21,3%), hợp chất này được sử dụng luôn ở bước tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 331,3.

146B. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, và

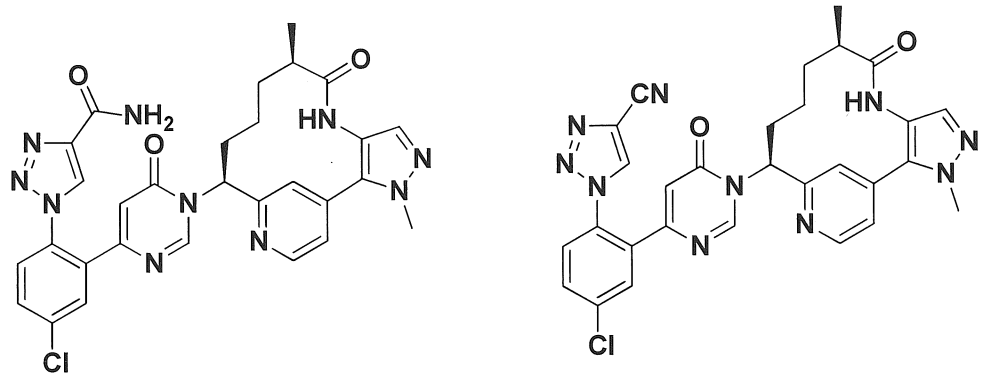
147B. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril



Huyền phù chứa hỗn hợp 1:1 của 1-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril và 1-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (60,5 mg, 0,194mmol) trong ACN (1 mL) được bổ sung TMSI (12 µL, 0,88mmol) và dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50 °C qua đêm. Phản ứng được rót vào dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đến khô, sau đó được tạo huyền phù trong DCM. Chất rắn không tan màu vàng này được lọc để thu được hỗn hợp 5:3 của 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (15 mg), chất này được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 317,3, 299,3 $(M+H)^+$. Phần dịch lọc được cô, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (20 mg, hiệu suất 34,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 299,3 ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H).

146C. Điều chế 1-(4-clo-2-{1[(9*R*,13*S*)- 3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit trifloaxetat, và

147C. Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat



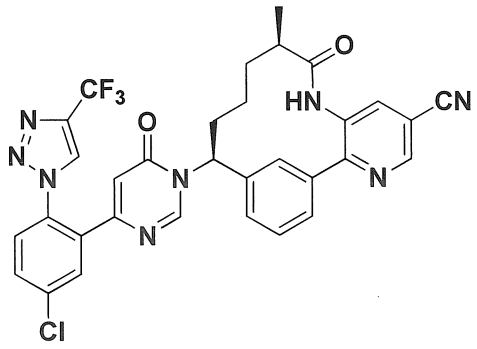
Lọ nhấp nháy chứa hỗn hợp của 1-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril và 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (15 mg, 0,050mmol) trong ACN (1 mL), được bổ sung HATU (24,8 mg, 0,065mmol) và DBU (11 µL, 0,075mmol). Sau 20 phút, dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (18,4 mg, 0,061mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32, trong ACN (0,5ml) và DMF (0,1 ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được hai sản phẩm. 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit trifloaxetat (3,8 mg, hiệu suất 10,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 599,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,51 (dd, *J*=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,74 - 0,60 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,06 phút, độ tinh khiết = 98,4%; Ki Yếu tố XIa = 0,44 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 99 nM.

1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat (1,7 mg, hiệu suất 4,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 581,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=4,6 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,46 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m,

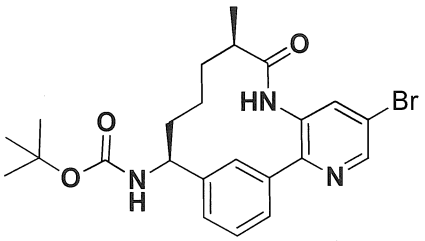
2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,71 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,08 phút, độ tinh khiết = 99,2%; Ki Yếu tố XIa = 0,11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 20 nM.

Ví dụ 148

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril



148A. Điều chế *tert*-butyl N-[(10R,14S)-5-brom-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat



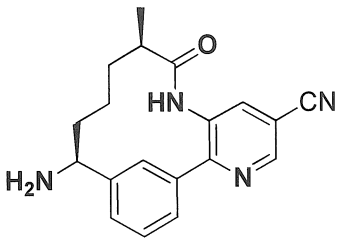
tert-Butyl N-[(10R,14S)-5-brom-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat được điều chế (0,1 g, hiệu suất 49%, chất rắn sẫm màu) theo cách tương tự như trong Ví dụ 81C bằng cách thay 2-brom-5-metoxypyriđin-3-amin bằng 2,5-dibrompyriđin-3-amin. LCMS $(M+H)^+$ 474-476,08.

148B. Điều chế *tert*-butyl N-[(10R,14S)-5-xyano-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat

tert-butyl *N*-[(10R,14S)-5-brom-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (0,1 g, 0,211mmol) trong ống vi sóng được bổ sung $Zn(CN)_2$ (0,037 g, 0,316mmol), Zn (4,13 mg,

0,063mmol) và DMF (2,1 ml). Hỗn hợp này được sục Ar trong thời gian vài phút. Pd(t-$Bu_3P)_2$ (10,77 mg, 0,021mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (10 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng 100% DCM đến 10% MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(10R,14S)-5-xyano-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17 -hexaen-14-yl]carbamat (20 mg, hiệu suất 22,56%). LCMS $(M+H)^+$ 421,3.

148C. Điều chế (10R,14S)-14-amino-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril



tert-Butyl N-[(10R,14S)-5-xyano-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (0,02 g, 0,048mmol), Ví dụ 148B, được loại bỏ nhóm bảo vệ và bazơ tự do được tạo ra theo cách tương tự như trong Ví dụ 81D để thu được (10R,14S)-14-amino-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril (13 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LCMS $(M+H)^+$ 321,3.

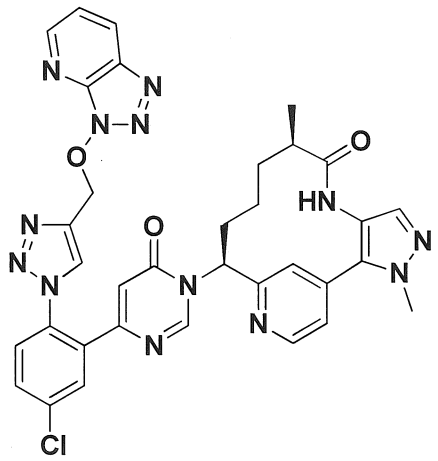
148D. Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril

6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, đã được mô tả trong Hợp chất trung gian 15, (0,014 g, 0,041mmol) và HATU (0,020 g, 0,053mmol) trong lọ nhỏ được bổ sung DBU (9,17 µl, 0,061mmol) trong ACN (0,2 mL). Sau 30 phút, (10R,14S)-14-amino-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril trong DMF (0,4 ml) được bổ sung vào. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DMF,

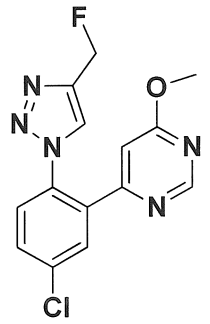
được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sử dụng PHENOMENEX® Luna 5U 30x100mm (10:90 ACN/H_2O đến 90:10 ACN/H_2O, 0,1% TFA) (bắt đầu 20% B, građien 14 phút) để thu được (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-9-oxo-3,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-5-carbonitril (4,9 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 645,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,98 - 8,94 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,60 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,49 - 6,46 (m, 1H), 5,81 (dd, *J*=12,7, 3,4 Hz, 1H), 2,56 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 2,31 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,93 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,58 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,46 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,37 (br. s., 1H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 9,37 phút, độ tinh khiết = 90%; Ki Yếu tố XIa = 1,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 120 nM.

Ví dụ 149

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yloxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

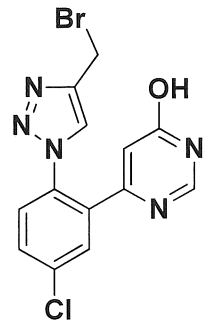


149A. Điều chế 4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch chứa {1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metanol (95 mg, 0,3mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16A, trong DCM (6 ml) được bổ sung DAST (0,040 mL, 0,300mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Phản ứng được dập tắt bằng nước, và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (56 mg, 0,175mmol, hiệu suất 58,4%) dưới dạng dầu trong. MS(ESI) *m/z*: 320,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 6,46 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -208,23 (s).

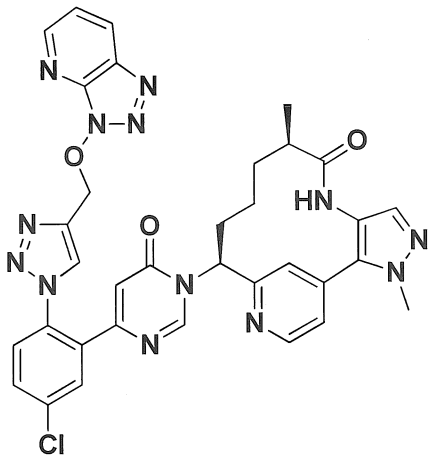
149B. Điều chế 6-{2-[4-(brommetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-5-clophenyl} pyrimiđin-4-ol.



Dung dịch chứa 4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (56 mg, 0,175mmol) trong 33% HBr trong AcOH (0,5 ml, 4,14mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến thể tích còn một nửa, sau đó dung dịch nước HBr 48% (0,2 ml) được bổ sung vào và được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký

pha thường để thu được 6-{2-[4-(brommetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-5-clophenyl}pyrimiđin-4-ol. MS(ESI) *m/z*: 368,2(M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,38 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H).

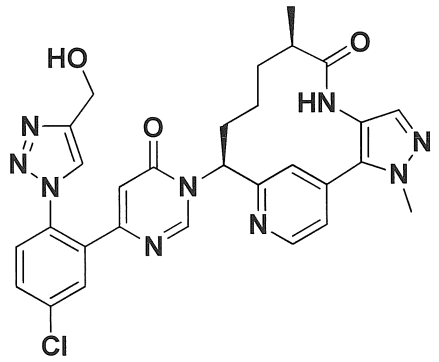
149C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yloxy}metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



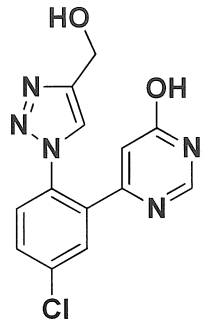
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yloxy} metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.0^{2,6}]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (12,1 mg, hiệu suất 42,1%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-{2-[4-(brommetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-5-clophenyl} pyrimiđin-4-ol (12,3 mg, 0,033mmol). MS(ESI) *m/z*: 704,24 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,82 - 8,71 (m, 2H), 8,66 - 8,60 (m, 2H), 8,57 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, *J*=8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=11,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,03 - 3,91 (m, 3H), 3,55 (m., 1H), 2,62 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 0,85 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,39 (m., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,41 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 3,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 310 nM.

Ví dụ 150

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(hyđroxylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

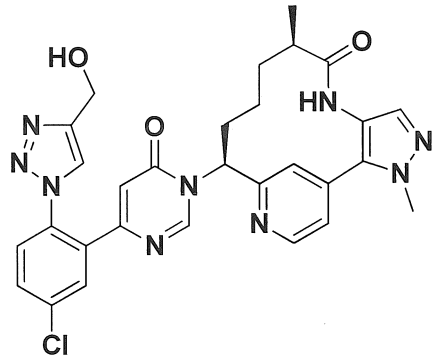


150A. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol



Dung dịch chứa {1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metanol (65 mg, 0,205mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16A, in 33% HBr trong AcOH (0,6 ml, 4,97mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến thể tích còn một nửa, sau đó dung dịch nước HBr 48% (0,2 ml) được bổ sung vào và được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 6-{5-clo-2-[4-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (13 mg, hiệu suất 20,9%). MS(ESI) *m/z*: 304,4$(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,59 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 2H).

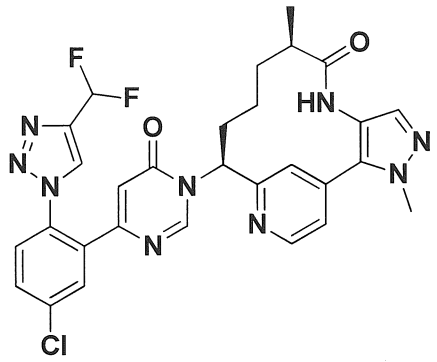
150B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (1,5 mg, hiệu suất 4,7%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-(hyđroxylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (13,19 mg, 0,043mmol). MS(ESI) *m/z*: 586,20 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,56 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 4,57 (d, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,46 - 0,35 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,19 phút, độ tinh khiết = 92%; Ki Yếu tố XIa = 7,3 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,400 nM.

Ví dụ 151

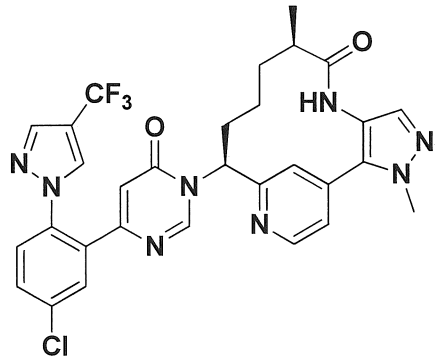
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



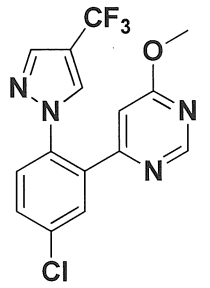
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (10 mg, hiệu suất 20,4%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (21,62 mg, 0,067mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16. MS(ESI) *m/z*: 606,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,53 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,14 - 6,84 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,1 Hz, 1H), 2,27 (qd, *J*=8,5, 4,7 Hz, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (ddd, *J*=14,6, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,76 (s), -114,46 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,81 phút, độ tinh khiết = 98,7%; Ki Yếu tố XIa = 0,27 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 54 nM.

Ví dụ 152

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

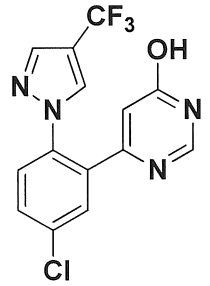


152A. Điều chế 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin



Dung dịch chứa 4-(triflometyl)-1H-pyrazol (34,2 mg, 0,251mmol) trong DMF (698 µl) được bổ sung NaH (12,57 mg, 0,314mmol) trong 2 phần và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 4-(5-clo-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (50 mg, 0,210mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 5A, được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h và, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng nước và MeOH, sau đó được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (60 mg, hiệu suất 32,3%). MS(ESI) *m/z*: 355,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 6,36 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 3H).

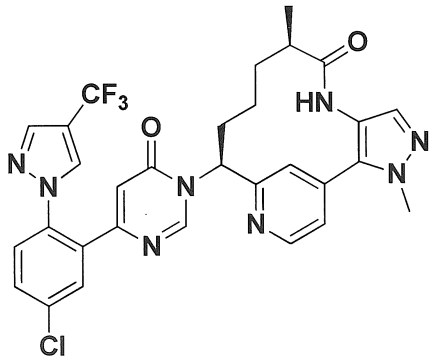
152B. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol.



6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (23 mg, hiệu suất 25,5%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9E, bằng cách sử dụng 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (60 mg, 0,169mmol). MS(ESI) *m/z*: 341,3$(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,82

(s, 1H), 7,70 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,27 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

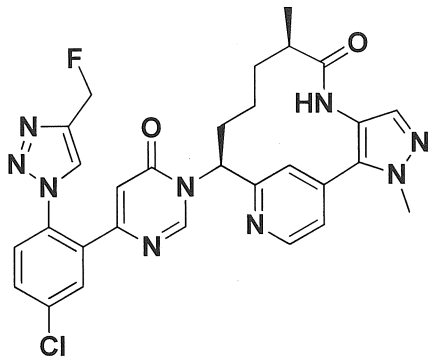
152C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



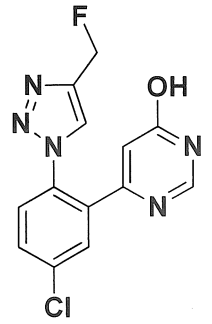
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (20 mg, hiệu suất 40,2%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (22,76 mg, 0,067mmol). MS(ESI) *m/z*: 623,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,20 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,30 (tt, *J*=12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,47 (ddd, *J*=14,9, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -57,99 (s), -77,75 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,98 phút, độ tinh khiết = 99,1%; Ki Yếu tố XIa = 10 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,900 nM.

Ví dụ 153

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

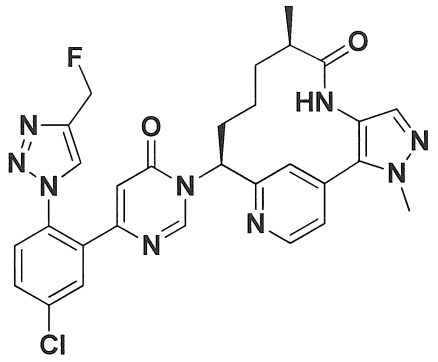


153A. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol



Dung dịch chứa 4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin (35 mg, 0,109mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 149A trong ACN (1 mL) được xử lý bằng TMSI (75 µL, 0,55mmol) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 6 h. Phản ứng được rót vào dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10%. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 6-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (14 mg, hiệu suất 41,8%). MS(ESI) *m/z*: 306,4$(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,55 (d, *J*=48,2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -208,21 (s).

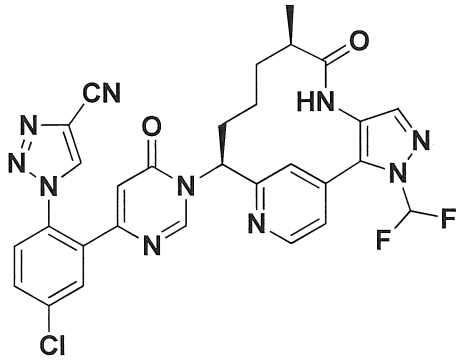
153B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (12 mg, hiệu suất 37%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 6-{5-clo-2-[4-(flometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (14 mg, 0,046mmol). MS(ESI) *m/z*: 588,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 5,47 (d, *J*=48,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,37 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,74 (s), -207,90 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,01 phút, độ tinh khiết = 98,5%; Ki Yếu tố XIa = 1,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 150 nM.

Ví dụ 154

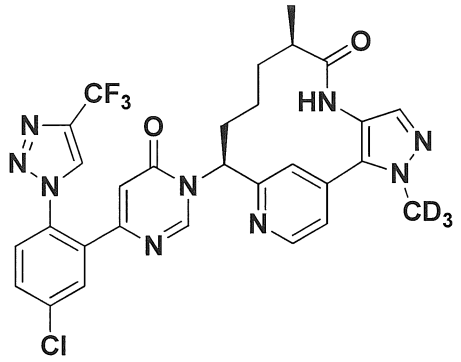
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat



1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat (8 mg, hiệu suất 18%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (17,81 mg, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 18. MS(ESI) *m/z*: 617,2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 5H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 6,47 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 2H), 0,99 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,71 - 0,54 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,04 phút, độ tinh khiết = 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 17 nM.

Ví dụ 155

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

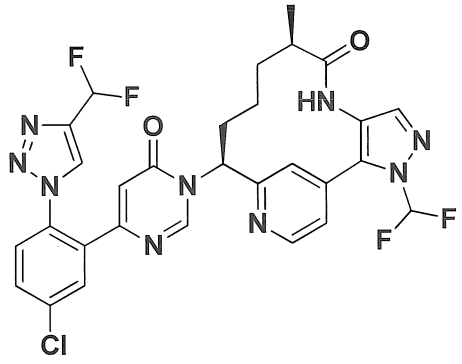


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (11 mg, hiệu suất 30%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, 0,050mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33. MS(ESI) *m/z*: 627,3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,77 - 8,66

(m, 2H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (m, *J*=6,5, 3,4, 3,4 Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,63 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,64 phút, độ tinh khiết = 99,4%; Ki Yếu tố XIa = 0,14 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 33 nM.

Ví dụ 156

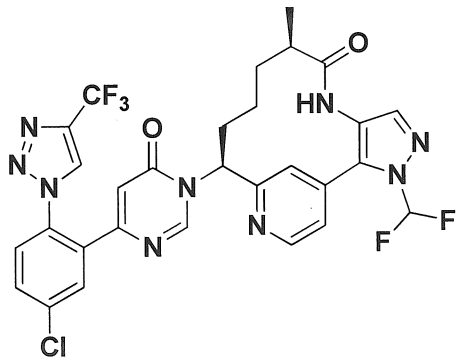
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (22 mg, hiệu suất 57%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol (16,41 mg, 0,051mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 16, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (17 mg, 0,051mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 642,3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,53 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 5H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 6,99 (t, *J*=54,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,9, 4,7 Hz, 1H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,68 - 0,52 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,94 phút, độ tinh khiết = 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,22 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 50 nM.

Ví dụ 157

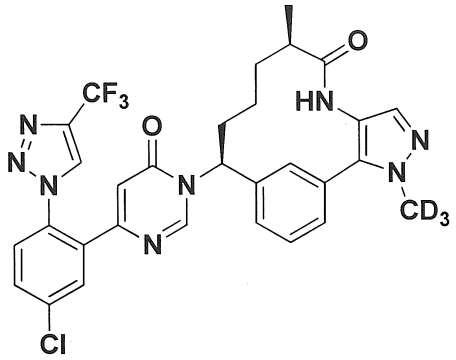
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (20 mg, hiệu suất 50%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (17 mg, 0,051mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 660,3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, *J*=3,7 Hz, 2H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 5H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,70 (td, *J*=6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 - 0,51 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,74 phút, độ tinh khiết = 97,8%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 34 nM.

Ví dụ 158

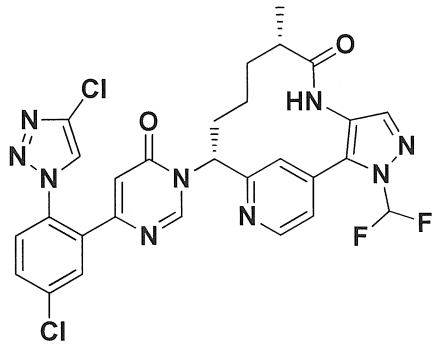
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (12 mg, hiệu suất 36%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (16 mg, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 36. MS(ESI) *m/z*: 626,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,47 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J*=12,8, 3,3 Hz, 1H), 2,46 (ddd, *J*=10,3, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 1H), 1,13 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,06 phút, độ tinh khiết = 99,2%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 159

Điều chế (9*S*,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



159A. Điều chế (R)-N-((4-clopyriđin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Bình cầu đáy tròn được bổ sung 4-clopicolinalđehyt (5,0 g, 35,3mmol), CH_2Cl_2 (100 mL), (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,14 g, 42,4mmol) và Cs_2CO_3 (34,5 g, 106mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua XELIT®. Phần dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-50% EtOAc/Hep gradien) để thu được (R)-N-((4-clopyriđin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (6,36 g, 26,0mmol, hiệu suất 73,6%) dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (dd, *J*=5,3, 0,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*=2,0, 0,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=5,3, 2,0 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H); MS(ESI) *m/z*: 245,1 $(M+H)^+$.

159B. Điều chế (R)-N-((R)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Bình cầu đáy tròn được bổ sung (R)-N-((4-clopyriđin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (6,39 g, 26,1mmol), THF (40 mL), 3-bromprop-1-en (3,39 mL, 39,2mmol) và In (4,50 g, 39,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Sau đó, phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (100 ml) và nước (50 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (50 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-100% EtOAc/Hep gradien) để thu được (R)-N-((R)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,67 g, 19,8mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,41 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,71 (ddt, *J*=17,1, 10,3, 6,9 Hz, 1H), 5,12 - 4,99 (m, 2H), 4,77 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,48 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 1,30 - 1,27 (m, 9H); MS(ESI) *m/z*: 287,1 $(M+H)^+$.

159C. Điều chế (R)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung (R)-N-((R)-1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,67 g, 19,77mmol), MeOH (100 mL) và dung dịch HCl 4N trong đioxan (24,71 mL, 99mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được bổ sung CH_2Cl_2 (100 mL), Et_3N (5,51 mL, 39,5mmol) và $(Boc)_2O$ (5,51 mL, 23,72mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 ml) và được rửa bằng nước (100 ml) và dung dịch NaCl bão hòa (100 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-50% EtOAc/Hex građien) để thu được (R)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (4,92 g, 17,40mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J*=5,2, 1,9 Hz, 1H), 5,80 - 5,60 (m, 1H), 5,49 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 2H), 4,81 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 9H); MS(ESI) *m/z*: 283,1 $(M+H)^+$.

159D. Điều chế (R)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung (R)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl) carbamat (2,54 g, 15,56mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl)phosphin (0,507 g, 1,415mmol), K_2CO_3 (5,87 g, 42,4mmol), axit pivalic (0,433 g, 4,24mmol) và đioxan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,159 g, 0,707mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong 4 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (200 mL) và EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước (200 mL) và dung dịch NaCl bão hòa (200 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sau đó sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-60% EtOAc/Hex građien) để thu được (R)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (4,12 g, 10,06mmol, hiệu suất 71,1%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 - 8,78 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 6,96 (m, 1H), 5,76 - 5,65 (m, 1H), 5,59 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 2H), 4,93 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 2,67 (t, *J*=6,1 Hz, 2H), 1,46 (br. s., 9H); MS(ESI) *m/z*: 410,1 $(M+H)^+$.

159E. Điều chế (R)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung (R)-*tert*-butyl (1-(4-(1-(điflometyl)-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (4,12 g, 10,06mmol), Zn (2,63 g, 40,3mmol) MeOH (40 mL) và AcOH (4 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40 °C trong 10 phút. Sau đó, phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong

phòng và được phân bố giữa EtOAc (100 ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (100 ml) và dung dịch NaCl bão hòa (100 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-30% MeOH/CH_2Cl_2 gradien) để thu được (R)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3,37 g, 8,88mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 - 8,68 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,00 (m, 1H), 5,80 - 5,67 (m, 1H), 5,59 (br. s., 1H), 5,10 (s, 1H), 5,07 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 2,66 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 9H); MS(ESI) *m/z*: 380,1 $(M+H)^+$.

159F. Điều chế *tert*-butyl ((1R)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-(2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung (R)-*tert*-butyl (1-(4-(4-amino-1-(điflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3,37 g, 8,88mmol), EtOAc (20 mL), axit 2-metylbut-3-enoic (0,889 g, 8,88mmol) và pyriđin (1,44 mL, 17,76mmol). Dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (7,93 mL, 13,32mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 2 h. Sau đó, phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (100 ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-80% EtOAc/Hex gradien) để thu được *tert*-butyl ((1R)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-(2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3,33 g, 7,22mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu màu vàng. Nó là hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 2H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 5,76 - 5,65 (m, 1H), 5,51 (br. s., 1H), 5,28 - 5,18 (m, 2H), 5,15 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (br. s., 1H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 2,66 (br. s., 2H), 1,50 - 1,42 (m, 9H), 1,33 (dd, *J*=7,0, 4,5 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: 462,2 $(M+H)^+$.

159G và 159H. Điều chế *tert*-butyl N-[(9S,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-

yl]carbamat, và *tert*-butyl N-[(9R,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl ((1R)-1-(4-(1-(điflometyl)-4-(2-metylbut-3-enamiđo)-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3,33 g, 7,22mmol) và EtOAc. chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (1,531 g, 1,804mmol) được bổ sung vào phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong môi trường Ar trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-100% EtOAc/Hex građien và sau đó 100% EtOAc). Hai chất đồng phân không đối quang được tách. Hợp chất đi ra khỏi cột đầu tiên là 159G, *tert*-butyl N-[(9S,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat (490 mg, 1,13mmol, hiệu suất 15,7%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 6,87 (s, 1H), 6,41 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,77 (ddd, *J*=15,2, 11,0, 4,0 Hz, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 3,03 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (d, *J*=6,6 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: 434,1 $(M+H)^+$. Hợp chất đi ra khỏi cột thứ hai là 159H, *tert*-butyl N-[(9R,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (460 mg, 1,06mmol, hiệu suất 14,7%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (br. s., 1H), 6,28 (br. s., 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 4,82 (br. s., 1H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 9H), 1,37 (d, *J*=6,6 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z*: 434,1 $(M+H)^+$.

159I. Điều chế *tert*-butyl N-[(9S,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat

Bình cầu đáy tròn 3-cổ được bổ sung *tert*-butyl N-[(9S,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat (485 mg, 1,119mmol), EtOH (35 mL) và PtO_2 (127 mg, 0,559mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí cầu H2 trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc một cách cẩn thận qua XELIT® và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-10% MeOH/CH_2Cl_2 građien) để thu được *tert*-butyl N-[(9S,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (370

mg, 0,850mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (m, *J*=3,5 Hz, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 5,81 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 2,62 (td, *J*=6,5, 2,6 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 9H), 1,31 - 1,17 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,41 (d, *J*=12,1 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z*: 436,1 $(M+H)^+$.

159J. Điều chế (9S,13R)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl N-[(9S,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (370 mg, 0,850mmol), đioxan (1 mL), MeOH (1 mL) và dung dịch HCl 4N (6,37 mL, 25,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được sản phẩm dưới dạng muối HCl. Muối HCl này được hòa tan trong MeOH và được bổ sung vào hộp nhựa MP đã được rửa trước AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu nâu nhạt trong suốt. Cô, thu được (9S,13R)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (285 mg, 0,850mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 336,1 $(M+H)^+$.

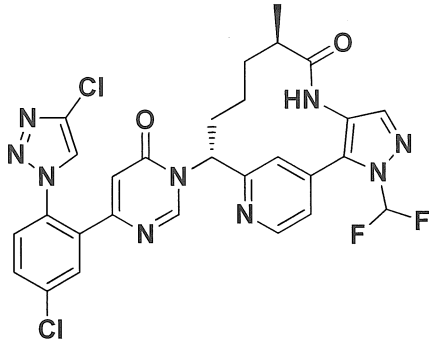
159K. Điều chế (9*S*,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9*S*,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (230 mg, 360 µmol, hiệu suất 42,3%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (331 mg, 0,850mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9S,13R)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (285 mg, 0,850mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,35

(s, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 1H), 6,39 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,73 (td, *J*=6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,31 (tt, *J*=12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,64 (br. s., 1H); MS(ESI) *m/z*: 626,1 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,96 phút, độ tinh khiết = 95,0%; Ki Yếu tố XIa = 14 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 880 nM.

Ví dụ 160

Điều chế (9R,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



160A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9R,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl] carbamat

Bình cầu đáy tròn 3-cổ được bổ sung *tert*-butyl N-[(9R,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat (450 mg, 1,038mmol), EtOH (35 mL) và PtO_2 (118 mg, 0,519mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí cầu H2 trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc một cách cẩn thận qua XELIT® và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hệ ISCO (0-10% MeOH/CH_2Cl_2 građien) để thu được *tert*-butyl N-[(9R,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (300 mg, 0,689mmol, hiệu suất 66,4%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,30 (m, *J*=4,2 Hz, 1H), 6,49 (br. s., 1H), 5,90 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H),

2,07 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 11H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,74 (d, *J*=11,2 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z*: 436,1 $(M+H)^+$.

160B. Điều chế (9R,13R)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

Bình cầu đáy tròn được bổ sung *tert*-butyl N-[(9R,13R)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (300 mg, 0,689mmol), đioxan (1 mL), MeOH (1 mL) và dung dịch HCl 4N (6,37 mL, 25,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được sản phẩm dưới dạng muối HCl. Muối HCl này được hòa tan trong MeOH và được bổ sung vào hộp nhựa MP đã được rửa trước AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3. Lọc bằng trọng lực, rửa giải bằng MeOH, thu được phần dịch lọc màu nâu nhạt trong suốt. Cô, thu được (9R,13R)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (220 mg, 0,656mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(ESI) *m/z*: 336,1 $(M+H)^+$.

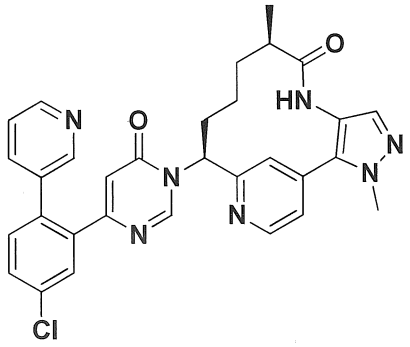
160C. Điều chế (9R,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on.

(9*R*,13R)-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (140 mg, 219 µmol, hiệu suất 33,4%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (255 mg, 0,656mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9R,13R)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (225 mg, 0,656mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, *J*=13,6 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z*: 626,1

$(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,37 phút, độ tinh khiết = 97,0%; Ki Yếu tố XIa = 18 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,200 nM.

Ví dụ 161

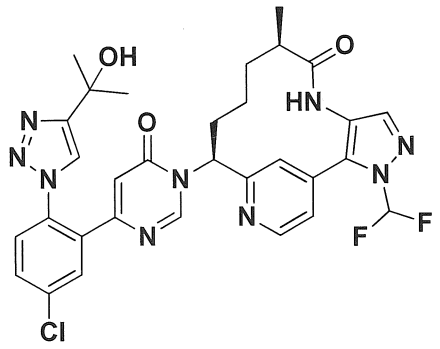
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-3-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



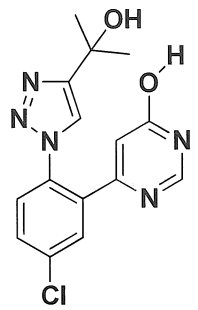
Lọ vi sóng được bổ sung (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-brom-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,02 g, 0,035mmol), được điều chế ở ví dụ 138, axit pyriđin-3-ylboric (4,76 mg, 0,039mmol), 3 M aq K_3PO_4 (0,035 ml, 0,106mmol) và THF (1 ml). Ar được sục qua phản ứng trong thời gian vài phút và sau đó (DtBPF)$PdCl_2$ (1,15 mg, 1,761 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 150 °C trong 1 h, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-3-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3,21 mg, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 566,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,79 - 8,68 (m, 4H), 8,34 (dt, *J*=8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 6,52 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 5,98 - 5,90 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,77 - 0,61 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 4,22 phút, độ tinh khiết 99,8%; Ki Yếu tố XIa = 100 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,700 nM.

Ví dụ 162

Điều chế (9*R*,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



162A. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol



6-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol được điều chế bằng cách ngưng tụ dung dịch ACN (5 ml) chứa 6-(2-azido-5-clophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,9g, 3,44mmol) và 2-metylbut-3-yn-2-ol (0,289 g, 3,44mmol) với sự có mặt Cu_2O (0,05 g). Sản phẩm này, sau khi sắc ký trên silicagel ISCO với chất rửa giải là hexan:EtOAc, thu được dưới dạng dầu (0,5 g). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,43 - 3,30 (m, 1H), 1,52 (s, 6H). Dầu này, sau đó được hòa tan trong AcOH (1 ml) và được bổ sung dung dịch nước HBr 48% (0,5 ml) và hỗn hợp phản ứng này được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong 2 h và, sau đó được cô để thu được chất rắn dính và nước (10 ml) được bổ sung vào. Chất rắn được kết tủa và được thu gom bằng cách lắng gạn dung dịch này. Chất rắn này được rửa vài lần bằng nước và cặn được hòa tan trong MeOH và dung dịch này được cô để thu được 6-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,15 g, 13%) as a foam. LCMS *m/z* = 332,1(M+H)$^+$. ^{1}H

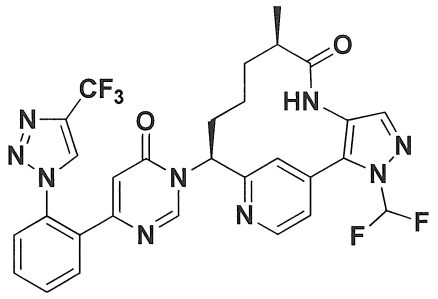
NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,51 - 11,06 (m, 1H), 8,33 - 8,09 (m, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 1H), 7,71 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 2,12 (s, 6H).

162B. Điều chế (9*R*,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9*R*,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế (4,2 mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn bằng cách liên hợp 6-{5-clo-2-[4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,01 g, 0,030mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,010 g, 0,030mmol) sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 651,1$(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 - 9,40 (m, 1H), 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,72 - 8,65 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 6,63 - 6,57 (m, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,56(s, 3H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 4H), 2,07 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,26 (m, 1H), 0,93 - 0,79 (d, 3H), 0,44 - 0,24 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,75 phút, độ tinh khiết = 97%; Ki Yếu tố XIa = 1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 230 nM.

Ví dụ 163

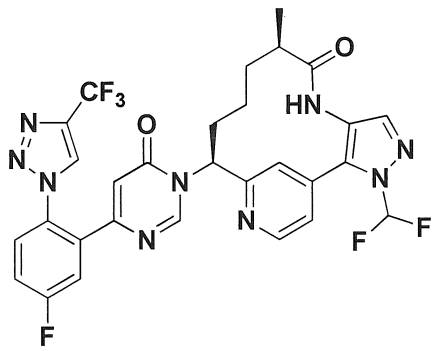
Điều chế (9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-(6-oxo-4-{2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-3-(Điflometyl)-9-metyl-13-(6-oxo-4-{2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế (1,6 mg, hiệu suất 6,2%) dưới dạng chất rắn bằng cách liên hợp 6-{2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol (0,012 g, 0,04mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,013 g, 0,04mmol) sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. LCMS *m/z* = 626,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 - 9,42 (m, 1H), 9,20 - 9,15 (m, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 6,42 - 6,36 (m, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,28 (m, 2H), 0,91 - 0,82 (d, 3H), 0,49 - 0,19 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B) RT = 1,65 phút, độ tinh khiết = 96%; Ki Yếu tố XIa = 10 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,900 nM.

Ví dụ 164

Điều chế (9R,13S)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

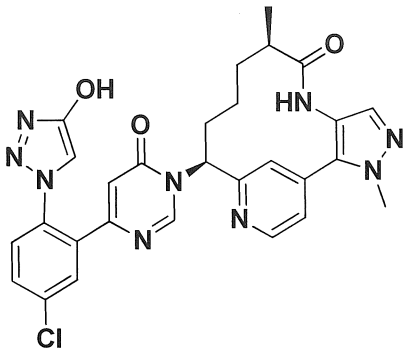


(9R,13S)-3-(Điflometyl)-13-(4-{5-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo

[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế (8 mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn bằng cách liên hợp 6-{5-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,015 g, 0,05mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,015 g, 0,05mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU đã được mô tả trong Ví dụ 56. LCMS *m/z* = 644,2(M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 - 8,72 (m, 3H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 6,44 - 6,41 (m, 1H), 6,01-5,95 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 1,07 - 0,95 (d, 3H), 0,79 - 0,54 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,22 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,100 nM.

Ví dụ 165

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



165A. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch chứa 6-(5-clo-2-(4-etoxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol, hyđrobromua (0,027 g, 0,068mmol) trong DCM (1 ml) được bổ sung $AlCl_3$ (0,090 g, 0,68mmol). Hỗn hợp phản ứng này được quay vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong 10 phút, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể băng khô/axeton và MeOH (1 ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy đến khi dung dịch được tạo thành. Dung dịch HCl 1N (1 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được 6-(5-

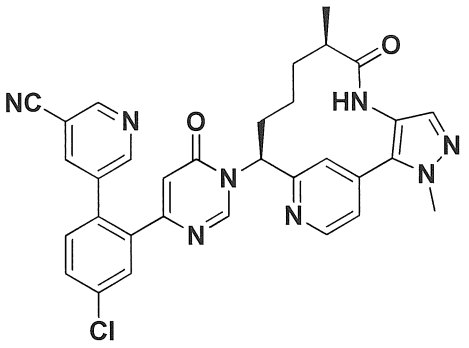
clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,012 g, hiệu suất 61,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 290,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,27 (d, *J*=0,7 Hz, 1H).

165B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat.

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-ihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (1,42 mg, hiệu suất 4,9%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 162, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-hyđroxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,012 g, 0,041mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,012 g, 0,041mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 572,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,22 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,75 - 0,61 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,12 phút, độ tinh khiết 97,7%; Ki Yếu tố XIa = 13 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 750 nM.

Ví dụ 166

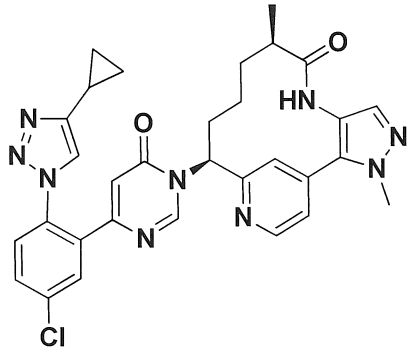
Điều chế 5-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)pyriđin-3-carbonitril.



5-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)pyriđin-3-carbonitril, 2 trifloaxetat (1,5 mg, hiệu suất 5%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 161, bằng cách thay axit pyriđin-3-ylboric (4,76 mg, 0,039mmol) bằng axit (5-xyanopyriđin-3-yl)boric (5,73 mg, 0,039mmol). MS(ESI) *m/z*: 591,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,08 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 3H), 6,43 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 6,00 - 5,94 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,75 - 0,60 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,86 phút, độ tinh khiết 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 58 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6,500 nM.

Ví dụ 167

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

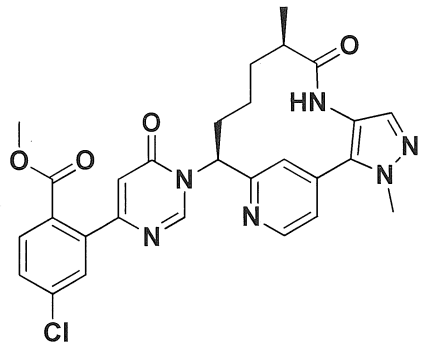


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3,96 mg, hiệu suất 9,6%) được điều chế

theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 162, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol hyđrobromua (0,022 g, 0,057mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 13 và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,017 g, 0,057mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 596,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,17 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 3H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 5H), 0,81 - 0,58 (m, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,43 phút, độ tinh khiết 98,0%; Ki Yếu tố XIa = 3,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 210 nM.

Ví dụ 168

Điều chế metyl 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoat



168A. Điều chế metyl 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzoat, và

168B. Điều chế axit 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzoic

Huyền phù chứa 4-clo-6-metoxypyrimiđin (0,067 g, 0,466mmol) và axit (5-clo-2-(metoxycarbonyl)phenyl)boric (0,1 g, 0,466mmol) trong ACN (1,8 ml) được sục Ar trong thời gian vài phút, sau đó 2 M Na_2CO_3 aq (0,47 ml, 0,94mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là $Pd(Ph_3P)_4$ (0,027 g, 0,023mmol). Lọ này được đậy nắp và được quay vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 0,5 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong

phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được metyl 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzoat (0,086 g, hiệu suất 66%) dưới dạng dầu không màu. MS(ESI) *m/z*: 279,0 $(M+H)^+$. Lớp nước sau khi xử lý được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N để tạo ra huyền phù đục màu trắng. Hỗn hợp này được lọc, và chất rắn được rửa bằng nước và được làm khô trong không khí để thu được axit 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzoic(0,026 g, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 265,0 $(M+H)^+$.

168C. Điều chế metyl 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)benzoat

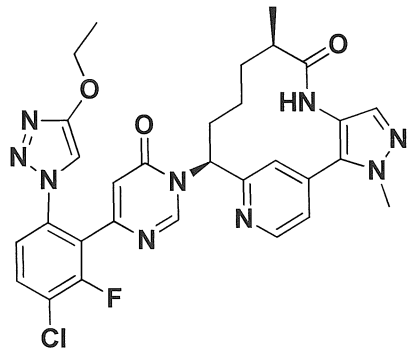
Metyl 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)benzoat (0,046 g, hiệu suất 56%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 140B, bằng cách thay 4-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin bằng metyl 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzoat (0,086 g, 0,309mmol). MS(ESI) *m/z*: 265,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 6,57 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

168D. Điều chế metyl 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoat trifloaxetat

Metyl 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoat trifloaxetat (0,067 g, hiệu suất 58%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng metyl 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)benzoat (0,046 g, 0,174mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 168C. MS(ESI) *m/z*: 547,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,07 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,79 - 0,66 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,69 phút, độ tinh khiết 99,9%; Ki Yếu tố XIa = 27 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 650 nM.

Ví dụ 169

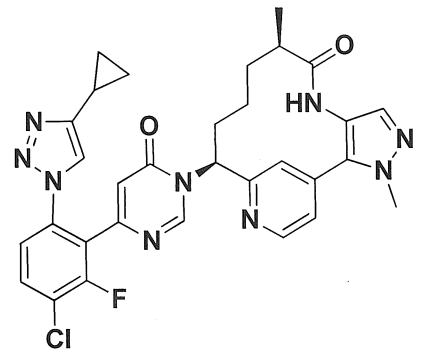
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-etoxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-etoxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (22 mg, hiệu suất 41,7%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 162, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-etoxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol, hyđrobromua (0,030 g, 0,072mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,025 g, 0,072mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 618,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,82 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,13 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,35 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,77 - 0,59 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,75 (s), -115,15 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,32 phút, độ tinh khiết 99,7%; Ki Yếu tố XIa = 0,88 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 95 nM.

Ví dụ 170

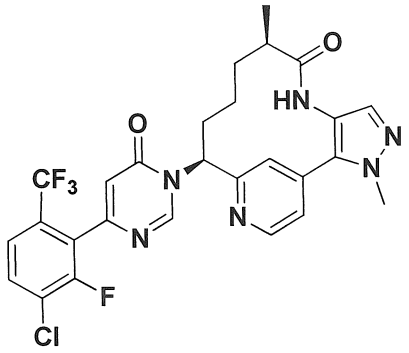
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,02 g, hiệu suất 42,8%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,021 g, 0,063mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 14, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,022 g, 0,063mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 614,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,89 (m, 3H), 1,67 - 1,39 (m, 2H), 1,05 - 0,90 (m, 5H), 0,77 - 0,60 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,75 (s), -115,19 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,35 phút, độ tinh khiết 99,2%; Ki Yếu tố XIa = 0,93 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 95 nM.

Ví dụ 171

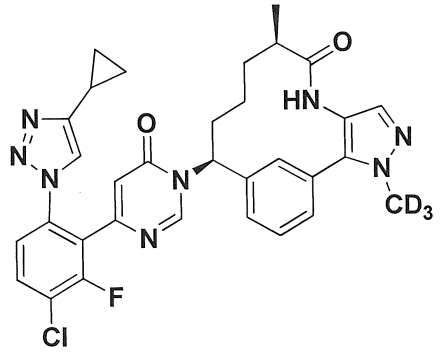
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,016 g, hiệu suất 40,1%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 162, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl)pyrimiđin-4-ol hyđrobromua (0,021 g, 0,057mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,02 g, 0,057mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 575,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,08 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,70 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,81 - 0,64 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -59,04 (s), -77,76 (s), -115,37 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,30 phút, độ tinh khiết 99,3%; Ki Yếu tố XIa = 12 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 190 nM.

Ví dụ 172

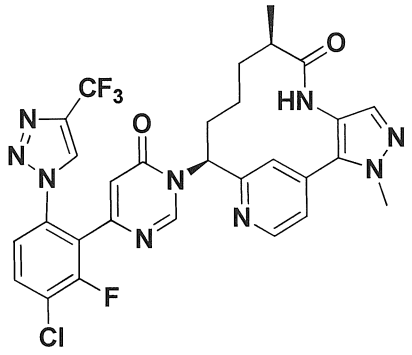
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (5,4 mg, hiệu suất 22,0%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,013 g, 0,040mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 14, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,012 g, 0,040mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 36. MS(ESI) *m/z*: 616,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,32 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,82 (dd, *J*=12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 2H), 1,26 - 1,10 (m, 4H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,73 - 0,63 (m, 2H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,18 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,36 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 45 nM.

Ví dụ 173

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

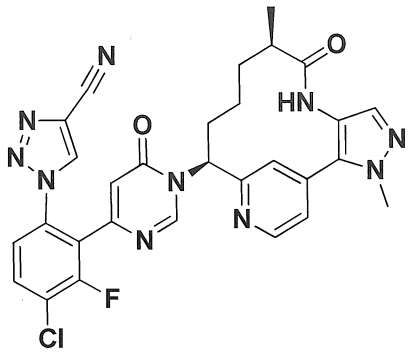


(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0215 g, hiệu suất 56,3%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,018 g, 0,050mmol), được điều chế như được mô tả trong

phần điều chế Hợp chất trung gian 11, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,015 g, 0,050mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 642,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,75 - 0,58 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62,57 (s), -77,74 (s), -114,95 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,64 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 0,11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 13 nM.

Ví dụ 174

Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat

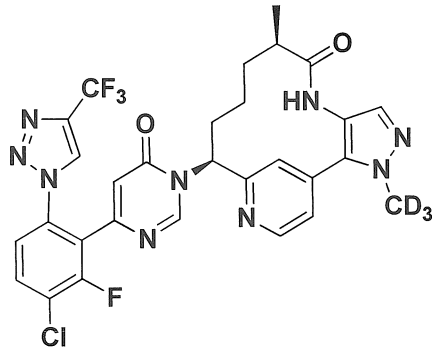


1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat (0,0105 g, 0,015mmol, hiệu suất 23,13%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, using1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (0,02 g, 0,063mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 12, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9- đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,019 g, 0,063mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 599,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,78 - 8,74 (m, 2H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, *J*=8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,1,

1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,4, 3,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,41 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,60 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,72 (s), -114,94 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,85 phút, độ tinh khiết 99,2%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6 nM.

Ví dụ 175

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

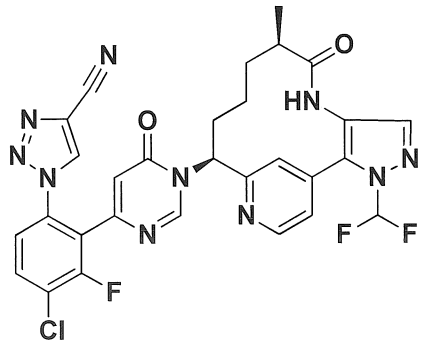


(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,018 g, hiệu suất 44,8%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,019 g, 0,053mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 11, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,016 g, 0,053mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33. MS(ESI) *m/z*: 645,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,60 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62,59 (s), -77,76 (s), -114,95 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =

8,44 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 12 nM.

Ví dụ 176

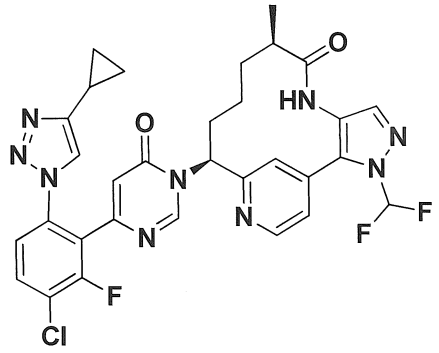
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat



1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril trifloaxetat (9 mg, hiệu suất 20,1%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril (18,89 mg, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 12, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,060mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 635,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,48 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 2H), 0,99 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,73 - 0,55 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,28 (s), -90,87 - -92,15 (m), -96,05 - -97,42 (m), -114,86 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,02 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 7 nM.

Ví dụ 177

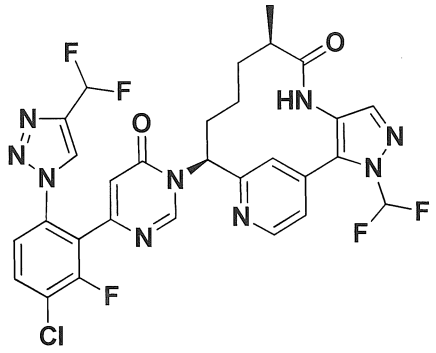
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (7,07 mg, hiệu suất 20,6%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl) pyrimiđin-4-ol (0,015 g, 0,045mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 14, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,015 g, 0,045mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 650,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,47 (m, 7H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (dd, *J*=12,5, 4,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,87 (m, 3H), 1,66 - 1,41 (m, 2H), 1,02 - 0,89 (m, 5H), 0,73 - 0,50 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,68 (s), -90,26 - -91,77 (m), -95,81 - -97,73 (m), -115,24 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,74 phút, độ tinh khiết 99,8%; Ki Yếu tố XIa = 0,50 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 120 nM.

Ví dụ 178

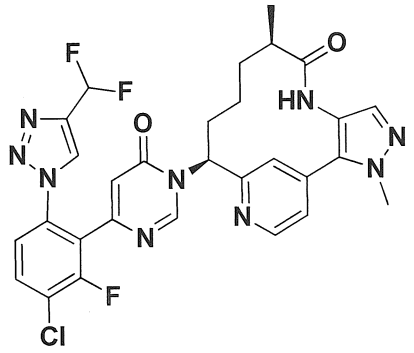
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,016 g, hiệu suất 46,0%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,015 g, 0,045mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 21, và (9*R*,13*S*)-13- amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, 0,045mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 660,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,52 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,48 (m, 5H), 6,96 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,5, 4,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 2H), 0,99 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,69 - 0,52 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,73 (s), -90,24 - -92,35 (m), -95,39 - -97,64 (m), -114,57 (d, *J*=10,3 Hz), -115,06 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,91 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 16 nM.

Ví dụ 179

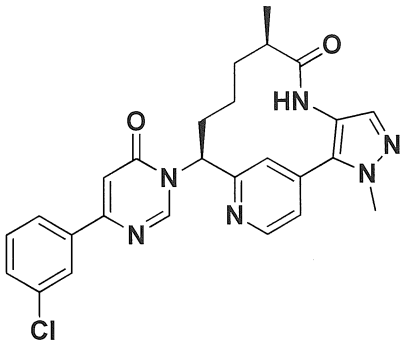
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,015 g, hiệu suất 43,3%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 160, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-6-(4-(điflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,016 g, 0,047mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 21, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,014 g, 0,047mmol) được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 624,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,52 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,97 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,59 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,74 (s), -114,52 (d, *J*=8,0 Hz), -115,03 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,79 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 0,14 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 16 nM.

Ví dụ 180

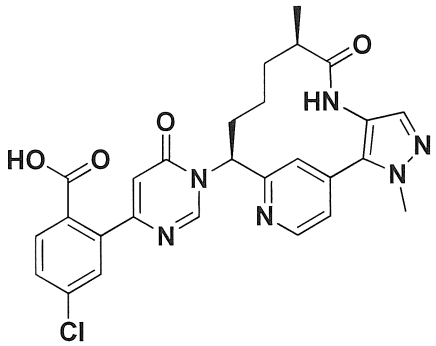
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3,35 mg, hiệu suất 15%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 161, bằng cách thay axit pyriđin-3-ylboric (4,76 mg, 0,039mmol) bằng lithi 4-metyl-1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,6,7-trioxa-1-borabixyclo [2,2,2]octan-1-uide (8,41 mg, 0,039mmol). MS(ESI) *m/z*: 489,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,08 (t, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J*=7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 4H), 6,93 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,33 phút, độ tinh khiết 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 360 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6,800 nM.

Ví dụ 181

Điều chế axit 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoic

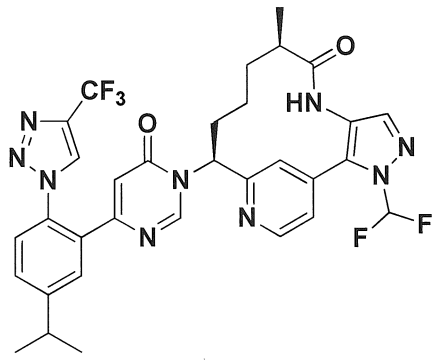


Dung dịch chứa metyl 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoat trifloaxetat (0,02 g, 0,030mmol), được điều chế như

được mô tả trong Ví dụ 168, trong DCM (0,5 ml) ở nhiệt độ 0 °C được bổ sung BBr_3 (0,029 ml, 0,30mmol). Hỗn hợp phản ứng trở thành huyền phù màu vàng. Sau 10 phút, bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 0 °C và được dập tắt phản ứng một cách cẩn thận bằng MeOH. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và, sau đó được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được axit 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoictrifloaxetat (0,011 g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 533,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,07 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 5,54 phút, độ tinh khiết 99,9%; Ki Yếu tố XIa = 500 nM.

Ví dụ 182

Điều chế (9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-yl)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



182A. Điều chế 4-Isopropyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin

4-Isopropyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,21 g, 99%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119A đi từ 2-brom-4-isopropylanilin. MS(ESI) *m/z*: 180 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

182B. Điều chế 4-Isopropyl-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin

4-Isopropyl-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (511 mg, 46%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119B bằng cách sử dụng 4-Isopropyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin. MS(ESI) *m/z*: 244,1 $(M+H)^+$.

182C. Điều chế 4-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl)-6-metoxypyrimiđin

4-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (522 mg, 68%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119C bằng cách sử dụng 4-Isopropyl-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin. MS(ESI) *m/z*: 364,1 $(M+H)^+$.

182D. Điều chế 6-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol

6-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (459 mg, 91%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119D sử dụng 4-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin. MS(ESI) *m/z*: 350,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12,53 (br. s., 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 1,38 - 1,30 (m, 6H).

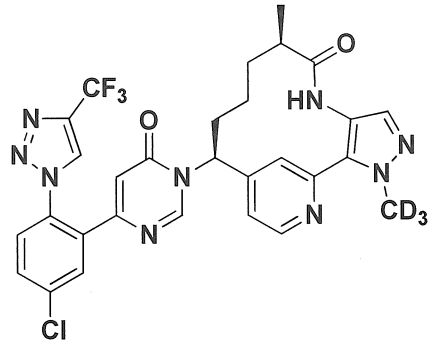
182E. Điều chế (9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-yl)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, trifloaxetat

(9R,13S)-3-(Điflometyl)-9-metyl-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-yl)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, trifloaxetat (1,6 mg, 3,4%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (21 mg, 0,060mmol) và of (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 668,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70

(d, J=5,2 Hz, 1H), 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,43 (d, J=4,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,90 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,09 (dt, J=13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,64 (d, J=3,3 Hz, 1H), 2,29 (t, J=12,7 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,9 Hz, 5H), 0,87 (d, J=6,9 Hz, 2H), 0,37 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 2,00 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 500 nM.

Ví dụ 183

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

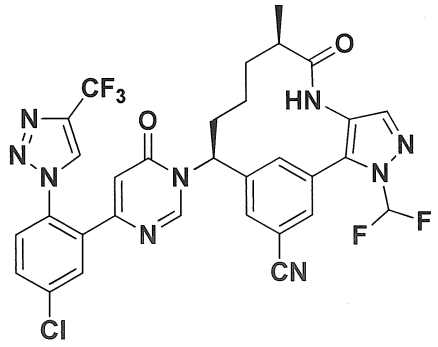


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,068 g, 18,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,188 g, 0,549mmol), như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,166 g, 0,549mmol), như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 34. MS(ESI) *m/z*: 627,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J*=12,4, 3,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,40 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 2H), 1,15 (d, *J*=6,8

Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,04 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 0,15 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 18 nM.

Ví dụ 184

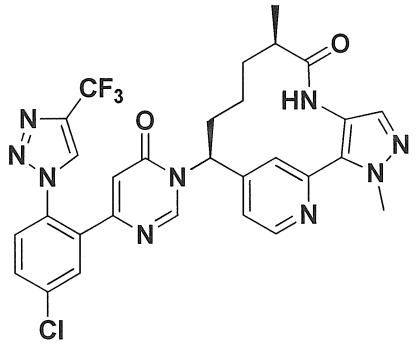
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitril



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitril (8 mg, 13,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được điều chế theo cách tương tự như (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitril, như được mô tả trong Ví dụ 130, bằng cách thay 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol bằng 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15. LCMS(ESI) *m/z*: 684,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,73 - 7,43 (m, 2H), 6,48 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J*=13,1, 3,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,88 (dt, *J*=7,2, 3,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,20 (br. s., 1H), 1,13 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 9,31 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 0,10 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 15 nM.

Ví dụ 185

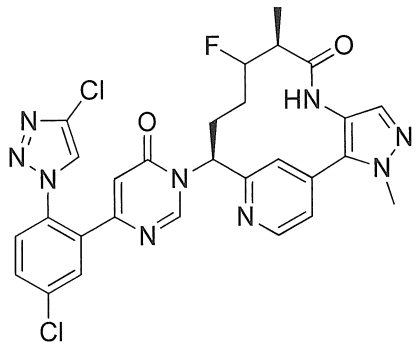
Điều chế (*9R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



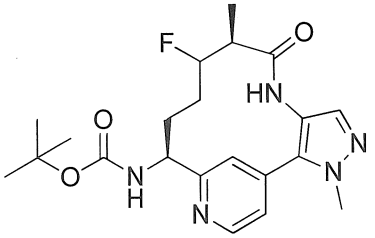
(9R,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,16 g, 27%), dưới dạng chất rắn màu trắng, được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,308 g, 0,902mmol), như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và (*9R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,27 g, 0,902mmol), như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 42. LCMS(ESI) *m/z*: 624,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,71 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J*=12,5, 3,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,40 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J*=13,3, 3,6 Hz, 1H), 2,00 (dd, J=14,0, 3,6 Hz, 1H), 1,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 2H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,07 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 0,14 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 18 nM.

Ví dụ 186

Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

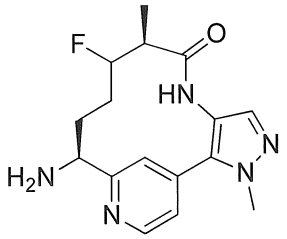


186A. Điều chế *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-10-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat



$Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (1,910 g, 3,95mmol) được hoà tan trong nước (75 mL), sau đó được sục Ar (3x). SELECTFLUOR® (1398 mg, 3,95mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là *tert*-butyl N-[(9R,10E,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32E (523 mg, 1,32mmol), trong ACN (75 mL). $NaBH_4$ (398 mg, 10,53mmol) được bổ sung vào từng phần và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng 30% aq NH_4OH (40 ml), được chiết bằng 500 ml 10% MeOH trong DCM. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được hỗn hợp chứa *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-10-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat và *tert*-butyl N-[(9R,13S)-11-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (130 mg) dưới dạng chất rắn. Tinh chế thêm bằng sắc ký pha ngược không đối xứng, thu được *tert*-butyl N-[(9*S*,13*S*)-10-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (59 mg, hiệu suất 10%) dưới dạng chất đồng phân đơn là chất rắn màu trắng.

186B. Điều chế (9*S*,13*S*)-13-amino-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(9S,13S)-10-flo-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (96 mg, 0,230mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (0,709 mL, 9,20mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó được cô để thu được (9*S*,13*S*)-13-amino-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, sau đó chất rắn này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua PL-HCO_3 MP SPE 500 mg cho mỗi ống dung tích 6 ml , và được rửa bằng MeOH, Phần dịch lọc được cô để thu được (9*S*,13*S*)-13-amino-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (72 mg, hiệu suất 99%). MS(ESI) *m/z*: 318,08 $(M+H)^+$.

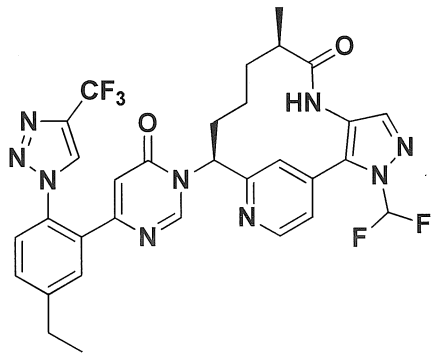
186C. Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

((9*S*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on) trifloaxetat (7,7 mg, hiệu suất 39%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 184, bằng cách thay metyl (10R,14S)-14-amino-10-metyl-9-oxo-8,16-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexan-4-cacboxylat bằng (9S,13S)-13-amino-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on. MS(ESI) *m/z*: 608,08 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 6,39 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J*=12,1, 5,9 Hz, 1H), 5,46 - 5,23 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H),

0,75 - 0,51 (m, 1H) HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,33 phút, độ tinh khiết = > 97%; Ki Yếu tố XIa = 0,37 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 30 nM.

Ví dụ 187

Điều chế (9R,13*S*)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-etyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



187A. Điều chế 4-etyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin

4-Etyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (0,638 g, 52%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119A đi từ 2-brom-4-etylanilin. MS(ESI) *m/z*: 166,0 (M-C_6H_{10}+H)$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, cloform-d) δ 7,44 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,60 (br. s., 2H), 1,38 - 1,33 (m, 12H), 1,27 (s, 2H), 1,21 - 1,16 (m, 3H).

187B. Điều chế 4-etyl-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin

4-Etyl-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (611 mg, 60%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119B bằng cách sử dụng 4-etyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin. MS(ESI) *m/z*: 230,1 (M+H)$^+$.

187C. Điều chế 4-(5-etyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin

4-(5-Etyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (430 mg, 46%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119C bằng cách sử dụng 4-etyl-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin. MS(ESI) *m/z*: 350,1 (M+H)$^+$.

187D. Điều chế 6-(5-Isopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol

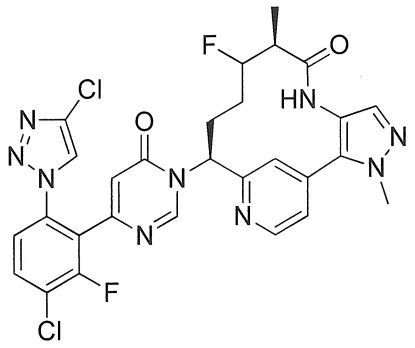
6-(5-Etyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (345 mg, 84%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 119D sử dụng 4-(5-etyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin. MS(ESI) *m/z*: 336,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12,80 (br. s., 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 2,83 (q, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,6 Hz, 3H).

187E. Điều chế (9R,13*S*)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-etyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-3-(Điflometyl)-13-(4-{5-etyl-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,9 mg, 2,0%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-etyl-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (21 mg, 0,060mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,060mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 654,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,78 - 8,65 (m, 2H), 8,09 - 7,93 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,59 (dd, J=8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=4,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,90 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,79 (q, J=7,4 Hz, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,28 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,47 (dt, J=12,2, 6,4 Hz, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 4H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,36 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,896 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM.

Ví dụ 188

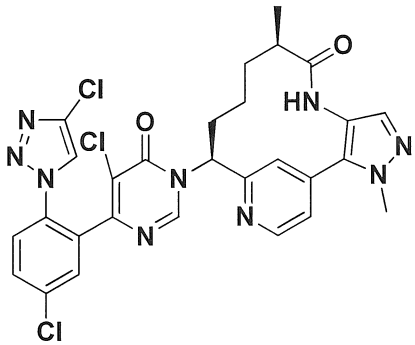
Điều chế (9*S*,13*S*)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9S,13S)-13-{4-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-flo-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (9,33 mg, hiệu suất 32%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 186 bằng cách thay 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol bằng 6-[3-clo-6-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-flophenyl]pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 10. MS(ESI) *m/z*: 626,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (dd, J=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (dd, J=11,8, 6,3 Hz, 1H), 5,44 - 5,25 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,75 - 0,52 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,41 phút, độ tinh khiết = > 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,15 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 19 nM.

Ví dụ 189

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{5-clo-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



189A. Điều chế 5-clo-6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol.

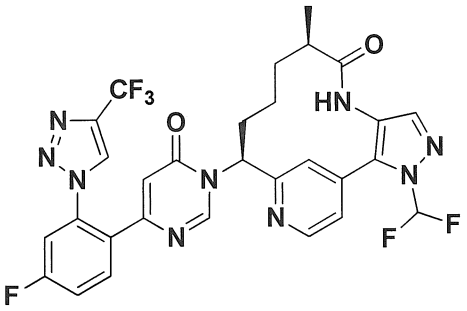
Dung dịch chứa 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (100 mg, 0,325mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, trong ACN (3,24 mL) được bổ sung Palau'chlor (82 mg, 0,389mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60 °C trong 4 h và sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, bằng cách sử dụng EtOAc/Hex, thu được chất rắn màu trắng có khối lượng 0,135 g. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 5-clo-6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol (63 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu be. MS(ESI) *m/z*: 342 $(M+H)^+$, 344,1 $(M+2+H)^+$, và 346,0 $(M+4+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 1H).

189B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{5-clo-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{5-clo-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0071 g, 23%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 5-clo-6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol. MS(ESI) *m/z*: 624 $(M+H)^+$, 626,3 $(M+2+H)^+$, và 628,2 $(M+4+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 0,81 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,45 - 0,29 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,03 phút, độ tinh khiết = 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,46 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 29 nM.

Ví dụ 190

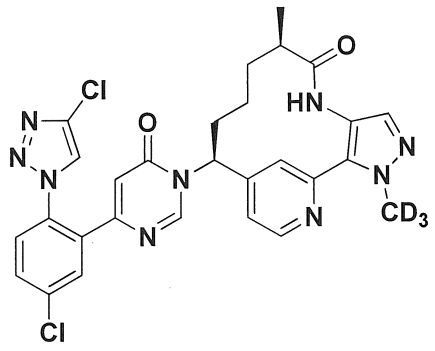
Điều chế (9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-13-(4-{4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-3-(Điflometyl)-13-(4-{4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế (0,72 mg, hiệu suất 6% dưới dạng chất rắn bằng cách liên hợp 6-{4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,006 g, 0,018mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,006 g, 0,018mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. LCMS *m/z* = 644,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 - 8,77 (m, 2H), 8,73 - 8,69 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 4H), 6,05 - 5,96 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,36 (d, 3H), 1,02 - 0,94 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,75 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM.

Ví dụ 191

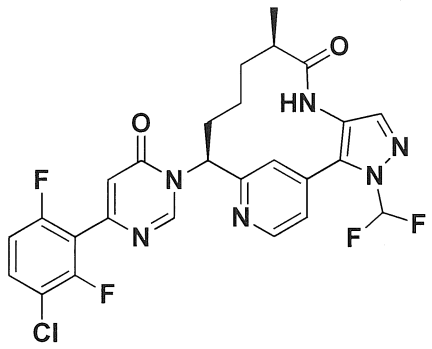
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10,8 mg, 18,4%), dưới dạng chất rắn màu trắng, được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol (0,024 g, 0,079mmol), như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,024 g, 0,079mmol), như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 34. LCMS(ESI) *m/z*: 593,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,78 - 8,69 (m, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,21 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 5,77 (dd, *J*=12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,62 (ddd, *J*=9,5, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 7,77 phút, độ tinh khiết = 96%; Ki Yếu tố XIa = 0,19 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 22 nM.

Ví dụ 192

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



192A. Điều chế 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol

6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol hyđrobromua, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 4, được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn

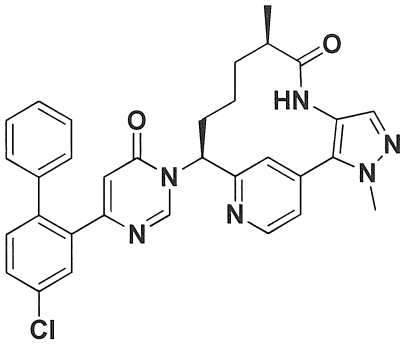
này được tạo huyền phù trong Et_2O và được siêu âm. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng Et_2O, và làm khô trong chân không để thu được 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 243,0 $(M+H)^+$ và 245,0 $(M+2+H)^+$.

192B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0092 g, 30%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol (10,8 mg, 0,045mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,015 g, 0,045mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 561,1 $(M+H)^+$ và 563,1 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2,25H), 7,67 - 7,60 (m, 1,5H), 7,56 - 7,52 (m, 1,25H), 7,14 (dt, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,11 - 6,04 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,73 - 0,60 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -114,75 (d, *J*=4,3 Hz), -115,47 (d, *J*=4,3 Hz), -77,66 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,38 phút, độ tinh khiết = 99,7%; Ki Yếu tố XIa = 30 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 670 nM.

Ví dụ 193

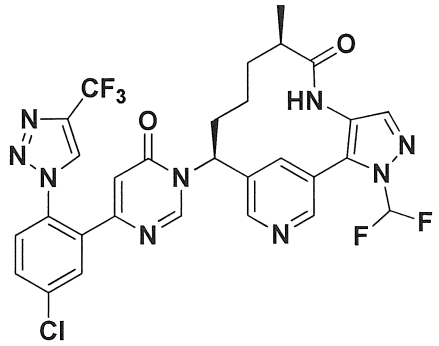
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-phenylphenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-phenylphenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5 mg, hiệu suất 21%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 161, bằng cách thay axit pyriđin-3-ylboric (4,76 mg, 0,039mmol) bằng axit phenylboric (4,72 mg, 0,039mmol). MS(ESI) *m/z*: 565,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 6,08 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,74 - 0,59 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 12,43 phút, độ tinh khiết 98,2%; Ki Yếu tố XIa = 160 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,700 nM.

Ví dụ 194

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

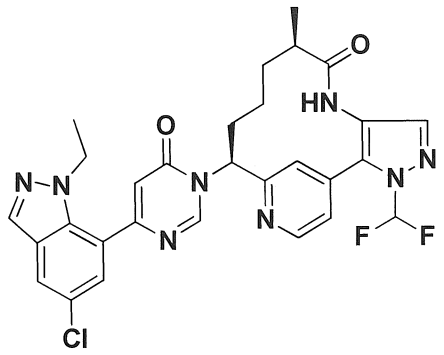


(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5mg, 4,9%) được

điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,16-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 43. MS(ESI) *m/z*: 660,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d_4) δ 8,84 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 6,50 (d, J=0,7 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,12 - 1,03 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,10 phút, độ tinh khiết = 90%; Ki Yếu tố XIa = 0,13 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 66 nM.

Ví dụ 195

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-etyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



195A. Điều chế 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

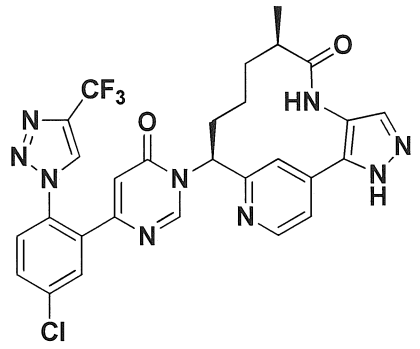
6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol được điều chế theo cách tương tự như Hợp chất trung gian 22 bằng cách thay MeI bằng EtI. MS(ESI) *m/z*: 275,1 $(M+H)^+$ và 277,1 $(M+2+H)^+$.

195B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-1-etyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1-etyl-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, trifloaxetat (10,8 mg, 25%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 593,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,76 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,12 (dd, J=12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,67 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,69 phút, độ tinh khiết = >99%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8,400 nM.

Ví dụ 196

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



196A. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (760 mg,

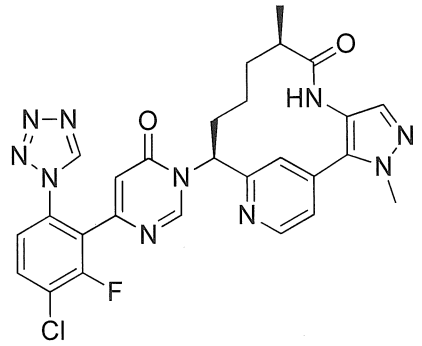
0,975mmol, hiệu suất 74%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol (0,452 g, 1,323mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và (9*R*,13*S*)-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,550 g, 1,323mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 19. MS(ESI) *m/z*: 740,6 $[M+H]^+$.

196B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (760 mg, 1,027mmol), trong DCM (4,0 mL) được bổ sung TFA (1,0 mL, 12,98mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tinh chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (480 mg, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,63 (br. s., 1H), 8,49 (br. s., 1H), 7,96 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,47 (br. s., 1H), 7,24 - 6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,97 (br. s., 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,72 (br. s., 1H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 1,80 (br. s., 1H), 1,52 (br. s., 1H), 1,38 (br. s., 1H), 0,92 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,59 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 610,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,57 phút, độ tinh khiết = 97,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,9 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 205 nM.

Ví dụ 197

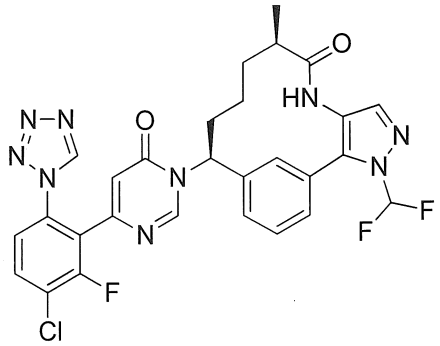
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (6,9 mg, hiệu suất 16%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 196 bằng cách sử dụng (9R,13S)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 575,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,46 (br. s., 1H), 8,76 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,80 (br. s., 1H), 7,62 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,53 (br. s., 1H), 6,70 (br. s., 1H), 5,95 (br. s., 1H), 4,09 (br. s., 3H), 2,71 (br. s., 1H), 2,32 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 2H), 1,62 (br. s., 1H), 1,46 (br. s., 1H), 1,03 (br. s., 3H), 0,77 (br. s., 1H) HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,71 phút, độ tinh khiết = > 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 198

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

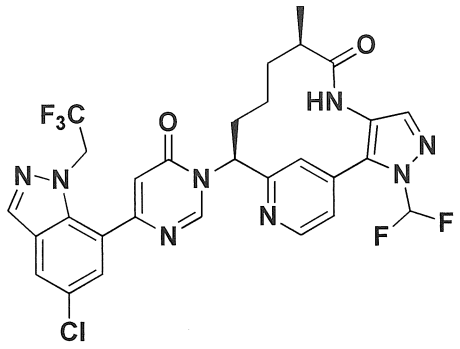


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (9,7 mg, hiệu suất 33%) được điều

chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 196 bằng cách sử dụng (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35. MS(ESI) *m/z*: 610,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,65 - 7,46 (m, 4H), 7,38 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J*=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,62 phút, độ tinh khiết = > 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4 nM.

Ví dụ 199

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



199A. Điều chế 6-(5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

6-(5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol (25 mg, 62%) được điều chế theo cách tương tự như Hợp chất trung gian 22 bằng cách thay MeI bằng 2-brom-1,1,1-trifloetan. MS(ESI) *m/z*: 329 $(M+H)^+$ và 331 $(M+2+H)^+$.

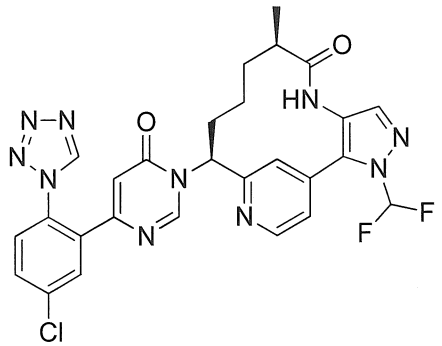
199B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo

[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (14,5 mg, 25%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 647,2 $(M+H)^+$ và 649,2 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 7,97 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,14 (dd, J=12,9, 4,3 Hz, 1H), 5,51 - 5,37 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,08 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,68 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,21 phút, độ tinh khiết = >99%; Ki Yếu tố XIa = 57nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,500 nM.

Ví dụ 200

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

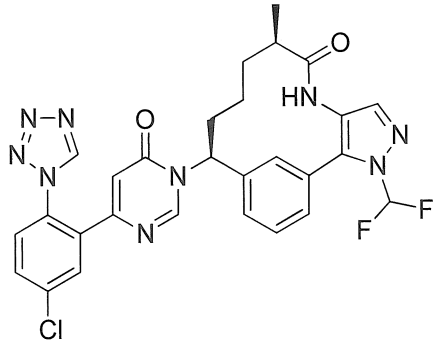


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (22,1 mg, hiệu suất 44%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 198 bằng cách thay 6-[3-clo-2-flo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol bằng 6-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 20. MS(ESI) *m/z*: 593,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,42 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,88 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,58 (m,

1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,60 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,93 phút, độ tinh khiết = > 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 10 nM.

Ví dụ 201

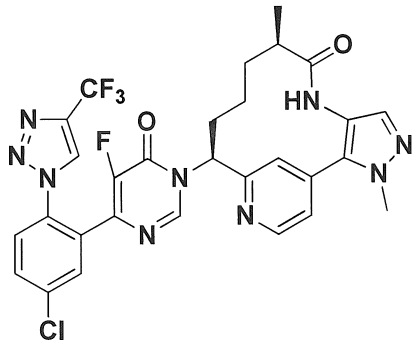
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10,5 mg, hiệu suất 40%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 200 bằng cách thay (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on bằng (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 35. MS(ESI) *m/z*: 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,42 (m, 7H), 7,34 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,76 (dd, J=12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 1,21 - 1,03 (m, 4H) HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,50 phút, độ tinh khiết = > 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 6 nM.

Ví dụ 202

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-flo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



202A. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-flopyrimiđin-4-ol

Dung dịch chứa 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (100 mg, 0,325mmol) trong CH_3CN (2 mL) được bổ sung SELECTFLUOR® (115 mg, 0,325mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h, sau đó DMF (0,5 ml) được bổ sung vào để hòa tan hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha ngược. Sau khi phân đoạn tinh khiết được cô, cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-flopyrimiđin-4-ol (13 mg, hiệu suất 12,3%) dưới dạng bọt màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 326,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 1H).

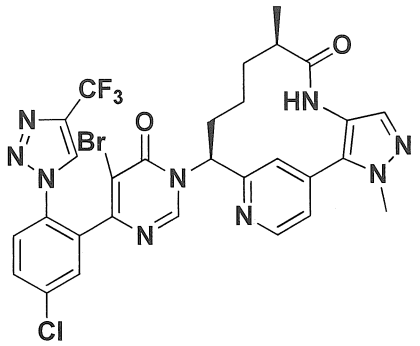
202B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-5-flo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-flo-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3 mg, hiệu suất 10%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-flopyrimiđin-4-ol. MS(ESI) *m/z*: 608,1

$(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,78 - 8,68 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,4, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,68 (m., 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77,46 (s), -147,07 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,43 phút, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 0,12 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 13 nM.

Ví dụ 203

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{5-brom-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



203A. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-flopyrimiđin-4-ol

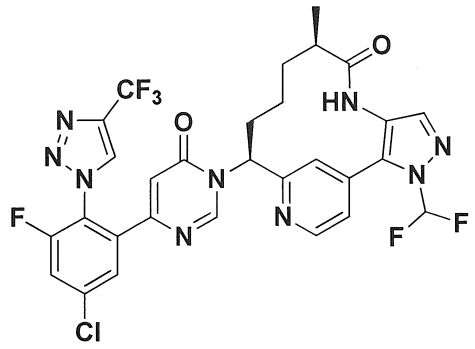
Dung dịch chứa 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (100 mg, 0,325mmol) trong CH_3CN (2 mL) được bổ sung NBS (63,5 mg, 0,357mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và, sau đó được tinh chế on sắc ký pha thường để thu được 5-brom-6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol (117 mg, hiệu suất 93%) dưới dạng bọt màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 388,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H).

203B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{5-brom-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{5-brom-4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4 mg, hiệu suất 13%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 5-brom-6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203A. MS(ESI) *m/z*: 670,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 4H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 5,99 (dd, *J*=12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,49 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,69 (m,1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,12 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 4,6 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 220 nM.

Ví dụ 204

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-3-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



204A. Điều chế 6-(5-clo-3-flo-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl)pyrimiđin-4-ol

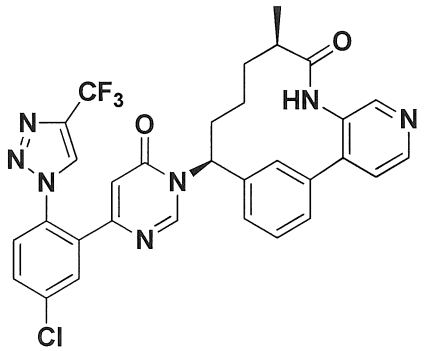
6-(5-clo-3-flo-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl) pyrimiđin-4-ol được điều chế theo cách tương tự như Hợp chất trung gian 15, đi từ 2-brom-4-clo-6-floanilin thay vì 2-brom-4-cloanilin. MS(ESI) *m/z*: 360,0 $(M+H)^+$.

204B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-3-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-3-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (25 mg, 23,4%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-3-flo-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 575,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 5H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,36 (d, J=0,7 Hz, 1H), 5,89 (dd, J=12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,60 (td, J=6,7, 3,0 Hz, 1H), 2,14 (tt, J=12,8, 4,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,53 - 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,51 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,04 phút, độ tinh khiết = 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 6,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,700 nM.

Ví dụ 205

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

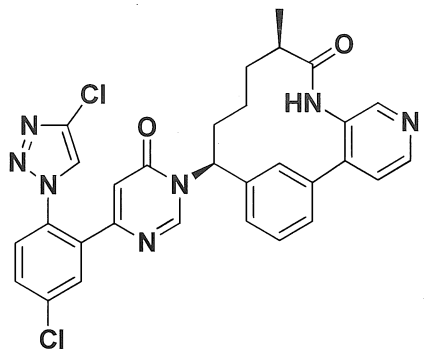


(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (0,0076 g, 36%) được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 46 bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô

tả trong Ví dụ 15B, (10R,14S)-14-amino-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, và 4-brompyriđin-3-amin trong Hợp chất trung gian 38B. MS(ESI) *m/z*: 620,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,82 - 7,60 (m, 4H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 6,49 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J*=13,0, 3,5 Hz, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,63 - 1,30 (m, 3H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,87 phút, độ tinh khiết = 90%; Ki Yếu tố XIa = 0,11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 11 nM.

Ví dụ 206

Điều chế (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

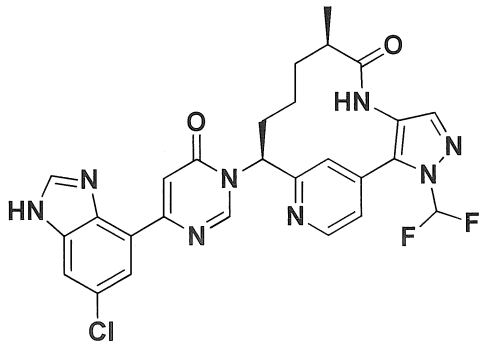


(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (0,0062 g, 31%) được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 205 bằng cách sử dụng 6-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl] pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9E. MS(ESI) *m/z*: 586,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,75 (dd, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,82 (dd, *J*=13,0, 3,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,17 (d, *J*=7,0 Hz,

3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,26 phút, độ tinh khiết = 90%; Ki Yếu tố XIa = 0,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 17 nM.

Ví dụ 207

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-clo-1H-1,3-benzodiazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



207A. Điều chế 6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-benzo[d]imiđazol.

4-brom-6-clo-1H-benzo[d]imiđazol (0,600 g, 2,59mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,790 g, 3,11mmol), KOAc (0,763 g, 7,78mmol) được bổ sung vào đioxan (10,9 mL). Sau khi sục Ar vào dung dịch này trong thời gian 2 phút, phức chất Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (0,106 g, 0,130mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ tách ra và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô để thu được sản phẩm thô là chất rắn sẫm màu, sản phẩm này được sử dụng luôn trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 197,0 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

207B. Điều chế 6-clo-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-benzo[d]imiđazol

4-clo-6-metoxypyrimiđin (0,562 g, 3,89mmol), 6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-benzo[d]imiđazol (0,722 g, 2,59mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,549 g, 5,18mmol) trong DME (20,74 mL), EtOH (2,59 mL) được sục Ar trong thời gian vài phút. Sau đó, sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,212 g, 0,259mmol) được bổ sung vào và được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng

này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được dầu màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng EtOAc và MeOH làm chất rửa giải để thu được 6-clo-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-benzo[d]imiđazol (148 mg, 22%). MS(ESI) *m/z*: 261,1 $(M+H)^+$ và 263,1 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (br. s., 1H), 8,20 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

207C. Điều chế 6-(6-clo-1H-benzo[d]imiđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol

Dung dịch trong suốt chứa 6-clo-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-benzo[d]imiđazol (0,148 g, 0,568mmol) trong AcOH (2,88 ml) được bổ sung dung dịch nước HBr 63% (0,548 ml, 4,54mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 1 h, dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (10 ml), sau đó được dập tắt bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x 10 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm thô này được nghiền thành bột với pet.ete, được lọc, và làm khô trong chân không để thu được 6-(6-clo-1H-benzo[d]imiđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol dưới dạng chất rắn màu be. MS(ESI) *m/z*: 247 $(M+H)^+$ và 249 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=2,2 Hz, 2H).

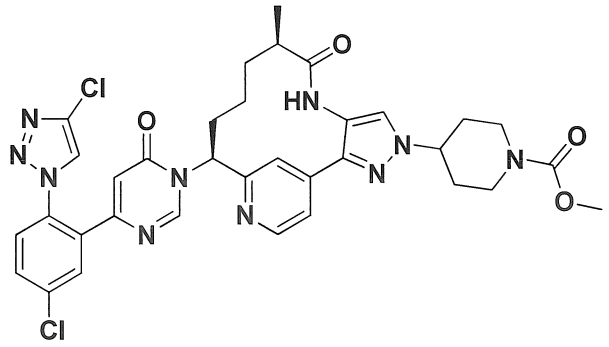
207D. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-clo-1H-1,3-benzodiazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(6-clo-1H-1,3-benzodiazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,7 mg, 0,77%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(6-clo-1H-benzo[d]imiđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,07 (br. s., 1H), 8,76 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,43 (br. s., 1H), 8,10 (d, J=17,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,82 - 7,73 (m,

2H), 7,44 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 1,98 (br. s., 1H), 1,55 (br. s., 4H), 1,40 (br. s., 1H), 0,90 (d, J=6,7 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,20 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 120 nM.

Ví dụ 208

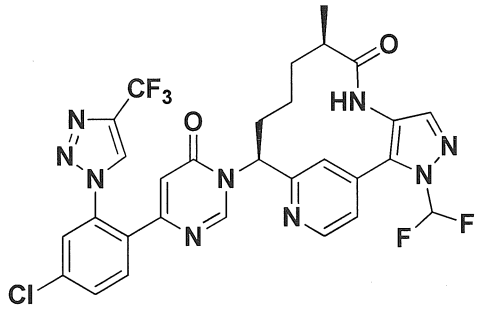
Điều chế metyl 4-[(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl]piperiđin-1-cacboxylat



(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(piperiđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 328 (0,015 g, 0,023mmol), metyl cloformat (2,2 mg, 0,023mmol), và Et_3N (0,016 mL, 0,114mmol) được hòa tan trong THF (1 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h, sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được metyl 4-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl] piperiđin-1-cacboxylat (10 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 717,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 6,40 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,17 - 2,97 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 4H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,81 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,09 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,40 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 460 nM.

Ví dụ 209

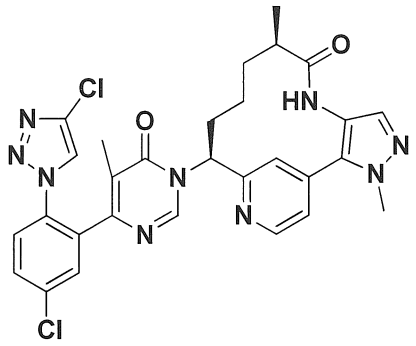
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{4-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{4-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (4 mg, hiệu suất 20%), được điều chế dưới dạng chất rắn bằng cách liên hợp 6-{4-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,01 g, 0,028mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,01 g, 0,028mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. LCMS *m/z* = 660,2(M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,87 - 8,80 (m, 2H), 8,76 - 8,71 (m, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 6,49 - 6,46 (s, 1H), 6,08 - 5,99 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,69 - 1,41 (m, 4H), 1,05 - 0,96 (d, 3H), 0,74 - 0,54 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 8,77 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 48 nM.

Ví dụ 210

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



210A. Điều chế 4-clo-2-(6-metoxy-5-metylpyrimiđin-4-yl)anilin

4-clo-2-(6-metoxy-5-metylpyrimiđin-4-yl)anilin (230mg, hiệu suất 73%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9B, bằng cách thay 4-clo-6-metoxypyrimiđin bằng 4-clo-6-metoxy-5-metylpyrimiđin (200 mg, 1,261mmol). MS(ESI) *m/z*: 250,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,25 (br. s., 2H), 4,06 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,33 - 1,20 (m, 12H).

210B. Điều chế 4-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin

4-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin (70 mg, hiệu suất 20%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9C, bằng cách thay 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin bằng 4-clo-2-(6-metoxy-5-metylpyrimiđin-4-yl)anilin (230 mg, 0,921mmol). MS(ESI) *m/z*: 374,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 3H), 0,04-0,05 (m, 9H).

210C. Điều chế 4-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin

4-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin (29 mg, hiệu suất 46%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9D, bằng cách thay 4-{5-clo-2-[4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-metoxypyrimiđin bằng 4-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin (70 mg,

0,187mmol). MS(ESI) *m/z*: 336,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

210D. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol

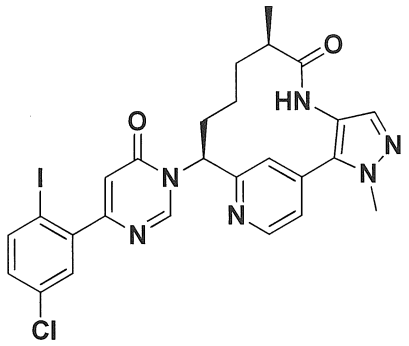
6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol (10 mg, hiệu suất 36%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9E, bằng cách thay 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin bằng 4-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin (29 mg, 0,086mmol). MS(ESI) *m/z*: 322,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=2,1, 0,6 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H).

210E. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (8,8 mg, hiệu suất 37%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol (0,010 g, 0,031mmol). MS(ESI) *m/z*: 604,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,79 - 8,70 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,95 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,77 (m., 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,79 phút, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 3,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 240 nM.

Ví dụ 211

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



211A. Điều chế 4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin

Dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (2 g, 8,49mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 8A, trong ACN (56,6 ml) được làm lạnh đến 0 °C, sau đó *p*-TsOH·H_2O (4,04 g, 21,22mmol) được bổ sung vào. Dung dịch chứa $NaNO_2$ (1,171 g, 16,97mmol) và NaI (3,18 g, 21,22mmol) trong nước (28,3 ml) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng chuyển thành dung dịch màu nâu sẫm. Sau vài phút, hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 1 h, phản ứng tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 h, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được chất rắn. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin (2,13 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 347,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) d 8,87 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

211B. Điều chế 6-(5-clo-2-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol

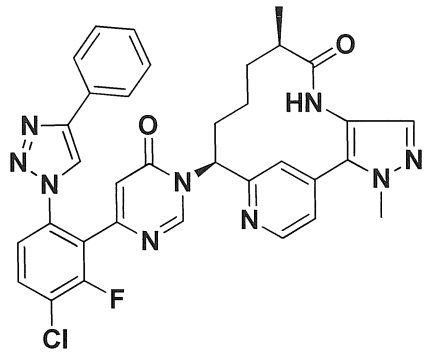
6-(5-clo-2-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,24 g, hiệu suất 100%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 140B, bằng cách thay 4-(5-clo-2-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin bằng 4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,25 g, 0,721mmol), và thời gian phản ứng là 1 h at 85 °C. MS(ESI) *m/z*: 333,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

211C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (125 mg, hiệu suất 68%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol (100 mg, 0,301mmol). MS(ESI) *m/z*: 615,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (dd, *J*=12,8, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,38 (tt, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,71 phút, độ tinh khiết 99,6%; Ki Yếu tố XIa = 12 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 140 nM.

Ví dụ 212

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

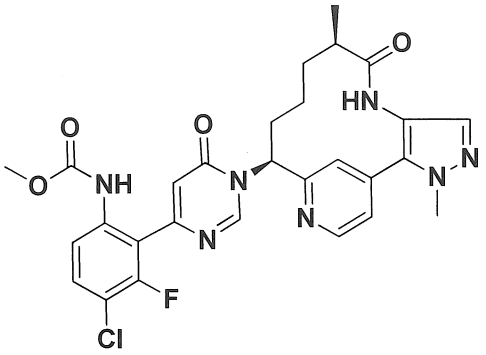


(9R,13S)-13-{4-[3-clo-2-flo-6-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (3 mg, hiệu suất 19%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-[3-clo-2-flo-6-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol (9 mg, 0,024mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9R,13S)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(7,3 mg, 0,024mmol). LCMS *m/z* 650,3(M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 - 8,77 (m, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,56 - 8,54 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 3H), 7,66 - 7,62 (dd, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 5,98-5,94(m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 1,07 - 1,00 (d, 3H), 0,86 - 0,67 (m, 1H); Ki Yếu tố XIa = 0,81 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 28 nM.

Ví dụ 213

Điều chế N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)carbamat trifloaxetat



213A. Điều chế N-[4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl] carbamat

4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,024 g, 0,095mmol), được hòa tan trong DCM (5ml). Dung dịch này được bổ sung lần lượt TEA (1 mL) tiếp đó là metyl cloformat (8,94 mg, 0,095mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được dầu và được dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl loãng (5 mL). Các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2x25 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm bay hơi để thu được dầu. LCMS *m/z* 312,1(M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,30 - 10,24 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,67 (s, 3H). Sản phẩm thô này được cho vào lọ nhỏ và được hòa tan trong AcOH (1 mL) và lọ này được bổ sung dung dịch HBr 48% (0,1 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C đến khi phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được dập tắt phản ứng bằng nước (25 mL), được chiết bằng EtOAc (2x25 mL). Các lớp

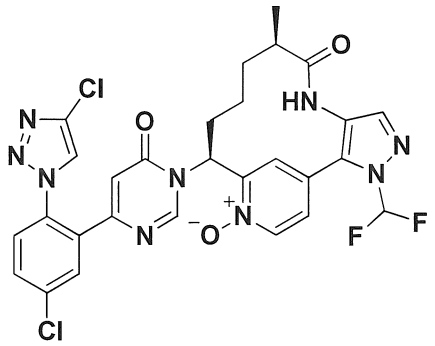
hữu cơ kết hợp được làm khô và được làm bay hơi để thu được N-[4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl] carbamat dưới dạng màng màu trắng (13 mg). LCMS *m/z* 299,1(M+H).

213B. Điều chế N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)carbamat

N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)carbamat (1,1 mg, hiệu suất 4,21%) được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 56 bằng cách sử dụng N-[4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]carbamat (13 mg, 0,044mmol), (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, 0,044mmol). LCMS *m/z* 580,1(M+H). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 - 9,34 (m, 1H), 9,24 - 9,21 (m, 1H), 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,74 - 8,70 (m, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,61 - 6,55 (m, 1H), 5,99 - 5,87 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,53 - 1,30 (m, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 3H), 0,56 - 0,36 (m, 1H). Ortho RT. 1,605 phút, độ tinh khiết 97%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM.

Ví dụ 214

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-ium-15-olate

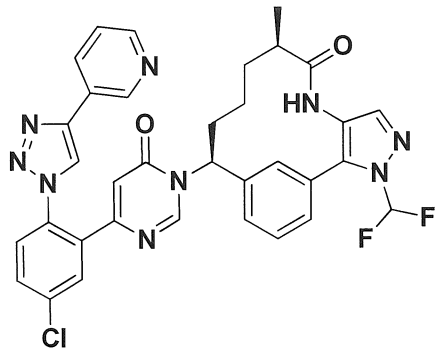


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo

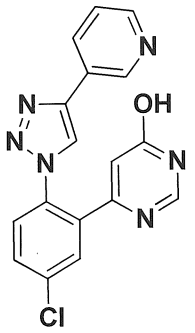
[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 88, được hòa tan trong EtOAc (2 mL) và m-CPBA (0,021 g, 0,120mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-ium-15-olat (11 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 642,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 7,98 - 7,86 (m, 3H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,49 - 5,31 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 1,01 - 0,85 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,45 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,35 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 74 nM.

Ví dụ 215

Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



215A. Điều chế 6-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl} pyrimiđin-4-ol



4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (0,1 g, 0,424mmol) được hòa tan trong ACN (5 mL) và được làm lạnh đến 0 °C. Dung dịch này được bổ sung isopentylnitrit ((0,075 g, 0,636mmol) sau đó là bằng cách bổ sung $TMSN_3$ (0,073 g, 0,636mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 0,5 h, sau đó được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch này được bổ sung Cu_2O (6,1 mg, 0,042mmol), tiếp đó là 3-etynylpyriđin (0,044 g, 0,424mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng chuyển từ dạng xám đục thành trong suốt trong khoảng 2 phút. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế trực tiếp qua cột ISCO silicagel loại 12g, sử dụng hexan/EtOAc làm chất rửa giải để thu được 6-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,069 g) as a màu hơi vàng cam lỏng. LCMS *m/z* 355,1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 - 8,86 (m, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 5H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 3H). Sản phẩm này được hòa tan trong AcOH (1 mL) và dung dịch nước HBr 48% (0,2 mL) được bổ sung vào, được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x25 mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 6-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol dưới dạng dầu (0,011 g, hiệu suất 7%). LCMS *m/z* 351,1 (M+H).

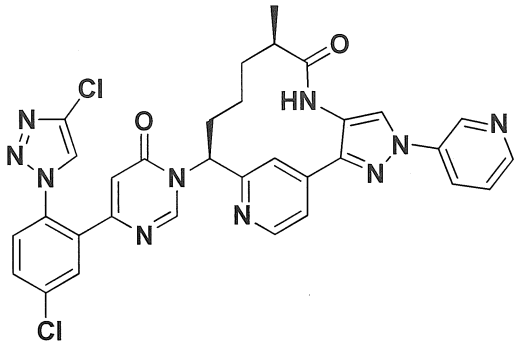
215B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế (3,5 mg, 14,1%) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-

(pyriđin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (12 mg, 0,034mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (11 mg, 0,034mmol). LCMS *m/z* 668,1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 - 9,41 (m, 1H), 9,13 - 9,09 (m, 1H), 9,02 - 8,97 (m, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,93 - 7,83 (m, 4H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,50 - 6,46 (m, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 2,55 - 2,29 (m, 2H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,54 - 1,39 (m, 1H), 1,28 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (d, 3H), 0,50 - 0,31 (m, 1H). Orthogonal RT. 1,652 độ tinh khiết > 92%; Ki Yếu tố XIa = 0,48 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 75 nM.

Ví dụ 216

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

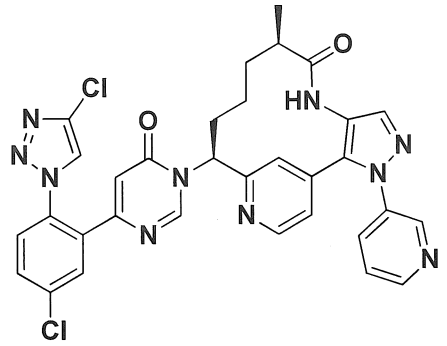


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 101, (0,09 g, 0,156mmol), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,022 g, 0,156mmol), Cs_2CO_3 (0,102 g, 0,312mmol), và 3-iođopyriđin (0,032 g, 0,156mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng dung tích 5mL. DMF (2 mL) được bổ sung vào và lọ này được sục Ar (3x). CuI (2 mg, 10,50 µmol) được bổ sung vào, lọ này được bịt kín bằng nắp đậy lọ vi sóng và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Sau đó, phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-

tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (52 mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 653,6 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,34 - 9,21 (m, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 1H), 8,72 - 8,64 (m, 2H), 8,60 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 6,47 - 6,35 (m, 1H), 6,20 - 6,03 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,97 - 0,85 (m, 2H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,69 phút, độ tinh khiết = 97,5%; Ki Yếu tố XIa = 0,57 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 10 nM.

Ví dụ 217

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

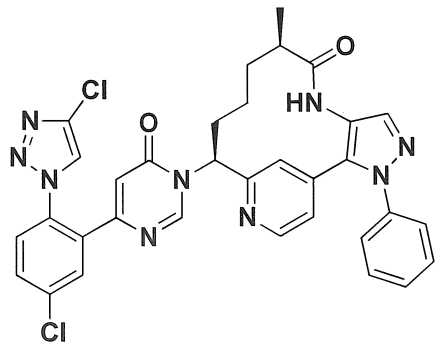


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được tổng hợp dưới dạng sản phẩm phụ (24 mg, hiệu suất 19%) từ phản ứng này để thu được (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, Ví dụ 216. MS(ESI) *m/z*: 653,6 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,27 - 9,27 (m, 1H), 9,30 - 9,21 (m, 1H), 8,63 (s, 6H), 8,39 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 3H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 2H), 1,32 (d, *J*=7,0 Hz, 5H). HPLC phân tích

(Phương pháp A): RT = 6,45 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 74 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 600 nM.

Ví dụ 218

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



218A. Điều chế 4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazol

Bình cầu 3 cổ được bổ sung 4-nitro-1H-pyrazol (3,0 g, 26,5mmol), axit phenylboric (5,18 g, 42,4mmol), NaOH (1,061 g, 26,5mmol), $CuCl_2$ (0,357 g, 2,65mmol) và MeOH (25 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua đêm trong khi sục không khí vào nó. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được 4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazol (3,5 g, 17,58mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 190,1 $[M+H]^+$.

218B. Điều chế (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Bình cầu đáy tròn dung tích 500 mL đã được sục N_2 được bổ sung (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl) but-3-en-1-yl)carbamat, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23, (2,5 g, 8,84mmol), 4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazol (1,67 g, 8,84mmol) và đioxan (50 mL). Dung dịch này được sục N_2 trong thời gian 5 phút và $Pd(OAc)_2$ (0,1 g, 0,442mmol), đi(ađamantan-1-yl)(butyl) phosphin (0,317 g, 0,884mmol), K_2CO_3 (3,67 g, 26,5mmol) và PvOH (0,271 g, 0,265mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được sục N_2 trong thời gian 5 phút, sau đó được gia nhiệt

đến 100 °C trong thời gian 3 h. Nước (200 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của hexan/EtOAc tạo ra (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3,0 g, 6,54mmol, hiệu suất74%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 436,5 $[M+H]^+$.

218C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

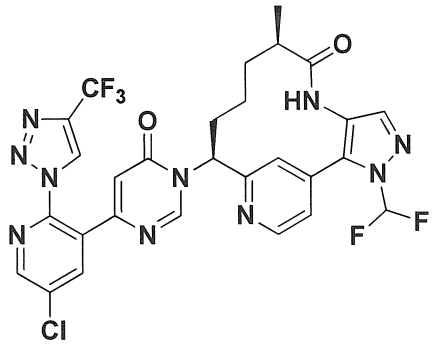
(9*R*,13*S*)-13-Amino-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30, bằng cách sử dụng (*S*)-*tert*-butyl (1-(4-(4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat. (0,11 g, 0,34mmol, hiệu suất 90%). MS(ESI) *m/z*: 362,5 $[M+H]^+$.

218D. (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,024 g, 0,030mmol, hiệu suất 33%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,028 g, 0,091mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,033 g, 0,091mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 5H), 6,66 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,76 (td, *J*=6,5, 3,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,65 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 652,6 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,41 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 83 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,700 nM.

Ví dụ 219

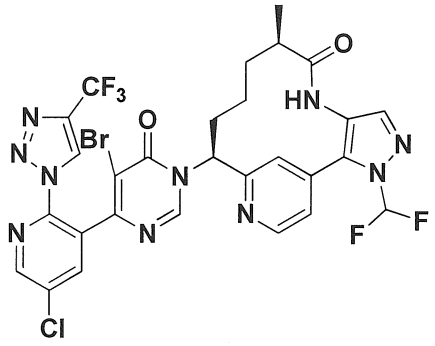
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] pyriđin-3-yl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (4 mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}pyrimiđin-4-ol (0,014 g, 0,04mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,014 g, 0,04mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 661,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,30 - 9,27 (m, 1H), 9,08 - 9,03 (m, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 6,14 - 6,00 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,46 (m, 2H), 1,07 - 0,96 (d, 3H), 0,75 - 0,55 (m, 1.H). HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 11,3 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 35 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 7,200 nM.

Ví dụ 220

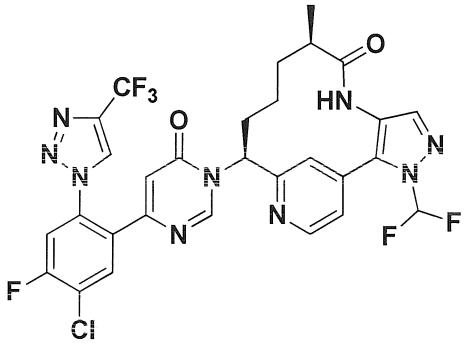
Điều chế (9R,13S)-13-(5-brom-4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(5-brom-4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được phân lập dưới dạng sản phẩm phụ của Ví dụ 219 (3 mg, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn, bằng cách liên hợp 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}pyrimiđin-4-ol chứa 5-brom-6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyriđin-3-yl}pyrimiđin-4-ol (0,014 g, 0,04mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,014 g, 0,04mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 740,4$(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 12,2 phút, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 250 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 7,000 nM.

Ví dụ 221

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

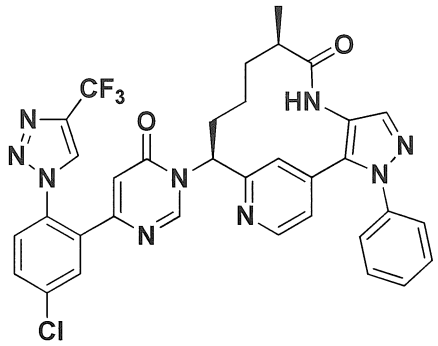


(9R,13S)-13-(4-{5-clo-4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (4 mg, hiệu suất

15%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-{5-clo-4-flo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,013 g, 0,036mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,012 g, 0,036mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như đã được mô tả trên đây. MS *m/z* = 678,1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,88 - 8,82 (m, 2H), 8,75 - 8,72 (m, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,09 - 5,96 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 3H); Ki Yếu tố XIa = 4,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,300 nM.

Ví dụ 222

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

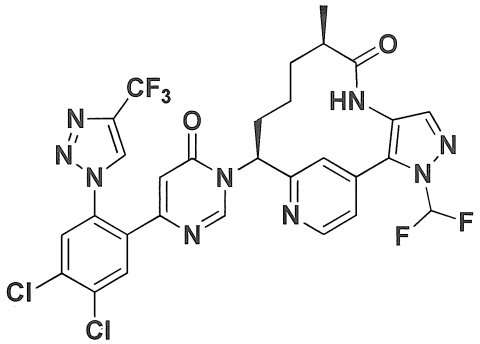


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4,5 mg, 0,005mmol, hiệu suất 6%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,031 g, 0,091mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15, và (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,033 g, 0,091mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 218C. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 5H), 6,66

(dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,76 (td, *J*=6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,27 (tt, *J*=12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,66 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 686,6 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,03 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 48 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,700 nM.

Ví dụ 223

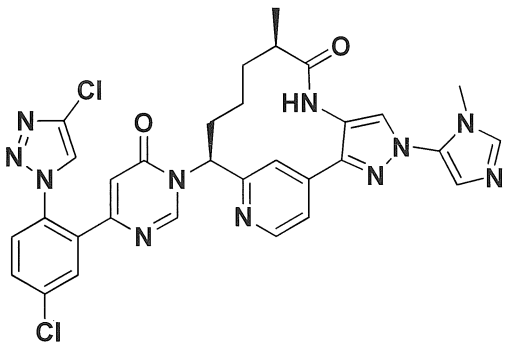
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{4,5-điclo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(4-{4,5-Điclo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (5 mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-{4,5-điclo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,012 g, 0,03mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,011 g, 0,03mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 694,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,88 - 8,83 (m, 2H), 8,75 - 8,71 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,47 (d, J=0,7 Hz, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,06 - 0,95 (d, 3H), 0,71 - 0,53 (m, 1H).HPLC phân tích (Phương pháp A) RT = 13,3 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,500 nM.

Ví dụ 224

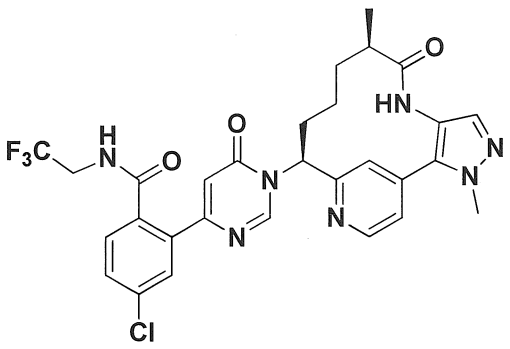
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1-metyl-1H-imiđazol-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1-metyl-1*H*-imiđazol-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (21 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu hồng được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođo-1-metyl-1*H*-imiđazol. MS(ESI) *m/z*: 656,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,06 - 9,01 (m, 1H), 8,82 - 8,77 (m, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 6,42 - 6,38 (m, 1H), 6,17 - 6,06 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 3H), 0,87 - 0,74 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 5,81 phút, độ tinh khiết = 91%; Ki Yếu tố XIa = 4,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 220 nM.

Ví dụ 225

Điều chế 4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit



225A. Điều chế 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl) benzamit

Bình cầu đáy tròn được bổ sung axit 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzoic(0,374 g, 1,413mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 168B, EtOAc (7,07 ml), 2,2,2-$CF_3CH_2NH_2$ (0,14 g, 1,413mmol), và pyriđin (0,229 ml, 2,83mmol). Dung dịch này được làm lạnh trong bể MeOH/ nước đá và hỗn hợp 50% khối lượng/khối lượng 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit trong EtOAc (1,26 ml, 2,120mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. DCM (~10ml) được bổ sung vào, cộng với vài giọt MeOH để thu được huyền phù màu vàng. Chất rắn này được lọc, và phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit (0,155 g, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 346,4 $(M+H)^+$.

225B. Điều chế 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl) benzamit

Dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl) benzamit (0,05 g, 0,145mmol) trong ACN (0,96 ml) được bổ sung TMSI (0,118 ml, 0,868mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 6 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10%, và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit (0,02 g, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 332,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=2,0

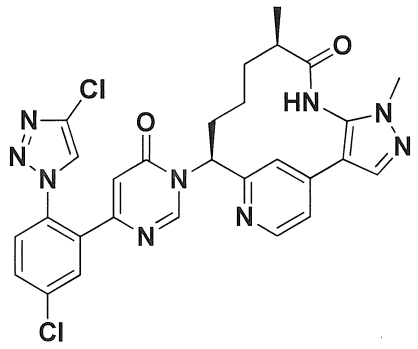
Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 6,63 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,98 (q, *J*=9,5 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -73,22 (s).

225C. Điều chế 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit trifloaxetat

4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit trifloaxetat (4,8 mg, hiệu suất 11%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit (0,02 g, 0,060mmol). MS(ESI) *m/z*: 614,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,72 -7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,05 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 5H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -73,10 (s), -77,67 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,78 phút, độ tinh khiết 98,2%; Ki Yếu tố XIa = 23 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,400 nM.

Ví dụ 226

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on



226A. Điều chế N-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat

Lọ vi sóng được bổ sung axit (*S*)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric (500 mg, 1,712mmol), 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-amin (301 mg, 1,712mmol), (DtBPF)$PdCl_2$ (55,8 mg, 0,086mmol), 3 M K_3PO_4 (1,712 mL, 5,13mmol), và THF (18 mL). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar (3x), sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 130 °C bằng vi sóng trong thời gian 30 phút Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối (2 x 15 mL). Sau đó, sản phẩm thô này được sắc ký trên silicagel để thu được N-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat (0,5 g, 1,383mmol, hiệu suất 81%). MS(ESI) *m/z*: 344,5 $(M+H)^+$.

226B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-amino-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on

(9*R*,13*S*)-13-Amino-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on (83 mg, 0,263mmol, hiệu suất 88%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32, bằng cách thay Hợp chất trung gian 32C bằng N-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]carbamat và tiếp tục qua phần còn lại của trình tự như được mô tả trong quy trình điều chế Hợp chất trung gian 32.

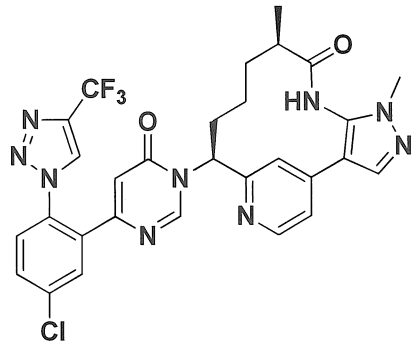
226C. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (24 mg, 0,032mmol, hiệu suất 34%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (28,8 mg, 0,094mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 9, và (9*R*,13*S*)-13-amino-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on (28,0 mg, 0,094mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, *J*=5,7 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,95 (br. s., 1H), 7,89 (d, *J*=2,4

Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,94 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,88 (d, *J*=18,3 Hz, 1H), 2,36 (br. s., 1H), 2,29 - 2,07 (m, 2H), 1,76 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,55 (br. s., 1H), 1,15 (br. s., 3H), 1,00 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 590,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,04 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 106 nM.

Ví dụ 227

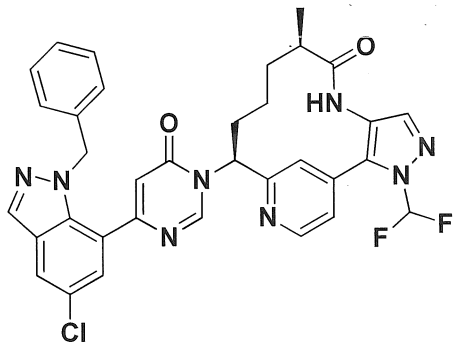
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-5,9-đimetyl-4,5,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (21 mg, 0,027mmol, hiệu suất 29%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 226 bằng cách thay 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol bằng 6-(5-clo-2-(4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (32,0 mg, 0,094mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,55 - 8,42 (m, 2H), 8,02 (br. s., 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,93 (br. s., 1H), 3,79 (s, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,32 (br. s., 1H), 2,26 - 2,04 (m, 2H), 1,73 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,52 (br. s., 1H), 1,26 - 1,07 (m, 3H), 0,99 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 624,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,83 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 97 nM.

Ví dụ 228

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(1-benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



228A. Điều chế 6-(1-benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

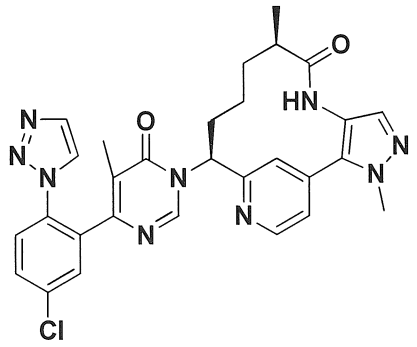
6-(1-Benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol (32 mg, 32%) được điều chế theo cách tương tự như Hợp chất trung gian 22 bằng cách thay MeI bằng BnBr. MS(ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$ và 339 $(M+2+H)^+$.

228B. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(1-benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(1-Benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4 mg, 9,7%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(1-benzyl-5-clo-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 655 $(M+H)^+$ và 657 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d_4) d 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 1H), 8,28 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, J=13,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 4H), 6,05 - 5,94 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,65 (d, J=6,2 Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,56 - 1,33 (m, 3H), 0,90 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,53 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,76 phút, độ tinh khiết = >95%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM.

Ví dụ 229

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



229A. Điều chế 6-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol

6-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol (53 mg, hiệu suất 50%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 18C, bằng cách thay 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril bằng 4-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-metoxy-5-metylpyrimiđin (0,110 g, 0,294mmol). MS(ESI) *m/z*: 560,4 $(M+H)^+$.

229B. Điều chế 6-(5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol

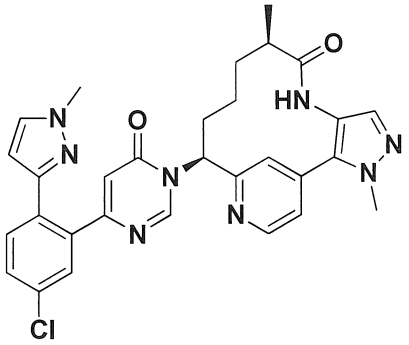
Dung dịch chứa 6-(5-clo-2-(4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol (53 mg, 0,147mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung 1 M TBAF trong THF (0,162 mL, 0,162mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, dung dịch này được cô và được phân bố giữa EtOAc và nước và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được 6-(5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol (14 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng thuỷ tinh màu cam. MS(ESI) *m/z*:288,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H).

229C. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (13 mg, hiệu suất 37%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 6-(5-clo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-4-ol (0,014 g, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 570,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ8,89 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 5,93 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,36 (ddt, *J*=12,6, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 (m,1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,51 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 63 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,200 nM.

Ví dụ 230

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

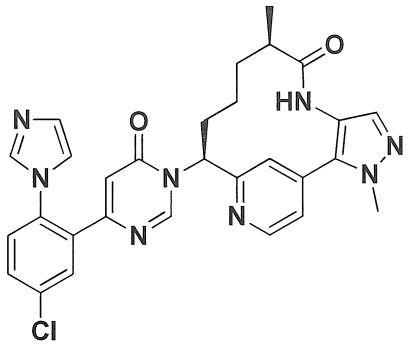


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (1,14 mg, hiệu suất 7%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1-metyl-3-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (7,61 mg, 0,037mmol). MS(ESI) *m/z*: 569,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 6,26 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,00 - 5,92 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,34 phút, 98,4% độ tinh khiết; Ki Yếu tố XIa = 800 nM.

Ví dụ 231

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

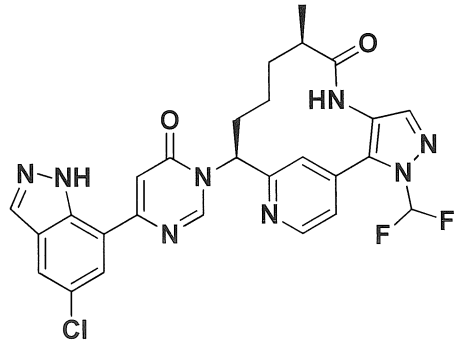


Dung dịch chứa 1H-imiđazol (8,86 mg, 0,130mmol) và (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,02 g, 0,033mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 211, trong DMSO (1 ml) được bổ sung CuI (0,62 mg, 3,25 µmol), L-prolin (0,75 mg, 6,51 µmol), và K_2CO_3 (0,013 g, 0,098mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 3 h và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (11 mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 555,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,77 - 8,67 (m, 2H), 7,92 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,00 - 5,91 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,9 Hz, 3H),

0,79 - 0,63 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 4,41 phút, độ tinh khiết 99,9%; Ki Yếu tố XIa = 23 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,100 nM.

Ví dụ 232

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



232A. Điều chế 6-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

6-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol (13,8 mg, 17%) được điều chế theo cách tương tự to Ví dụ 207C đi từ 7-brom-5-clo-1H-inđazol thay vì 4-brom-6-clo-1H-benzo[d]imiđazol. MS(ESI) *m/z*: 247 $(M+H)^+$ và 249 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J=0,7 Hz, 1H).

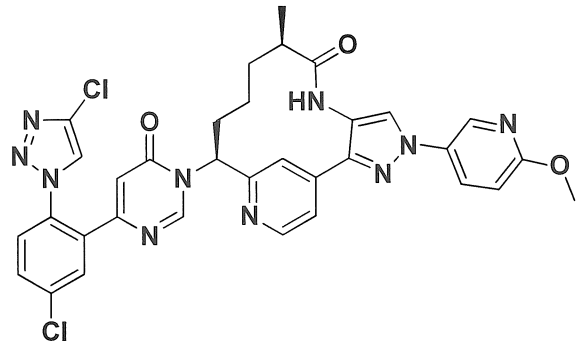
232B. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat.

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5 mg, 13%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$ và 567 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 13,40 (br. s., 1H), 9,37 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,14 (br. s., 1H),

8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,98 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 5,93 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,26 (d, J=1,8 Hz, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 2H), 0,83 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,35 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 11,43 phút, độ tinh khiết = >95%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,300 nM.

Ví dụ 233

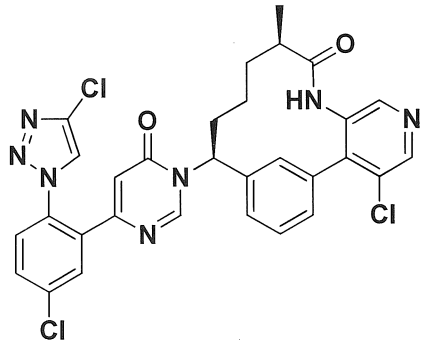
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođo-2-metoxypyriđin để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat dưới dạng chất rắn màu nâu (12 mg, 23%). MS(ESI) *m/z*: 683,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,68 - 8,62 (m, 2H), 8,36 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 7,67 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,41 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 6,13 - 6,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,08 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 1,1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 16 nM.

Ví dụ 234

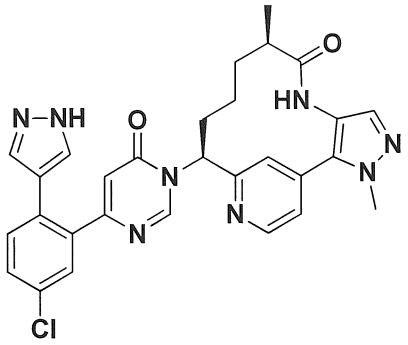
Điều chế (10R,14S)-3-clo-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



(10*R*,14*S*)-3-clo-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (0,0069 g, 44%) được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 206 bằng cách sử dụng (10R,14S)-14-amino-3-clo-10-metyl-5,8-điazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, bằng cách thay 2-brompyriđin-3-amin bằng 4-brom-5-clopyriđin-3-amin trong Hợp chất trung gian 38B. MS(ESI) *m/z*: 620,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD, 60 °C) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 - 8,60 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 4H), 7,73 (br. s., 1H), 6,70 (s, 1H), 6,04 (dd, *J*=12,8, 3,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 1H), 2,00 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 1,85 - 1,58 (m, 1H), 1,47 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,45 - 1,23 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,14 phút, độ tinh khiết > 99%; Ki Yếu tố XIa = 0,29 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 80 nM.

Ví dụ 235

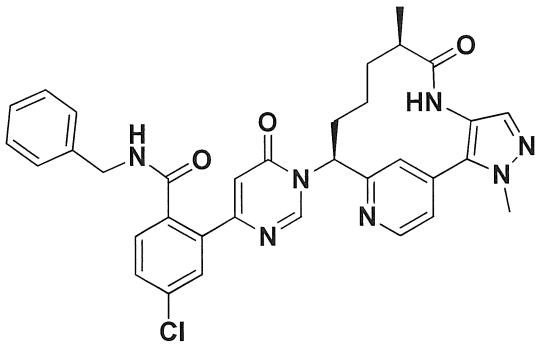
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,97 mg, hiệu suất 14%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-cacboxylat (14,35 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 555,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 7H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,5, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,50 phút, 99,7% độ tinh khiết; Ki Yếu tố XIa = 14 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 550 nM.

Ví dụ 236

Điều chế N-benzyl-4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzamit

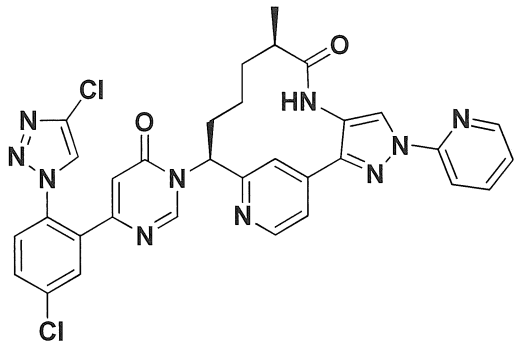


Dung dịch đã được làm lạnh (0 °C) chứa phenylmethanamin (0,081 ml, 0,741mmol) trong DCE (1,48 ml) được bổ sung từng giọt dung dịch $Al(Me)_3$ 2,0M trong hexan (0,36 ml, 0,72mmol). Lớp khí màu trắng được hình thành trên hỗn hợp

phản ứng này. Hiện tượng thoát khí được quan sát trong dung dịch. Dung dịch trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 15 phút, và, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Tiếp theo, dung dịch chứa metyl 4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzoat (0,049 g, 0,074mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 168, trong DCE (1 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng màu vàng trong suốt thu được được gia nhiệt đến 40 °C. Sau 5 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào huyền phù đã khuấy mạnh lạnh (0 °C) chứa hỗn hợp DCM/muối Rochelle bão hòa. Hỗn hợp hai pha này được khuấy trong thời gian 10-15 phút và sau đó các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được N-benzyl-4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}benzamit trifloaxetat (6 mg, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 622,6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 4H), 7,34 - 7,15 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,77 - 0,59 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,27 phút, độ tinh khiết 97,9%; Ki Yếu tố XIa = 23 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,600 nM.

Ví dụ 237

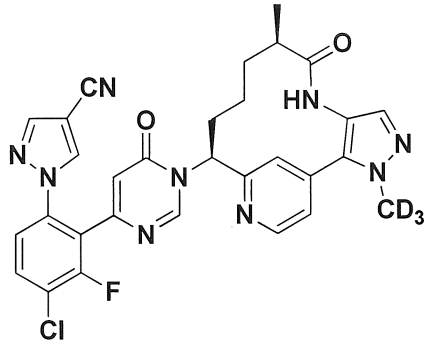
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 2-iođopyriđin để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (44 mg, 47%). MS(ESI) *m/z*: 653,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 - 9,54 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,73 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 2H), 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (dd, *J*=5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 - 5,95 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 1H), 0,95 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,65 - 0,40 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,75 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 150 nM.

Ví dụ 238

Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



238A. Điều chế 4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin

Huyền phù chứa 4-clo-3-flo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (2 g, 7,88mmol) trong CH_3CN (90 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung *p*TsOH·H_2O (3,75 g, 19,71mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (1,088 g, 15,77mmol) và NaI (2,95 g, 19,71mmol) trong nước (22,5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và stir qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin (2,18 g, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu màu vàng nhớt. MS(ESI) *m/z*: 365,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,5, 7,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,07 (s, 3H).

238B. Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol

Huyền phù chứa 4-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,22 g, 0,603mmol) trong ACN (6,03 ml) được bổ sung TMSI (0,411 ml, 3,02mmol). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được gia nhiệt đến 50 °C trong thời gian 15 h. TMSI (0,4 ml) bổ sung được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt 50 °C trong thời gian 7 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $Na_2S_2O_3$10% và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng EtOAc (2x), và hỗn hợp chứa DCM và MeOH. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được 6-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol (190 mg, hiệu suất 90%) dưới dạng thuỷ tinh màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 351,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 4,85 (br. s., 1H).

238C. Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril

Huyền phù chứa 1H-pyrazol-4-carbonitril (50,5 mg, 0,542mmol), K_3PO_4 (233 mg, 1,084mmol) và 6-(3-clo-2-flo-6-iođophenyl)pyrimiđin-4-ol (190 mg, 0,542mmol) trong đioxan (0,24 mL) được bổ sung (1R,2R)-N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (38,6 mg, 0,271mmol). Sau đó, lọ này được sục Ar, CuI (5,16 mg, 0,027mmol) được bổ

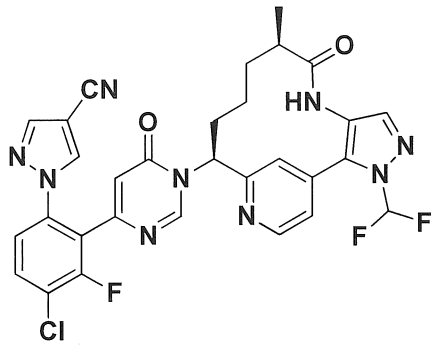
sung vào, và lọ này được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C. Sau 16 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc, và phần dịch lọc được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (74 mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 316,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,7, 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (t, *J*=1,1 Hz, 1H).

238D. Điều chế 1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril, trifloaxetat

1-(4-clo-3-flo-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril trifloaxetat (9,5 mg, hiệu suất 41%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (10 mg, 0,032mmol) và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (9,58 mg, 0,032mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33. MS(ESI) *m/z*: 601,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=13,0, 4,2 Hz, 1H), 2,70 (dt, *J*=6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,72 (m., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,58 phút, độ tinh khiết = 98,5%; Ki Yếu tố XIa = 2,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,500 nM.

Ví dụ 239

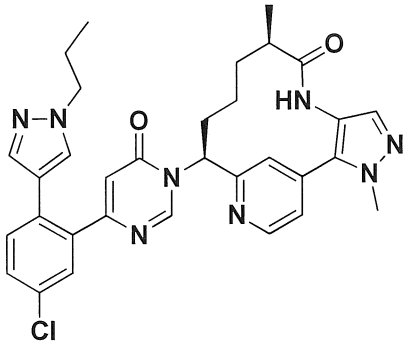
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 238, bằng cách thay (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 33, bằng (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (10,62 mg, 0,032mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 30G. MS(ESI) *m/z*: 634,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,78 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, *J*=8,7, 1,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,31 (t, *J*=13,0 Hz, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,67 (m., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): SunFire, RT = 8,75 phút, độ tinh khiết 98,8%; Ki Yếu tố XIa = 1,0 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,100 nM.

Ví dụ 240

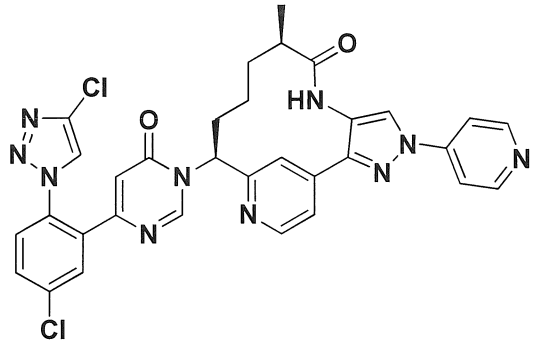
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (14,3 mg, hiệu suất 62%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1-propyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (11,52 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 597,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 5H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,77 (sxt, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,79 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 0,75 - 0,66 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,12 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 35 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,800 nM.

Ví dụ 241

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

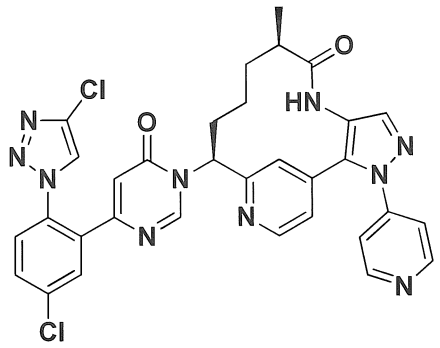


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 4-iođopyriđin để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (29 mg, hiệu suất 30%). MS(ESI) *m/z*: 653,6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s,

1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,04 (br. s., 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,01 - 5,87 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,22 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,80 (br. s., 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,29 (m, 1H), 0,87 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,59 - 0,36 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,42 phút, độ tinh khiết = 98%; Ki Yếu tố XIa = 0,58 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 20 nM.

Ví dụ 242

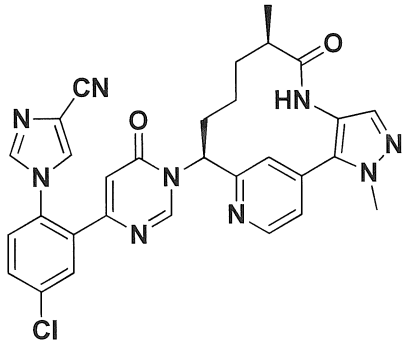
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on được tổng hợp dưới dạng sản phẩm phụ (2 mg, 2,4%) từ phản ứng này để thu được (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyriđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, Ví dụ 241. MS(ESI) *m/z*: 653,6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (br. s., 1H), 8,74 (br. s., 2H), 8,65 (br. s., 3H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,88 - 7,66 (m, 5H), 6,41 (br. s., 1H), 5,91 - 5,79 (m, 1H), 3,90 (br. s., 1H), 3,45 (br. s., 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,67 (br. s., 2H), 1,54 (br. s., 3H), 1,30 (br. s., 4H), 1,21 (br. s., 4H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,37 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 22 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 470 nM.

Ví dụ 243

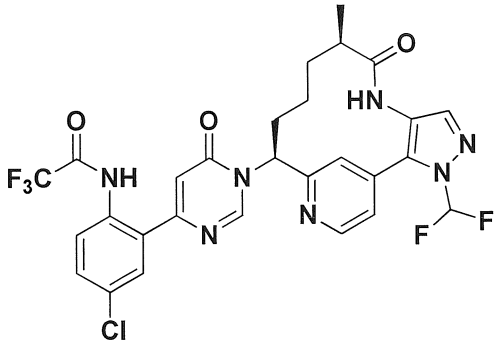
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-carbonitril



1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-carbonitril trifloaxetat (9,7 mg, hiệu suất 37%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 231, bằng cách thay 1H-imiđazol bằng 1H-imiđazol-4-carbonitril (0,012 g, 0,130mmol). MS(ESI) *m/z*: 580,20 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,89 (d, *J*=10,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,11 (t, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,29 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,50 - 0,34 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 8,12 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 53 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,400 nM.

Ví dụ 244

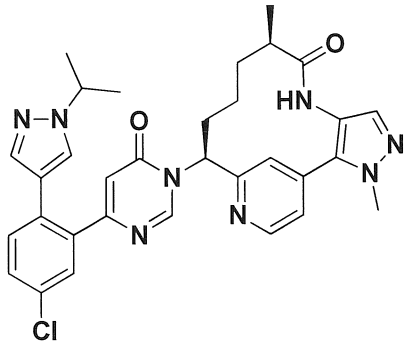
Điều chế N-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit



N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng *N*-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,19 g, 0,60mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 1, và (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,20 g, 0,60mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30, để thu được *N*-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (222 mg, 58%) as bột màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 636,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 1,24 - 1,11 (m, 1H), 0,70 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,89 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 3,9 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 260 nM.

Ví dụ 245

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

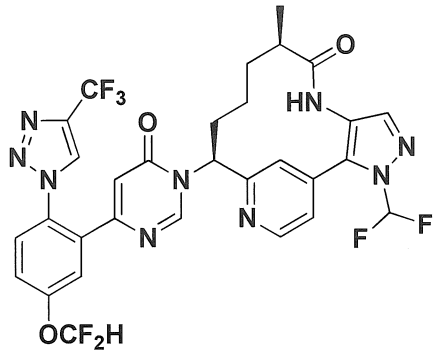


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (15,5 mg, hiệu suất 67%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-

metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1-Isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (11,52 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 597,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,46 (spt, *J*=6,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,67 - 1,37 (m, 8H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,64 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,07 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 44 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,600 nM.

Ví dụ 246

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-(điflometoxy)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

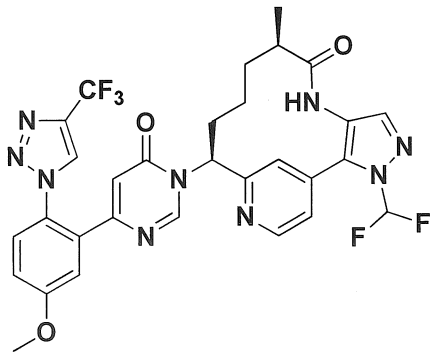


(9R,13S)-13-{4-[5-(Điflometoxy)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (13 mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-[5-(điflometoxy)-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,012 g, 0,03mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,011 g, 0,03mmol) bằng cách sử dụng HATU,DBU phương pháp liên hợp như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 692,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,81 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,47 - 6,41 (m, 1H), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 1H), 1,52 - 1,24 (m,

2H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,46 - 0,19 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B) RT = 1,8 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM.

Ví dụ 247

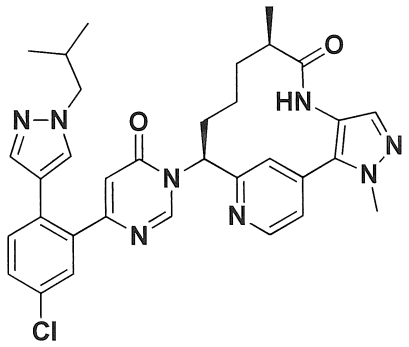
Điều chế (9R,13S)-3-(điflometyl)-13-(4-{5-metoxy-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-3-(Điflometyl)-13-(4-{5-metoxy-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (12 mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-{5-metoxy-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,012 g, 0,03mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,012 g, 0,03mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 656,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 - 9,12 (m, 1H), 8,91 - 8,88 (m, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,21 - 6,12 (m, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,29 - 1,00 (m, 2H), 0,65 - 0,58 (d, 3H), 0,20 - 0,04 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B) RT = 1,72 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 7,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,400 nM.

Ví dụ 248

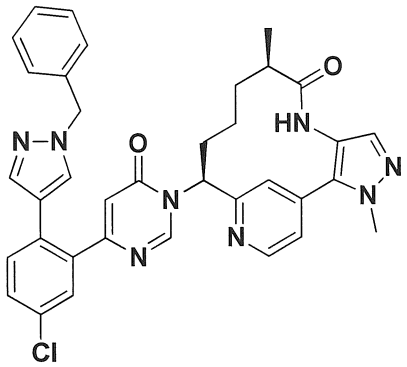
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (7,6 mg, hiệu suất 32%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1-isobutyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (12,20 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 611,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 6H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,34 (tt, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,83 - 0,63 (m, 7H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,63 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 73 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8,900 nM.

Ví dụ 249

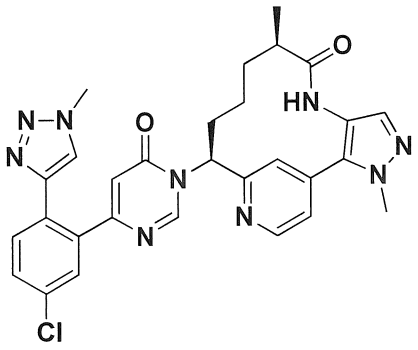
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,68 mg, hiệu suất 11%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (13,86 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 645,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 6H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 6,36 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,90 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 100 nM.

Ví dụ 250

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



250A. Điều chế 4-(5-clo-2-etynylphenyl)-6-metoxypyrimiđin

Bình cầu đã được làm khô bằng ngọn lửa chứa 4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,520 g, 1,50mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 211, và $Pd(PPh_3)_4$ (0,087 g, 0,075mmol) được sục Ar trong thời gian vài phút. Tiếp theo, được loại khí THF (7,50 ml) và tributylstannylaxetylen (0,651 ml, 2,25mmol) được bổ sung vào. Thu được dung dịch giống màu rượu vang đỏ trong suốt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 h, hỗn hợp phản ứng màu đỏ tía sẫm này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu đỏ tía. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, bằng cách sử dụng 0-10% EtOAc/Hex, thu được 4-(5-clo-2-etynylphenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,176 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 244,9 $(M+H)^+$.

250B. Điều chế 4-(5-clo-2-{1-[(trimetylsilyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl} phenyl)-6-metoxypyrimiđin

Lọ được đậy kín chứa hỗn hợp gồm $TMSN_3$ (0,091 ml, 0,61mmol), 4-(5-clo-2-etynylphenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,050 g, 0,20mmol), natri ascorbat (8,10 mg, 0,041mmol), và $CuSO_4$ (3,26 mg, 0,020mmol) được khuấy ở nhiệt độ 60 °C. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng màu đen sẫm này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (15 mL), và dung dịch đục này được rửa bằng nước (3x), nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được 0,110 g sản phẩm thô dưới dạng dầu màu đen. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng 0-40% EtOAc/Hex, thu được 4-(5-clo-2-{1-[(trimetylsilyl) metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}phenyl)- 6-metoxypyrimiđin (0,0191 g, 25%) dưới dạng cặn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 374,0 $(M+H)^+$.

250C. Điều chế 4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin

Dung dịch màu vàng trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa 4-(5-clo-2-(1-((trimetylsilyl) metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,019 g, 0,051mmol) trong THF (0,508 ml) và nước (1,831 µl, 0,102mmol) được bổ sung từng giọt dung dịch TBAF 1,0M trong THF (0,061 ml, 0,061mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 1 h và, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, bổ sung 1,0 M TBAF trong THF (0,061 ml, 0,061mmol) được bổ sung vào. Sau 51 h, bổ sung 1,0 M TBAF trong THF (0,51 ml, 0,51mmol) được bổ sung vào. Sau 44 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl

bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được 4-(5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,015 g, 98%) dưới dạng cặn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 302,0 $(M+H)^+$.

250D. Điều chế 6-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4- yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol

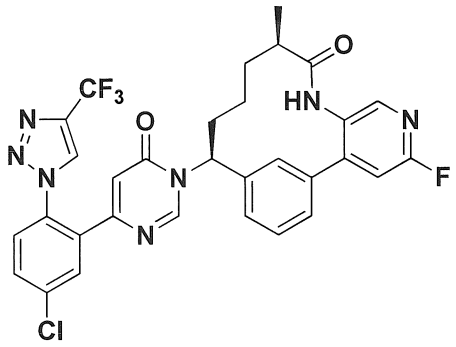
Dung dịch màu vàng trong suốt chứa 4-(5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,015 g, 0,050mmol) trong AcOH (0,50 ml) và dung dịch nước HBr 48% (0,28 ml, 2,486mmol) được làm ấm đến 85 °C. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và, sau đó được cô để thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn màu nâu được tạo huyền phù trong EtOAc và được lọc để thu được và chất rắn màu trắng nhờ. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được, sau khi bazơ hóa từ do bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, 6-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl]pyrimiđin-4-ol (0,0090 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 288,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,09 (s, 3H).

250E. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0055 g, 25%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 6-[5-clo-2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol. MS(ESI) *m/z*: 570,1 $(M+H)^+$ và 572,0 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,04 - 5,99 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,30 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 11 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,000 nM.

Ví dụ 251

Điều chế (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



251A. Điều chế *tert*-butyl N-(6-flo-4-iođopyriđin-3-yl)carbamat

BuLi (11,31 ml, 28,3mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã khuấy đã được làm lạnh (-78 °C) chứa *tert*-butyl (6-flopyriđin-3-yl)carbamat (2 g, 9,42mmol) và TMEDA (4,27 ml, 28,3mmol) trong Et_2O (47,1 ml). Hỗn hợp này được để cho ấm lên đến -10 °C và được khuấy trong 2 h. Hỗn hợp này lại được làm lạnh đến -78 °C và dung dịch đã được làm lạnh (-10 °C) chứa I_2 (4,90 g, 19,32mmol) trong Et_2O (25 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 ngày. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O và EtOAc. Các phân đoạn hữu cơ kết hợp được rửa bằng $Na_2S_2O_3$, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu hơi nâu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được *tert*-butyl N-(6-flo-4-iođopyriđin-3-yl)carbamat (0,859 g, hiệu suất 27%). MS(ESI) *m/z*: 338,9 $(M+H)^+$.

251B. Điều chế 6-flo-4-iođopyriđin-3-amin

Dung dịch chứa N-(6-flo-4-iođopyriđin-3-yl)carbamat (400 mg, 1,183mmol) trong DCM (15 mL) được bổ sung TFA (4,56 mL, 59,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Cô, thu được 6-flo-4-iođopyriđin-3-amin.trifloaxetat (551 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(ESI) *m/z*: 238,9 $(M+H)^+$.

251C. Điều chế (10R,14S)-14-amino-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on

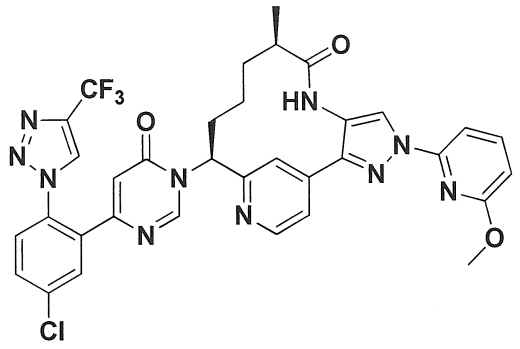
(10R,14S)-14-Amino-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 39, bằng cách thay 2-brompyriđin-3-amin bằng 6-flo-4-iođopyriđin-3-amin. MS(ESI) *m/z*: 315,4 $(M+H)^+$.

251D. Điều chế (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (7,3 mg, hiệu suất 33,7%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (10R,14S)-14-amino-4-flo-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on (8,8 mg, 0,028mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,83 - 8,79 (m, 1H), 8,71 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,48 (dd, J=5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,42 (d, J=0,7 Hz, 1H), 6,04 (dd, J=12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,60 - 1,37 (m, 2H), 0,95 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,57 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 639,0 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,64 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,53 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 71 nM.

Ví dụ 252

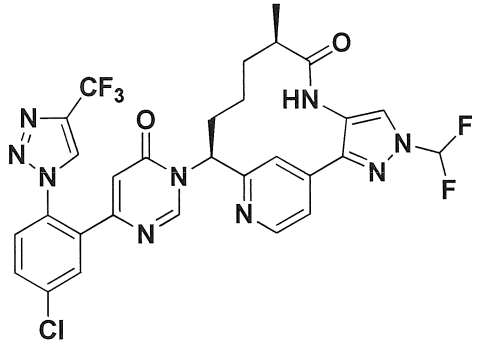
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyriđin-2-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyriđin-2-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (9,5 mg, 17%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 2-iođo-6-metoxypyriđin (31 mg, 0,131mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,04 g, 0,066mmol), như được mô tả trong Ví dụ 196. MS(ESI) *m/z*: 717,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=15,6 Hz, 2H), 8,59 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 3H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 2H), 6,83 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,01 (br. s., 1H), 3,98 (s, 3H), 2,79 (br. s., 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 1,85 (br. s., 1H), 1,58 (br. s., 1H), 1,42 (br. s., 1H), 0,95 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,57 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 2,07 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 23 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,100 nM.

Ví dụ 253

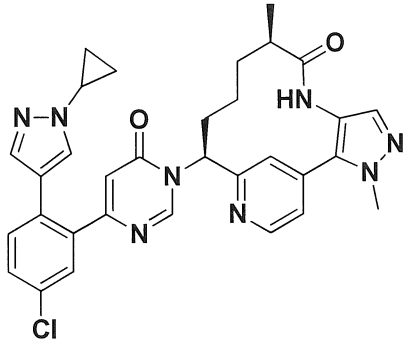
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 196, (0,02 g, 0,033mmol), natri 2-clo-2,2-đifloaxetat (50 mg, 0,33mmol), Cs_2CO_3 (0,021 g, 0,066mmol), và DMF (2 mL) được bổ sung vào lọ vi sóng dung tích 5mL. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 130 °C trong thời gian 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp này được cô đến khô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (2 mg, 8%). MS(ESI) *m/z*: 660,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,54 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96 (br. s., 1H), 7,92 - 7,68 (m, 4H), 7,53 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,24 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 0,92 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,61 - 0,38 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,82 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 360 nM.

Ví dụ 254

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

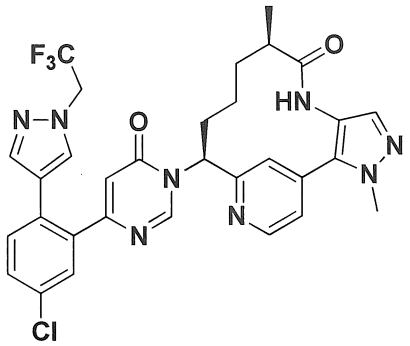


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (10 mg, hiệu suất 43%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 1-xyclopropyl-4-

(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (11,42 mg, 0,049mmol). MS(ESI) *m/z*: 595,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,46 (m, *J*=1,1 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,35 (tt, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 1,04 - 0,97 (m, 7H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,82 phút, độ tinh khiết 99,9%; Ki Yếu tố XIa = 8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,700 nM.

Ví dụ 255

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



255A. Điều chế 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol

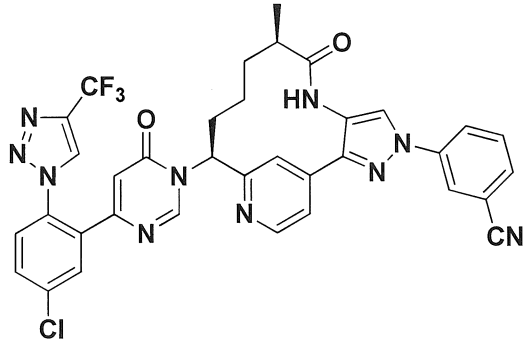
Dung dịch đã khuấy chứa chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (100 mg, 0,515mmol) trong DMF (1 ml) được bổ sung vào Cs_2CO_3 (252 mg, 0,773mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,144 ml, 1,031mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 100 °C trong 2 h, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô, được phân bố giữa EtOAc và nước, và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol (0,111 g, hiệu suất 78%). MS(ESI) *m/z*: 277,4 $(M+H)^+$.

255B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (10,6 mg, hiệu suất 43%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách thay 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol bằng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol (13,47 mg, 0,049mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 255A. MS(ESI) *m/z*: 637,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,26 phút, độ tinh khiết 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 52 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,500 nM.

Ví dụ 256

Điều chế 3-[(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl]benzonitril

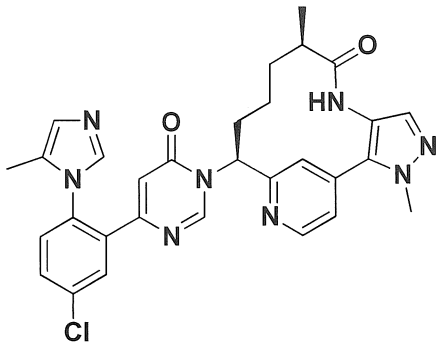


3-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl]benzonitril trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 3-iođobenzonitril (3,97 mg, 0,017mmol) để thu được 3-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-

1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-yl]benzonitril trifloaxetat (4,5 mg, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,60 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,69 (m, 4H), 7,63 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98 (br. s., 1H), 2,78 (br. s., 1H), 2,54 (s, 1H), 2,24 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,85 (br. s., 1H), 1,56 (br. s., 1H), 1,41 (br. s., 1H), 0,93 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,55 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 677,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,91 phút, độ tinh khiết = 100,0%; Ki Yếu tố XIa = 2,0 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 30 nM.

Ví dụ 257

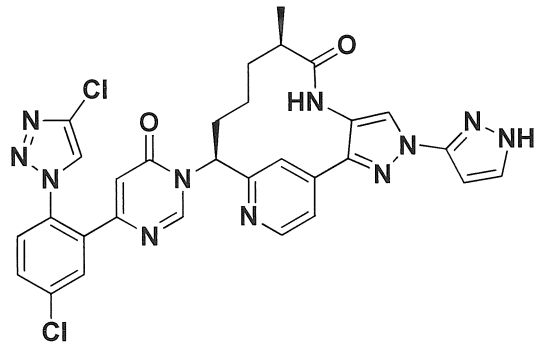
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(5-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(5-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,3 mg, hiệu suất 9%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 231, bằng cách thay 1H-imiđazol bằng 4-metyl-1H-imiđazol (10,68 mg, 0,130mmol). MS(ESI) *m/z*: 569,20 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,89 (br. s., 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 6,41 (br. s., 1H), 5,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 2H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,50 - 0,37 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,49 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 7,500 nM.

Ví dụ 258

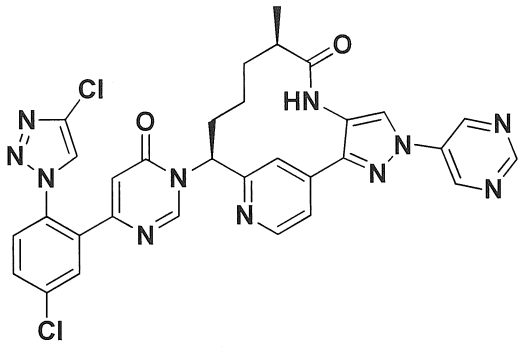
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 3-iođo-1-trityl-1H-pyrazol (18,9 mg, 0,043mmol) tiếp đó là loại bỏ nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng 50% TFA trong DCM và Et_3SiH làm chất khử để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4,8 mg, 3,2 µmol, hiệu suất 6%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,76 - 8,69 (m, 1H), 8,57 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,93 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,02 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,97 (br. s., 1H), 2,76 (br. s., 1H), 2,27 (d, *J*=10,7 Hz, 2H), 1,84 (br. s., 1H), 1,55 (br. s., 1H), 1,41 (br. s., 1H), 0,93 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,56 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 642,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,51 phút, độ tinh khiết = 100,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,29 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 18 nM.

Ví dụ 259

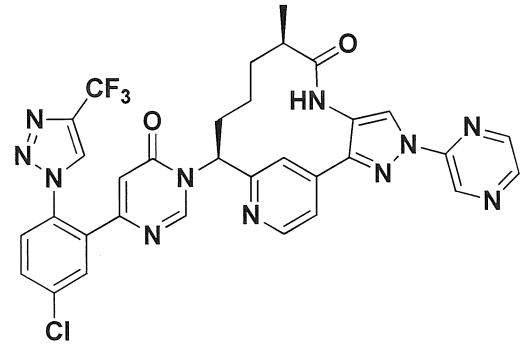
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođopyrimiđin (21,4 mg, 0,104mmol) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (15 mg, 36%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,85 - 8,72 (m, 3H), 8,64 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 2,82 (br. s., 1H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (br. s., 1H), 1,43 (br. s., 1H), 0,99 - 0,91 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,56 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 654,6 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,96 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,63 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 17 nM.

Ví dụ 260

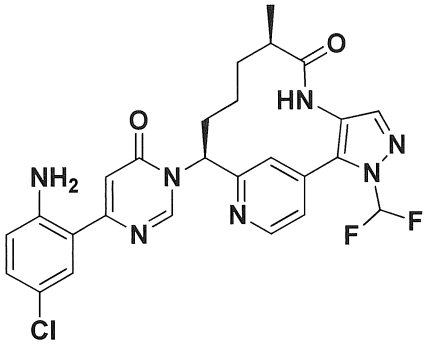
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-4-(pyrazin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-4-(pyrazin-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (9,0 mg, 34%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 2-iođopyrazin (6,75 mg, 0,033mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20,0 mg, 0,033mmol), như được mô tả trong Ví dụ 196. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,63 - 8,56 (m, 2H), 7,95 (d, *J*=16,5 Hz, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,27 - 6,98 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,03 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 2,79 (br. s., 1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 1,83 (br. s., 1H), 1,56 (br. s., 1H), 1,42 (br. s., 1H), 0,93 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,52 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 688,0 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,923 phút, độ tinh khiết = >100,0%; Ki Yếu tố XIa = 2,6 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 54 nM.

Ví dụ 261

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

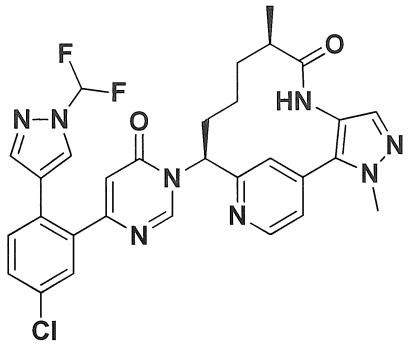


N-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 244, (0,2 g, 0,31mmol) được hòa tan trong 1,25 M HCl trong MeOH (5 ml, 6,25mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 75 °C trong 1 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đến khô. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ CH_3CN-H_2O để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-

oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (160 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 540,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), 7,96 (t, *J*=57,75 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,46 (d, *J*=2,49 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J*=4,92, 0,85 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J*=8,80, 2,51 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 5,95 (dd, 12,17, 3,13 Hz, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,34 (tm, *J*=12,83 Hz, 1 H), 2,08 (tm, *J*=13,09 Hz, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 0,89 (d, *J*=6,87 Hz, 3 H), 0,39 (br-s, 1 H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,75 phút, độ tinh khiết = 94%; Ki Yếu tố XIa = 170 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,700 nM.

Ví dụ 262

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{3-clo-6-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



262A. Điều chế 6-(3-clo-6-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol

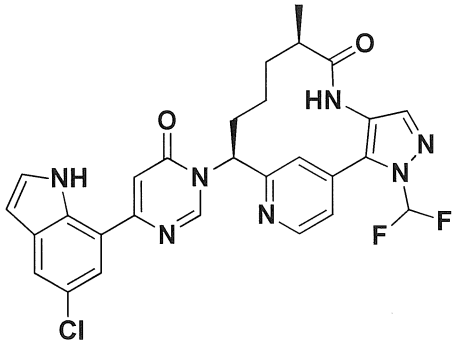
6-(3-clo-6-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,032 g, hiệu suất 85%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 140A và 140B, bằng cách thay 4-(2-brom-5-clophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,08 g, 0,267mmol) bằng 4-(6-brom-3-clo-2-flophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,1 g, 0,315mmol). MS(ESI) *m/z*: 341,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (t, *J*=59,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

262B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-clo-6-[1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flophenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (11,7 mg, hiệu suất 36%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (22,8 mg, 0,067mmol) bằng 6-(3-clo-6-(1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-flophenyl)pyrimiđin-4-ol (14,79 mg, 0,043mmol). MS(ESI) *m/z*: 623,6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,04 (dd, *J*=12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,36 (tt, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,45 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,83 - 0,66 (m, 1H). ^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -77,75 (s), -96,25 (s), -117,96 (s). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,18 phút, 98,0% độ tinh khiết; Ki Yếu tố XIa = 4,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 340 nM.

Ví dụ 263

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



263A. Điều chế 6-(5-clo-1H-inđol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

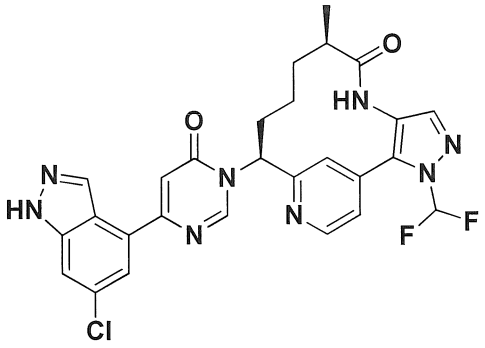
6-(5-clo-1H-inđol-7-yl)pyrimiđin-4-ol được điều chế theo cách tương tự như mô tả ví dụ 207C bằng cách thay 4-brom-6-clo-1H-benzo[d]imiđazol bằng 7-brom-5-clo-1H-inđol. MS(ESI) *m/z*: 246 $(M+H)^+$.

263B. (9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế (0,61 mg, 1,3%) theo cách tương tự như đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-1H-inđol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 564 $(M+H)^+$ và 566 $(M+2+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,71 phút, độ tinh khiết = >90%; Ki Yếu tố XIa = 4,600 nM.

Ví dụ 264

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



264A. Điều chế 6-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol

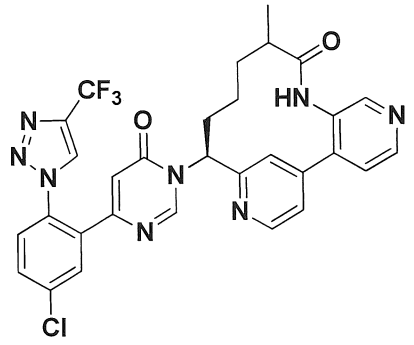
6-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol được điều chế theo cách tương tự như mô tả ví dụ 207C bằng cách thay 4-brom-6-clo-1H-benzo[d]imiđazol bằng 4-brom-6-clo-1H-inđazol. MS(ESI) *m/z*: 247 $(M+H)^+$.

264B. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4 mg, 9,4%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(6-clo-1H-inđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 9,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 4H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 1H), 0,83 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,32 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 260 nM.

Ví dụ 265

Điều chế (14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat



265A. Điều chế trifloaxetat của axit (S)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric,

Dung dịch chứa 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborinan) (1,198 g, 5,30mmol) và (S)-*tert*-butyl (1-(4-clopyriđin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,0 g, 3,54mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 23,

trong DMSO (10 mL) được bổ sung KOAc (1,041 g, 10,61mmol) trong môi trường Ar. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,289 g, 0,354mmol) và hỗn hợp này được sục Ar thêm 10 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ 85 °C. Sau 12 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Dầu sẫm màu này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được, sau khi cô và làm khô ở nhiệt độ thấp, trifloaxetat của axit (S)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric (1,05 g, 2,59mmol, hiệu suất 73,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 293,2 $(M+H)^+$.

265B. Điều chế (S)-*tert*-butyl (1-(3'-amino-[4,4'-bipyriđin]-2-yl)but-3-en-1-yl) carbamat.

Dung dịch chứa trifloaxetat của axit (S)-(2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)pyriđin-4-yl)boric (1,0 g, 2,462mmol) và 4-brompyriđin-3-amin (0,511 g, 2,95mmol) trong đioxan (17 mL) được bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 2M (4,92 mL, 9,85mmol). Hỗn hợp này được sục dòng Ar trong thời gian 5 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,285 g, 0,246mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h. Phản ứng được dập tắt bằng nước (40 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được (S)-*tert*-butyl (1-(3'-amino-[4,4'-bipyriđin]-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,736 g, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 341,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J=5,0 Hz, 1H), 5,79 - 5,68 (m, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 5,11 - 5,04 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 3,83 (br. s., 2H), 2,64 (t, J=6,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

265C. Điều chế *tert*-butyl ((S)-1-(3'-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[4,4'-bipyriđin]-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa (S)-*tert*-butyl (1-(3'-amino-[4,4'-bipyriđin]-2-yl)but-3-en-1-yl) carbamat (736 mg, 2,16mmol) trong EtOAc (21,6 mL) được bổ sung axit (R)-2-metylbut-3-enoic (303 mg, 3,03mmol). Sau khi được làm lạnh đến 0 °C, pyriđin (0,525 mL, 6,49mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là từng giọt T3P® / 50% EtOAc (2,57 mL,

4,32mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký pha thường, rửa giải bằng građien của DCM/MeOH để thu được *tert*-butyl ((S)-1-(3'-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[4,4'-bipyriđin]-2-yl)but-3-en-1-yl) carbamat (815 mg, 89%). MS(ESI) *m/z*: 423,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 5,80 (ddd, J=17,1, 10,1, 8,3 Hz, 1H), 5,74 - 5,66 (m, 1H), 5,54 - 5,48 (m, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 4H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 3,08 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31 - 1,28 (m, 3H).

265D. Điều chế *tert*-butyl N-[(11E,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl((S)-1-(3'-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[4,4'-bipyriđin]-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (400 mg, 0,947mmol) trong DCM mới được để ngỏ và đã được loại khí (500 mL) được bổ sung *p*-TsOH·H_2O (378 mg, 1,988mmol). Dòng N_2 được sục vào trong 10 phút trước khi gia nhiệt dung dịch ở nhiệt độ 40 °C trong môi trường nitơ. Sau 1 h, chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (201 mg, 0,237mmol) được hòa tan trong DCM đã được loại khí (20 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này và việc gia nhiệt được tiếp tục ở 40 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dập tắt phản ứng bằng dung dịch K_2HPO_3 1,5M (30 mL), tiếp đó là tách pha hữu cơ và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký pha ngược và nồng độ của sản phẩm phân đoạn. Cặn được hòa tan trong MeOH, được trung hoà bằng cách cho đi qua các hộp nhựa $NaHCO_3$ (2x) và cô phần dịch lọc để thu được *tert*-butyl N-[(11E,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (24,6 mg, hiệu suất 6,59%) dưới dạng màng màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 395 $(M+H)^+$.

265E. Điều chế *tert*-butyl N-[(14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat

PtO_2 (0,018 g, 0,079mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl N-[(11E,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-

1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,031 g, 0,079mmol) trong EtOH (3 mL) và được cho qua môi trường H_2 (55 psi) trong thời gian 3 h. Chất xúc tác được lọc ra qua nút XELIT® và phần dịch lọc được cô để thu được *tert*-butyl N-[(14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat dưới dạng màng màu nâu (hiệu suất định lượng). MS(ESI) *m/z*: 397 $(M+H)^+$.

265F. Điều chế (14S)-14-amino-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

TFA (0,18 mL, 2,35mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl N-[(14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (31 mg, 0,078mmol). Sau 6 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được để trong chân không qua đêm. Cặn được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua hộp nhựa $NaHCO_3$, và được cô để thu được (14S)-14-amino-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on dưới dạng màng màu nâu. Chất này được sử dụng tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS(ESI) *m/z*: 297,3 $(M+H)^+$.

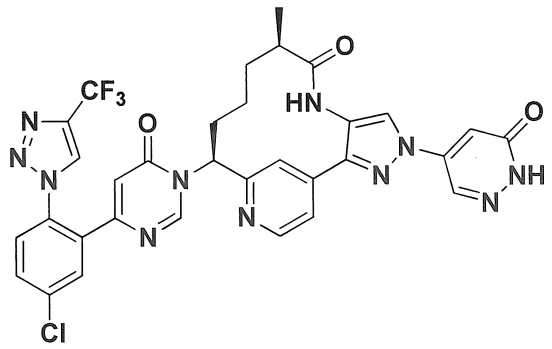
265G. Điều chế (14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ontrifloraxetat

(14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on, trifloaxetat được điều chế (10,4 mg, 16,5%) theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (14S)-14-amino-10-metyl-5,8,16-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on và 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15. Hợp chất này tồn tại dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang rõ ràng theo dữ liệu NMR. MS(ESI) *m/z*: 621,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,88 - 8,81 (m, 4H), 8,75 - 8,69 (m, 3H), 8,07 (br. s., 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,96 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 2H), 7,59 (dd, J=5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,49 - 6,45 (m, 2H), 6,09 (dd, J=12,4, 4,7 Hz, 1H), 5,94

- 5,83 (m, 2H), 4,61 (dd, J=15,2, 9,7 Hz, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,03 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 2H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 5,22 phút, độ tinh khiết = 98%.

Ví dụ 267

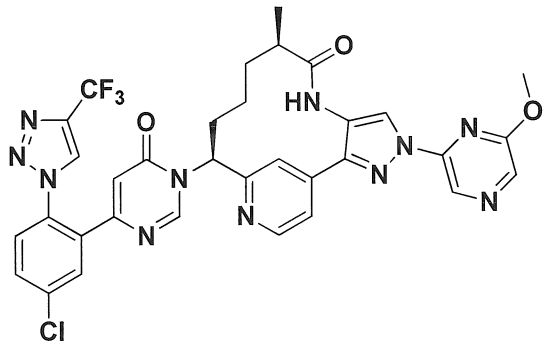
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-4-(6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-4-(6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,8 mg, hiệu suất 10%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođopyriđazin-3(2H)-on (7,28 mg, 0,033mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20,0 mg, 0,033mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 196. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,63 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,00 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,00 (br. s., 1H), 2,78 (br. s., 1H), 2,24 (d, *J*=16,2 Hz, 2H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,55 (br. s., 1H), 1,40 (br. s., 1H), 0,92 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,48 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 704,0 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,735 phút, độ tinh khiết = 98,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,21 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 9 nM.

Ví dụ 268

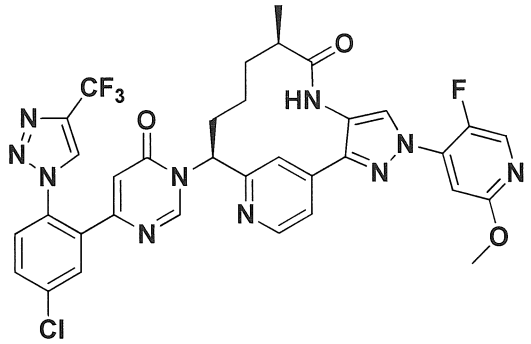
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyrazin-2-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyrazin-2-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (10,9 mg, hiệu suất 16%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 2-iođo-6-metoxypyrazin (19,35 mg, 0,082mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (50,0 mg, 0,082mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 196. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,54 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,21 - 6,93 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,00 (br. s., 1H), 4,01 (s, 3H), 2,75 (br. s., 1H), 2,31 - 2,14 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,53 (br. s., 1H), 1,37 (br. s., 1H), 0,90 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,52 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 718,0 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 2,06 phút, độ tinh khiết = 100,0%; Ki Yếu tố XIa = 9 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 260 nM.

Ví dụ 269

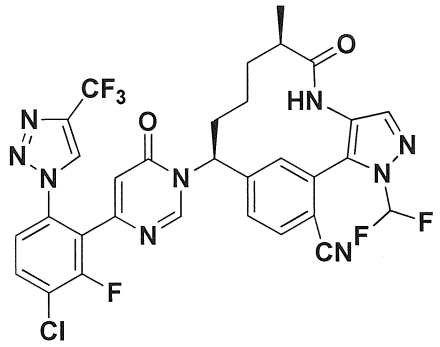
Điều chế (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



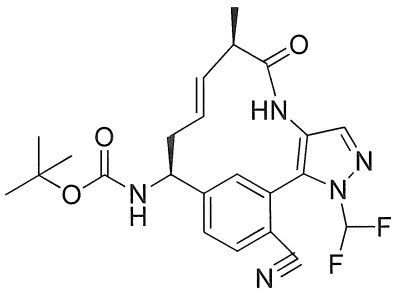
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (6,6 mg, 19%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-flo-4-iođo-2-metoxypyriđin (21 mg, 0,082mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,025 g, 0,041mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 196. MS(ESI) *m/z*: 735,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,64 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,79 (br. s., 1H), 2,27 (d, *J*=17,7 Hz, 2H), 1,84 (br. s., 1H), 1,57 (br. s., 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,68 - 0,41 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 2,09 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 7,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 280 nM.

Ví dụ 270

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril

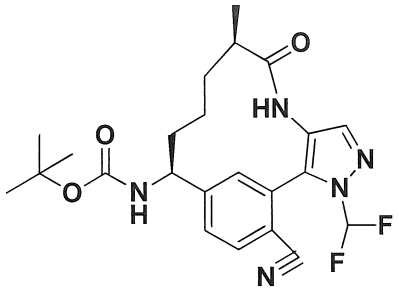


270A. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9R,10E,13S)-17-xyano-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamat



tert-Butyl *N*-[(9R,10E,13S)-17-xyano-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (0,02 g, 45%), dưới dạng màng sẫm màu, được điều chế theo cùng cách như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 35D, bằng cách thay 2-brom-4-formylbenzonitril cho 3-brombenzalđehyt. LCMS(ESI) *m/z*: 458,6 $(M+H)^+$.

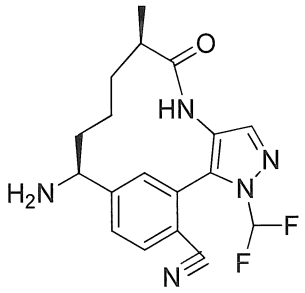
270B. Điều chế *tert*-butyl *N*-[(9R,13S)-17-xyano-3-(điflometyl) -9 - metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat



tert-Butyl *N*-[(9R,10E,13S)-17-xyano-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl]carbamat (20 mg, 0,044mmol) trong EtOH (10 ml) được bổ sung PtO_2 (0,005 g, 0,022mmol) và hỗn hợp phản ứng này được hyđro hóa ở áp suất 55 psi trong thời gian 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút XELIT® và phần dịch lọc được cô. Sản phẩm này được bổ sung DCM (2 ml), TEA (6,09 µl, 0,044mmol) và Dess-Martin periođinan (74,2 mg, 0,175mmol). Sau 1 h ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$, và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô để thu được *tert*-butyl *N*-[(9R,13S)-17-xyano-3-(điflometyl) -9- metyl-8-oxo-3,4,7-

triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (20 mg 100%). MS(ESI) *m/z*: 460,5 $(M+H)^+$.

270C. Điều chế (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril



tert-butyl *N*-[(9R,13S)-17-xyano-3-(điflometyl)-9- metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]carbamat (20 mg, 0,044mmol) được bổ sung đioxan (1 ml), tiếp đó là 1ml dung dịch HCl 4N trong đioxan. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH và được lọc qua hộp bazơ. Cô phần dịch lọc, thu được (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril (12 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 360,4 $(M+H)^+$.

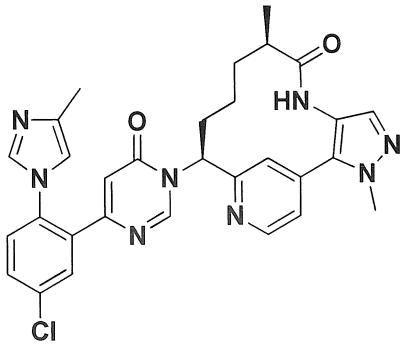
270D. Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril

(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril (2,2 mg, 9,6%) được điều chế theo cách tương tự như đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-8-oxo-3,4,7-triazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitril. MS(ESI) *m/z*: 683,9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,62 (d, *J*=12,9 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,22 (br. s., 1H), 2,00 (d, *J*=16,2 Hz, 1H), 1,64 (d, *J*=10,2 Hz, 2H), 1,44 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 1,06 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,62 (br. s., 1H).

HPLC phân tích (Phương pháp C) RT = 1,93 phút, độ tinh khiết = 100% dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang; Ki Yếu tố XIa = 0,35 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 84 nM.

Ví dụ 271

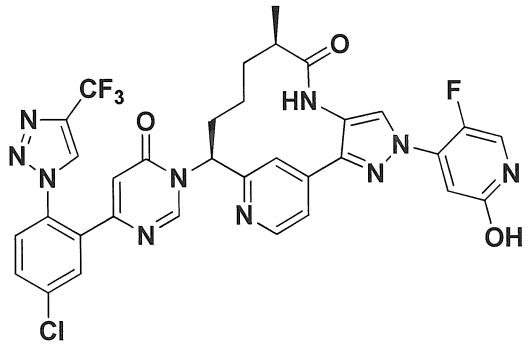
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (11,7 mg, hiệu suất 45%) là sản phẩm chính được tách ta từ việc điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(5-metyl-1H-imiđazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat, Ví dụ 257. MS(ESI) *m/z*: 569,20 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 9,14 (br. s., 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,90 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 4H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,53 - 0,38 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,14 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 90 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,600 nM.

Ví dụ 272

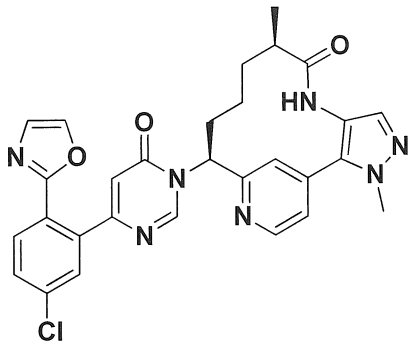
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-hyđroxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 269, (0,02 g, 0,027mmol) được hòa tan trong THF (2 mL) và dung dịch HCl đậm đặc (500 µl, 6,00mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70 °C trong thời gian 16 h. Sau thời gian này, các dung môi được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(5-flo-2-hyđroxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (5,3 mg, 26%). MS(ESI) *m/z*: 721,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,98 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,63 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 6,96 (br. s., 1H), 6,51 (s, 1H), 6,14 - 5,94 (m, 1H), 2,79 (br. s., 1H), 2,27 (d, *J*=17,1 Hz, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,64 - 0,42 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,68 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,73 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 130 nM.

Ví dụ 274

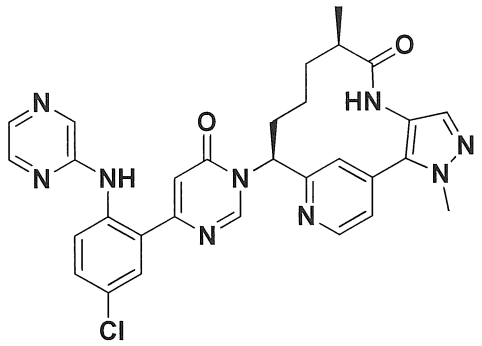
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Dung dịch đioxan được loại khí (1 ml) chứa (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,033mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 211, được bổ sung 2-(tributylstannyl)oxazol (11,65 mg, 0,033mmol), tiếp đó là bổ sung $Pd(Ph_3P)_4$ (3,76 mg, 3,25 µmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90 °C trong 2 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,38 mg, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 556,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,05 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,77 - 0,62 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,13 phút, độ tinh khiết 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 100 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,500 nM.

Ví dụ 275

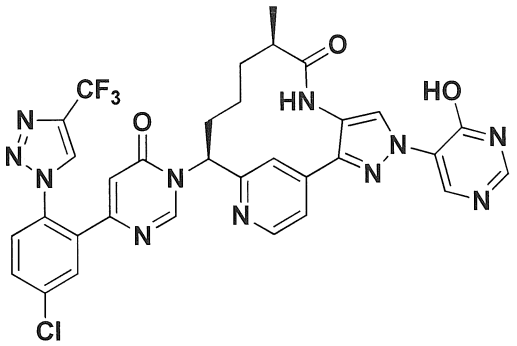
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrazin-2-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Lọ vi sóng được đậy kín chứa (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua (0,01 g, 0,017mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 313, 2-brompyrazin (5,51 mg, 0,035mmol) và EtOH (1 ml) được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 30 phút, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô. Cặn được bổ sung vào Cs_2CO_3 (0,030 g, 0,093mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,05 mg, 4,66 µmol), Xantphos (5,39 mg, 9,31 µmol), và 2-brompyrazin (5,51 mg, 0,035mmol), tiếp đó là đioxan (0,931 ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng Ar trong 10 phút. Lọ này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrazin-2-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,95 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 582,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 2H), 8,08 (dd, *J*=2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (dd, *J*=8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,06 phút, độ tinh khiết 94,0%; Ki Yếu tố XIa = 560 nM.

Ví dụ 276

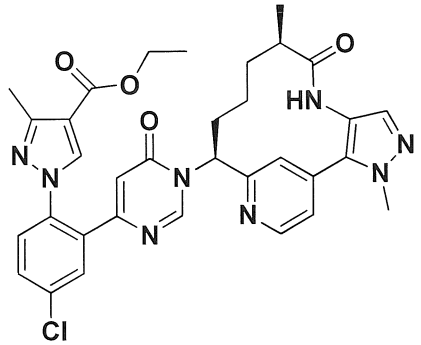
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(4-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(4-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 296, để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(4-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3,82 mg, 4,44 μmol, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,13 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,87 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 2H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,76 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 1,59 (br. s., 1H), 1,29 (s, 1H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,91 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 704,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,04 phút, độ tinh khiết = >95,0%; Ki Yếu tố XIa = 2,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 70 nM.

Ví dụ 277

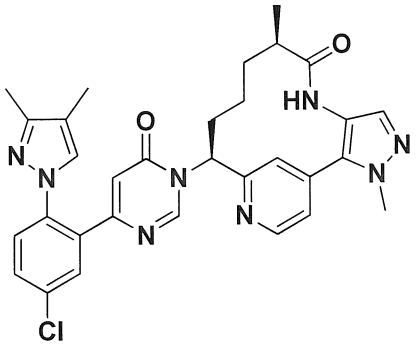
Điều chế etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat



Huyền phù chứa etyl 3-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat (3,51 mg, 0,023mmol), K_3PO_4 (9,79 mg, 0,046mmol) và (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (14 mg, 0,023mmol) trong đioxan (0,24 mL) được bổ sung (1R,2R)-N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (1,619 mg, 0,011mmol). Hỗn hợp này được sục Ar, CuI (0,434 mg, 2,277 µmol) được bổ sung vào, và Lọ này được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C và được khuấy qua đêm. Dung dịch này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat trifloaxetat (3,21 mg, hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 641,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,02 - 5,95 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,34 - 1,26 (m, 3H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) : RT =7,46 phút, độ tinh khiết 94%; Ki Yếu tố XIa = 170 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,700 nM.

Ví dụ 278

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3,4-đimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

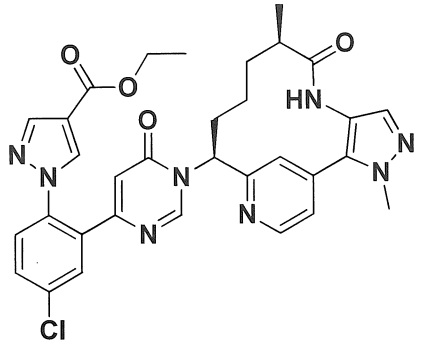


(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3,4-đimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,85mg, hiệu suất 5%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 277, bằng cách thay etyl 3-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat bằng 3,4-đimetyl-1H-pyrazol (2,189 mg, 0,023mmol). MS(ESI) *m/z*: 583,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,02 - 5,94 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,71 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,68 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) : RT = 6,78 phút, độ tinh khiết 92%; Ki Yếu tố XIa = 540 nM.

Ví dụ 279

Điều chế etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat

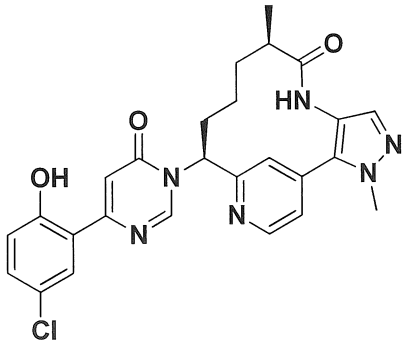


Etyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat trifloaxetat (9,9 mg, hiệu suất 56%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 277, bằng cách thay etyl 3-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat bằng etyl 1H-pyrazol-4-cacboxylat (3,19 mg, 0,023mmol). MS(ESI) *m/z*: 627,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d_4) δ 8,86 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,28 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,3 Hz, 1H), 2,30 (tt, *J*=12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (ddd, *J*=15,0, 9,8, 5,5 Hz, 1H), 1,32 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz,

3H), 0,69 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A) : RT = 7,06 phút, 99% độ tinh khiết; Ki Yếu tố XIa = 2,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 960 nM.

Ví dụ 280

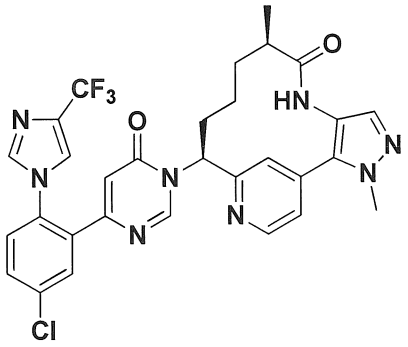
Điều chế (9R,13S)-13-[4-(5-clo-2-hyđroxyphenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



Hỗn hợp chứa 1H-imiđazol (2,21 mg, 0,033mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,73 mg, 3,25 µmol) và CuI (0,012 g, 0,065mmol) trong DMF (1,63 ml) được sục Ar (3x), và sau đó (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,02 g, 0,033mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 211, được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 140 °C. Sau 5 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-hyđroxyphenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (1,76 mg, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 505,6 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J*=12,9, 4,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,35 (tt, *J*=12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,76 - 0,61 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,47 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 57 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 180 nM.

Ví dụ 281

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imiđazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

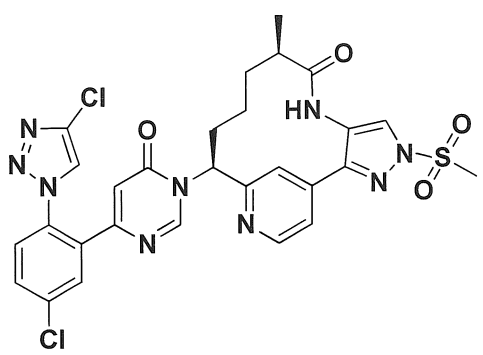


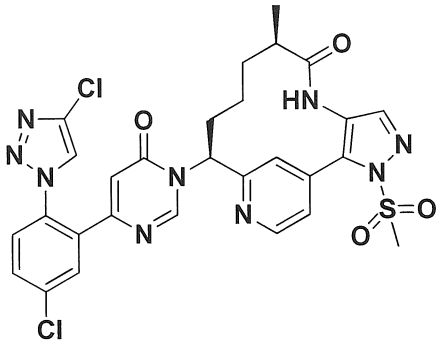
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-imiđazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4 mg, hiệu suất 15%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 231, bằng cách thay 1H-imiđazol bằng 4-(triflometyl)-1H-imiđazol (0,018 g, 0,130mmol). MS(ESI) *m/z*: 623,25 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (dt, *J*=6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,58 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 73 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,700 nM.

Ví dụ 282

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-metansulfonyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, và

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metansulfonyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



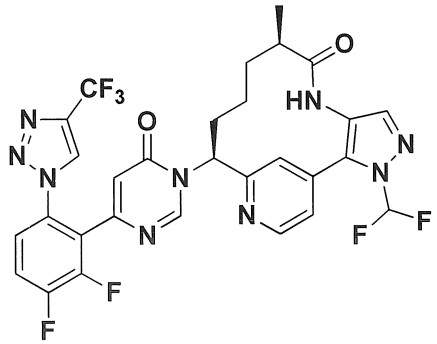


Dung dịch màu hồng nhạt trong suốt đã được làm lạnh (0 °C) chứa (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,010 g, 0,014mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 101, và pyriđin (0,012 ml, 0,145mmol) được bổ sung dung dịch MsCl (1,1 µl, 0,014mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0 °C và phản ứng tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,020 ml, 0,145mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là MsCl (1,1 µl, 0,014mmol). Sau 3 h, TEA bổ sung (0,020 ml, 0,145mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung MsCl (5,5 µL, 0,070mmol). Sau 1 h, phản ứng được dừng lại, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch K_2HPO_4 1,5M, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được cặn màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được sau khi cô và làm khô ở nhiệt độ thấp hỗn hợp 1:1 của (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-metansulfonyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat và (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-metansulfonyl-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16 -pentaen-8-on trifloaxetat (0,0020 g, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 654,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,2 Hz, 2H), 8,34 - 8,32 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 4H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 3H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,38 - 6,36 (m, 2H), 6,13 - 6,06 (m, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 3H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 3H), 1,04 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,80 - 0,61 (m, 2H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,98 và

8,11 phút, độ tinh khiết = 96,9%; Ki Yếu tố XIa = 1,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 290 nM.

Ví dụ 283

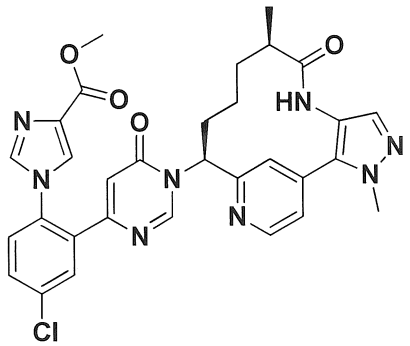
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{2,3-điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(4-{2,3-Điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (12 mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-{2,3-điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,007 g, 0,02mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,07 g, 0,02mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 662,1$(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 - 9,30 (m, 1H), 9,15 - 9,11 (m, 1H), 8,74 - 8,71 (m, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 1H), 5,88 - 5,73 (m, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,46 - 1,16 (m, 2H), 0,84 - 0,70 (d, 3H), 0,37 - 0,17 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B) RT = 1,73 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 570 nM.

Ví dụ 284

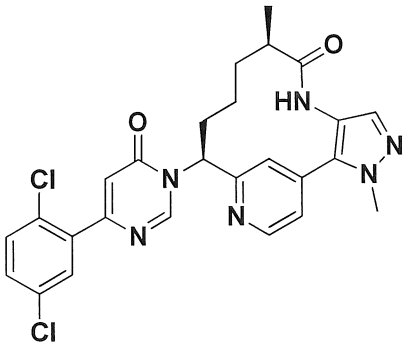
Điều chế metyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylat



Metyl 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylat trifloaxetat (10 mg, hiệu suất 24%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 231, bằng cách thay 1H-imiđazol bằng 1H-imiđazol-4-cacboxylat hyđroclorua (0,025 g, 0,195mmol). MS(ESI) *m/z*: 613,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,4, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,67 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,10 phút, độ tinh khiết 99,9%; Ki Yếu tố XIa = 16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,800 nM.

Ví dụ 285

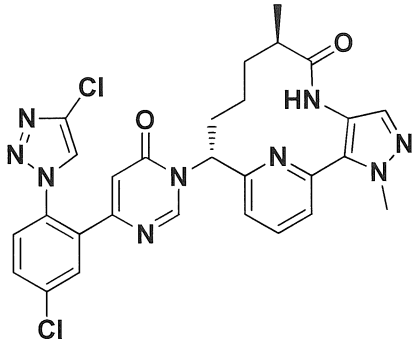
Điều chế (9R,13S)-13-[4-(2,5-điclophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



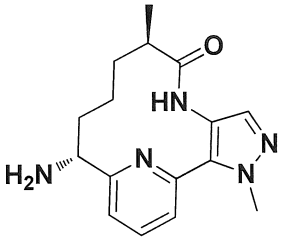
(9*R*,13*S*)-13-[4-(2,5-Điclophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4,3 mg, hiệu suất 13%) là sản phẩm phụ được tách ta từ việc điều chế metyl 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylat, Ví dụ 284. MS(ESI) *m/z*: 523,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 6,77 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J*=12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,38 (tt, *J*=12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,29 phút, độ tinh khiết 98,6%; Ki Yếu tố XIa = 50 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 770 nM.

Ví dụ 286

Điều chế (9R,13R)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat



286A. Điều chế (9*R*,13*R*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*R*)-13-Amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (15 mg, hiệu suất 100%) được điều chế theo phương

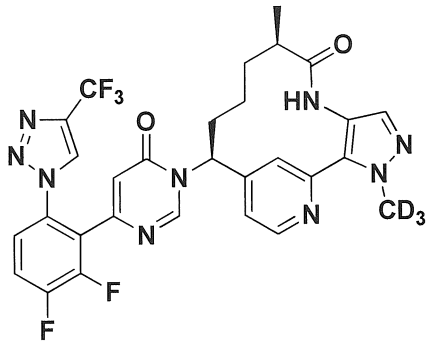
pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 28, bằng cách thay (S)-2-metyl-N-[(1S)-1-[6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]propan-2-sulfinamit (Chất đồng phân không đối quang B) bằng (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-[6-(1-metyl-4-nitro- 1H-pyrazol-5-yl)pyriđin-2-yl]but-3-en-1-yl]propan-2-sulfinamit (Chất đồng phân không đối quang A). MS(ESI) *m/z*: 300,5 $(M+H)^+$.

286B. Điều chế (9R,13R)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9*R*,13*R*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (7,2 mg, hiệu suất 19%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (15,4 mg, 0,050mmol) và (9*R*,13*R*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, (15 mg, 0,050mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 286A. MS(ESI) *m/z*: 590,25 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,94 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (dd, *J*=12,4, 2,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,74 (dt, *J*=11,4, 5,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 3H), 1,05 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,98 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B): RT 1,64 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 1,800 nM.

Ví dụ 287

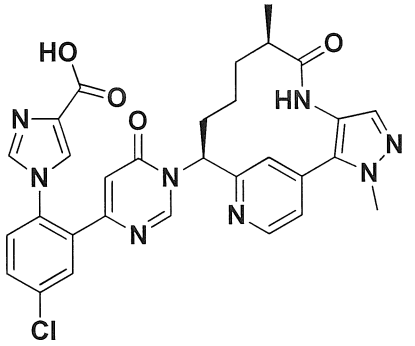
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{2,3-điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(4-{2,3-Điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (3 mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn được điều chế bằng cách liên hợp 6-{2,3-điflo-6-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol (0,005 g, 0,015mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metyl-9-metyl-3,4,7,17-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,004 g, 0,015mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU như được mô tả trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 629,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 - 9,26 (m, 1H), 9,23 - 9,17 (m, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 5,65 - 5,48 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 1,15 - 1,06 (d, 3H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B) RT = 1,55 phút, độ tinh khiết = 94%; Ki Yếu tố XIa = 4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 520 nM.

Ví dụ 288

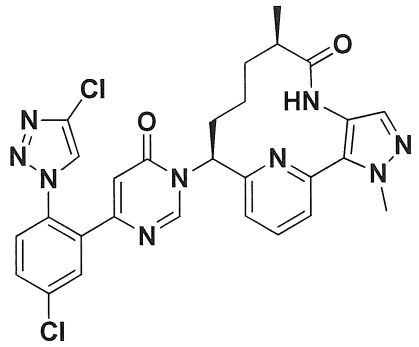
Điều chế axit 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylic



Dung dịch chứa metyl 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylat (0,008 g, 9,51 μmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 284, trong MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,057 ml, 0,057mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h, phản ứng được dập tắt bằng vài giọt TFA. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được trifloaxetat của axit 1-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-imiđazol-4-cacboxylic (4,8 mg, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 599,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 2H), 8,11 (br. s., 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 5,13 phút, độ tinh khiết 99,5%; Ki Yếu tố XIa = 3,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 450 nM.

Ví dụ 289

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

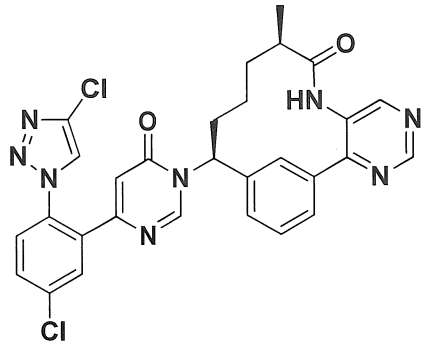


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (1,8 mg, hiệu suất 5%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (15,4 mg, 0,050mmol) và

(9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,18-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, 15 mg, 0,050mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 28. MS(ESI) *m/z*: 590,25 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,75 (dd, *J*=8,1, 6,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,97 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,09 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp B): RT 1,59 phút, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 2,3 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 380 nM.

Ví dụ 290

Điều chế (10R,14S)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

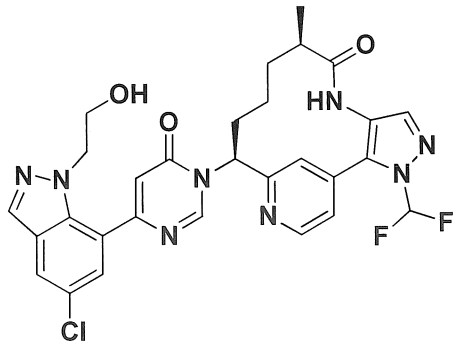


(10R,14S)-14-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-10-metyl-3,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on trifloaxetat (0,004 g, 28%) được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 206 bằng cách sử dụng (10R,14S)-14-amino-10-metyl-3,5,8-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38, và 4-brompyrimiđin-5-amin in được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 38B. MS(ESI) *m/z*: 587,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J*=13,0, 3,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H),

2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,15 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,12 phút, độ tinh khiết > 99%; Ki Yếu tố XIa = 2,4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 150 nM.

Ví dụ 292

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



292A và 292B. Điều chế 7-brom-5-clo-1-(2-metoxyetyl)-1H-inđazol, và 7-brom-5-clo-2-(2-metoxyetyl)-2H-inđazol

Huyền phù chứa 7-brom-5-clo-1H-inđazol (2,0 g, 8,64mmol) và K_2CO_3 (5,97 g, 43,2mmol) trong DMSO (9,97 mL) được bổ sung 1-brom-2-metoxyetan (0,812 mL, 8,64mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường Ar. Sau 14 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Hỗn hợp thô chứa các chất đồng phân vùng (1:1) được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 7-brom-5-clo-1-(2-metoxyetyl)-1H-inđazol dưới dạng chất đồng phân rửa giải sớm (phân cực ít hơn) (0,766 g, 30%) và 7-brom-5-clo-2-(2-metoxyetyl)-2H-inđazol dưới dạng chất đồng phân rửa giải muộn (phân cực nhiều hơn) (1,18 g, 47%).

292A. MS(ESI) *m/z*: 290 $(M+H)^+$ và 292 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,66 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J=1,9 Hz, 1H), 4,98 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,85 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H).

292B. MS(ESI) *m/z*: 290 $(M+H)^+$ và 292 $(M+2+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 8,08 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,59 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).

292C. Điều chế 5-clo-1-(2-metoxyetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol

Dung dịch đã khuấy chứa 7-brom-5-clo-1-(2-metoxyetyl)-1H-inđazol (0,766 g, 2,65mmol) trong đioxan (13,23 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,773 g, 3,04mmol) và KOAc (1,194 g, 12,17mmol) và hệ này được sục Ar (3x). $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ phức chất (0,173 g, 0,212mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được sục Ar, và được gia nhiệt đến 90 °C.

Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. MS(ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$.

292D. Điều chế 5-clo-1-(2-metoxyetyl)-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđazol

4-clo-6-metoxypyrimiđin (0,574 g, 3,97mmol), 5-clo-1-(2-metoxyetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol (0,891 g, 2,65mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (2,65 mL, 5,29mmol) được bổ sung vào DME (17,65 mL)/EtOH (2,206 mL) và được sục Ar trong thời gian vài phút. Sản phẩm cộng $Pd(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,216 g, 0,265mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C. Sau 14 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước , được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được dầu màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 5-clo-1-(2-metoxyetyl)-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđazol (0,777g, hiệu suất 92%) dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 319 $(M+H)^+$.

292E. Điều chế 6-(5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol trifloaxetat

Huyền phù chứa 5-clo-1-(2-metoxyetyl)-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđazol (0,300 g, 0,941mmol) trong ACN (3,14 mL) được bổ sung TMSI (1 mL, 7,35mmol) ở

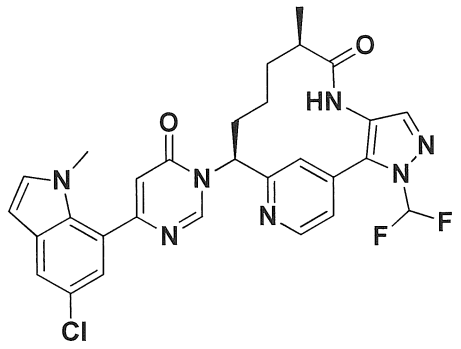
nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch màu vàng trong suốt này được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 4 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm cột, 10-phút građien; Dung môi A: 30% MeOH - 70% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA) để thu được 6-(5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol trifloaxetat (0,127 g, hiệu suất 33,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 291 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=0,9 Hz, 1H), 4,45 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J=5,9 Hz, 2H).

292F. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (6,6 mg, 29%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-1-(2-hyđroxyetyl)-1H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol trifloaxetat và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 609 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,93 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 0,83 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,38 - 0,28 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,16 phút, độ tinh khiết = >95%; Ki Yếu tố XIa = 180 nM.

Ví dụ 293

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



293A. Điều chế 5-clo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđol

Dung dịch chứa 7-brom-5-clo-1H-inđol (0,470 g, 2,039mmol) trong đioxan (10,20 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,595 g, 2,345mmol) và KOAc (0,921 g, 9,38mmol), và hệ này được sục Ar (3x). Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2phức chất (0,133 g, 0,163mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này lại được sục Ar, và được gia nhiệt đến 90 °C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (3x), các chất hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô và nguyên liệu thô được sử dụng tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 278 $(M+H)^+$.

293B. Điều chế 5-clo-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđol

4-clo-6-metoxypyrimiđin (0,391 g, 2,70mmol), 5-clo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđol (0,500 g, 1,801mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (1,801 ml, 3,60mmol) được bổ sung vào DME (14,41 mL)/EtOH (1,801 mL) và được sục Ar trong thời gian vài phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,147 g, 0,180mmol) được bổ sung vào và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng hexan và EtOAc làm chất rửa giải để thu được 5-clo-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđol (0,339 g, hiệu suất 72,5%) dưới dạng chất rắn màu hổ phách. MS(ESI) *m/z*: 260 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,21 (br. s., 1H), 11,36 - 11,06 (m, 1H), 8,91 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J=3,1, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H).

293C. Điều chế 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

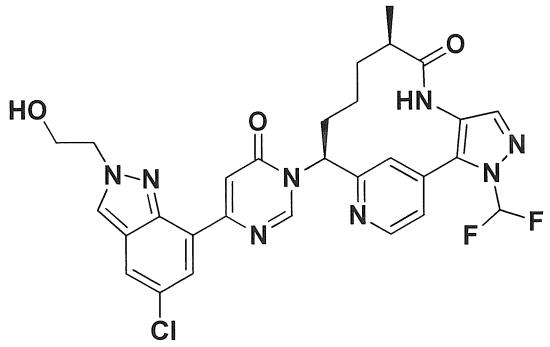
MeI (0,212 ml, 3,39mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 5-clo-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđol (0,339 g, 1,305mmol) và K_2CO_3 (0,902 g, 6,53mmol) trong DMSO (5,22 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa loãng NH_4Cl dung dịch và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa loãng $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ dung dịch, $NaHCO_3$, nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Cặn được hòa tan trong AcOH (5 mL) và được xử lý bằng dung dịch nước HBr 45% (1,73 mL, 14,36mmol) và được gia nhiệt đến 85°C. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô đến khô và chất này được sử dụng tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 260 $(M+H)^+$.

293D. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(5-clo-1-metyl-1H-inđol-7-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (4 mg, 18%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-1-metyl-1H-inđol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 578 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,46 (d, J=3,1 Hz, 1H), 5,94 - 5,90 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 0,82 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,37 - 0,29 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,19 phút, độ tinh khiết = >95%; Ki Yếu tố XIa = 390 nM.

Ví dụ 294

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



294A. Điều chế 5-clo-2-(2-metoxyetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-2H-inđazol

5-clo-2-(2-metoxyetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-2H-inđazol được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 292C bằng cách thay 7-brom-5-clo-1-(2-metoxyetyl)-1H-inđazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 292B with 7-brom-5-clo-2-(2-metoxyetyl)-2H-inđazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 292C. MS(ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$.

294B. Điều chế 5-clo-2-(2-metoxyetyl)-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-2H-inđazol

5-clo-2-(2-metoxyetyl)-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-2H-inđazol (300 mg, 26%) được điều chế theo cách tương tự như đã được mô tả trong Ví dụ 292D bằng cách sử dụng 5-clo-2-(2-metoxyetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-2H-inđazol. MS(ESI) *m/z*: 319 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,39 (t, J=1,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 (t, J=5,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 - 3,88 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

294C. Điều chế 6-(5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol

6-(5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol, (50 mg, 18%) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 292E bằng cách sử dụng 5-clo-2-(2-metoxyetyl)-7-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-2H-inđazol. MS(ESI) *m/z*: 291 $(M+H)^+$ và 293 $(M+2+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d,

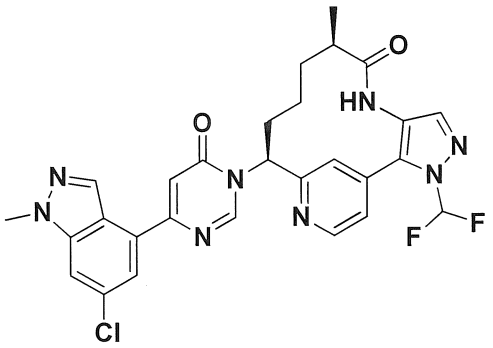
J=2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J=5,2 Hz, 2H), 4,14 - 4,09 (m, 2H).

294D. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế (2 mg, 8,8%) theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(5-clo-2-(2-hyđroxyetyl)-2H-inđazol-7-yl)pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 609 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,92 - 5,89 (m, 1H), 4,48 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,82 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 1H), 0,83 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,38 - 0,30 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,86 phút, độ tinh khiết = >95%; Ki Yếu tố XIa = 6,100 nM.

Ví dụ 295

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



295A. Điều chế 6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol

6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol được điều chế theo cách tương tự như đã được mô tả trong Ví dụ 293A bằng cách thay 7-brom-5-clo-1H-inđol bằng 4-brom-6-clo-1H-inđazol. MS(ESI) *m/z*: 197 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

295B. Điều chế 6-clo-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđazol

6-clo-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđazol (183 mg, 33%) được điều chế theo cách tương tự như đã được mô tả trong Ví dụ 293B bằng cách sử dụng 6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-inđazol. MS(ESI) *m/z*: 261 $(M+H)^+$.

295C. Điều chế 6-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol

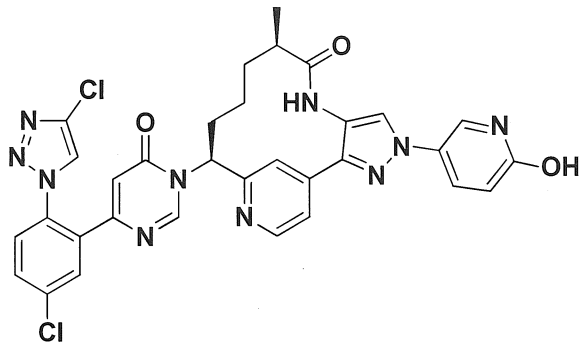
MeI (0,12 mL, 1,825mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 6-clo-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-1H-inđazol (0,183 g, 0,702mmol) và K_2CO_3 (0,485 g, 3,51mmol) trong DMSO (2,81 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa loãng dung dịch nước NH_4Cl và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng loãng $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ dung dịch, $NaHCO_3$, nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng (2:1) này được sử dụng tiếp trong phản ứng tiếp theo. Cặn được hòa tan trong AcOH (3 mL), được xử lý bằng dung dịch nước HBr 45% (0,932 ml, 7,72mmol), và được gia nhiệt đến 85 °C. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, và hỗn hợp phản ứng thô này được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (cột PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100mm, 10-phút građien; Dung môi A: 30% ACN - 70% H_2O - 0,1% TFA; Dung môi B: 80% ACN - 20% H_2O - 0,1% TFA) để thu được chất đồng phân mong muốn, 6-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl) pyrimiđin-4-ol (0,127 g, 69,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng và chất đồng phân không mong muốn, 6-(6-clo-2-metyl-2H-inđazol-4-yl)pyrimiđin-4-ol (0,051 g, 27,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Chất đồng phân không mong muốn có nhóm metyl ở trường thấp hơn so với chất đồng phân mong muốn. MS(ESI) *m/z*: 261 $(M+H)^+$. ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) d 12,69 (br. s., 1H), 8,51 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 6,99 (d, J=0,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

295D. Điều chế (9R,13S)-13-[4-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-[4-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế (1,5 mg, 6,9%) theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng 6-(6-clo-1-metyl-1H-inđazol-4-yl) pyrimiđin-4-ol và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30. MS(ESI) *m/z*: 579 $(M+H)^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,40 phút, độ tinh khiết = >95%; Ki Yếu tố XIa = 7,400 nM.

Ví dụ 296

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-hyđroxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

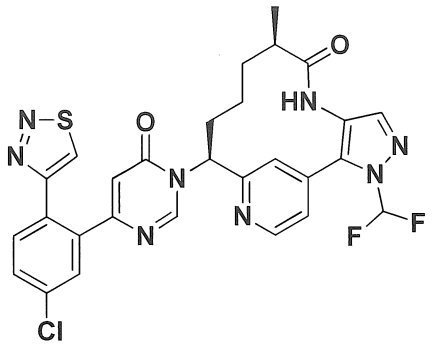


(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 233, được hòa tan trong THF (1 mL) và HCl (0,5 mL). Dung dịch này được gia nhiệt đến 70 °C trong thời gian 8 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(6-hyđroxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (2,2 mg, 21%). MS(ESI) *m/z*: 669,3 $(M+H)^+$.

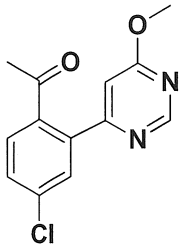
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 - 9,54 (m, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,03 - 5,90 (m, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,65 - 0,49 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,41 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 1 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 43 nM.

Ví dụ 297

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



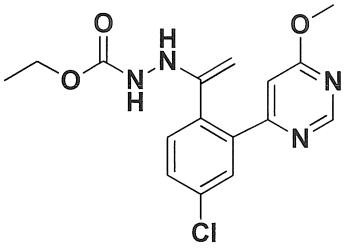
297A. Điều chế 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]ethan-1-on



Dung dịch chứa 4-(2-brom-5-clophenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,173 g, 0,578mmol), CeF (0,351 g, 2,310mmol) trong $ClCH_2CH_2Cl$ (3 mL) được sục Ar, và $Pd(PPh_3)_4$ (0,033 g, 0,029mmol) và 1-(trimetylsilyl)etanon (0,165 mL, 1,155mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar, được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 75 °C trong 2 ngày, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hexan (1 ml) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm XELIT®, được rửa bằng 10 ml EtOAc, phần dịch lọc được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường, thu được

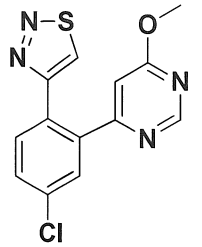
1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl] ethan-1-on (0,057 g, hiệu suất 38%). MS(ESI) *m/z*: 263,08 $(M+H)^+$.

297B. Điều chế N'-{1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]etenyl} etoxycarbohydrazit



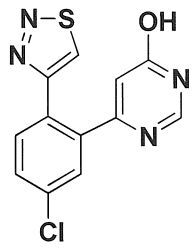
Dung dịch chứa 1-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)etanon (0,057 g, 0,217mmol) và etyl hyđrazincacboxylat (0,022 g, 0,217mmol) trong EtOH (3 mL) được bổ sung 2 giọt dung dịch nước HCl đậm đặc. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 75 °C trong 2 h. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được chất rắn thô N'-{1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]etenyl}etoxycarbohydrazit. MS(ESI) *m/z*: 349,4 $(M+H)^+$.

297C. Điều chế 4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-metoxypyrimiđin



N'-{1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]etenyl} etoxycarbohydrazit (0,076 g, 0,217mmol) trong lọ được bổ sung $SOCl_2$ (0,32 ml, 4,34mmol), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong 1 h. Sau thời gian này, dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung MeOH, và dung dịch này được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để tạo ra 4-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1,2,3-thiađiazol (0,017 g, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI) *m/z*: 305,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

297D. Điều chế 6-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol



4-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1,2,3-thiađiazol (0,059 g, 0,194mmol) trong AcOH (2 ml) được bổ sung dung dịch nước HBr 48% (1,1 ml, 9,68mmol), và dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C trong 1 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 6-(5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl) phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,053 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS(ESI) *m/z*: 291,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J*=0,7 Hz, 1H).

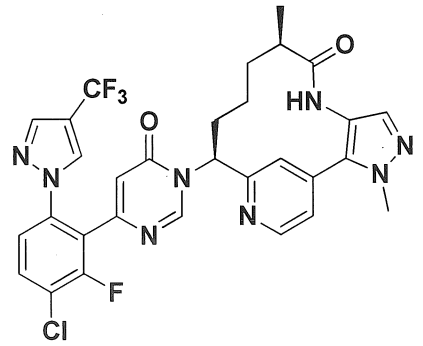
297E. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,006 g, 7,7%) được điều chế theo phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 30, và 6-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]pyrimiđin-4-ol, MS(ESI) *m/z*: 609,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD δ 8,93 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 6H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,8, 4,8 Hz, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,63 (br. s., 1H). HPLC

phân tích (Phương pháp A): RT = 8,80 phút, độ tinh khiết > 96%; Ki Yếu tố XIa = 1,6 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 520 nM.

Ví dụ 298

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



298A. Điều chế 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) phenyl)-6-metoxypyrimiđin

4-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (42 mg, hiệu suất 25%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 238C, bằng cách thay 1H-pyrazol-4-carbonitril bằng 4-(triflometyl)-1H-pyrazol (37,3 mg, 0,274mmol). MS(ESI) *m/z*: 373,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

298B. Điều chế 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) phenyl)pyrimiđin-4-ol

6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (0,017 g, hiệu suất 42,1%) được điều chế theo theo phương pháp giống như được mô tả để điều chế 1-[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 18C, bằng cách thay 1-[4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitril bằng 4-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-metoxypyrimiđin (0,042 g, 0,113mmol). MS(ESI) *m/z*: 359,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, *J*=0,9 Hz, 1H),

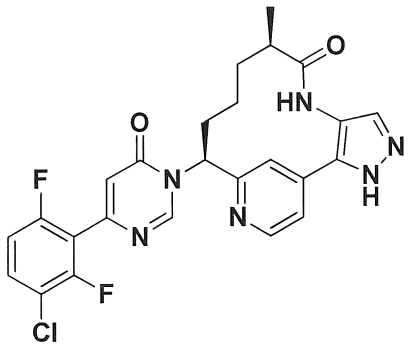
8,09 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,50 (t, *J*=1,1 Hz, 1H).

298C. Điều chế (9R,13S)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9R,13S)-13-(4-{3-clo-2-flo-6-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (13 mg, hiệu suất 37%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 6-(3-clo-2-flo-6-(4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyrimiđin-4-ol (17 mg, 0,047mmol). MS(ESI) *m/z*: 641,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,85 (br. s., 1H), 8,72 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,4, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 (m., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 8,81 phút, độ tinh khiết = 99%; Ki Yếu tố XIa = 3,8 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,200 nM.

Ví dụ 299

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



299A. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

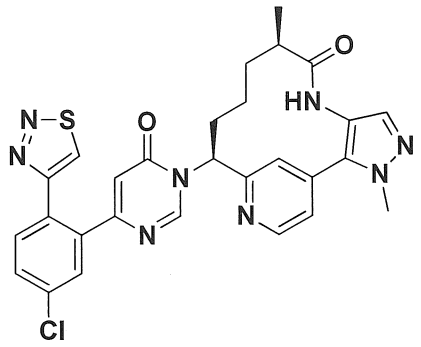
(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (78 mg, hiệu suất 89%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng 6-(3-clo-2,6-điflophenyl)pyrimiđin-4-ol (0,033 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 4, và (9*R*,13*S*)-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,057 g, 0,137mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 19. MS(ESI) *m/z*: 641,6 $[M+H]^+$.

299B. Điều chế (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat

Dung dịch chứa (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (78 mg, 0,122mmol), trong DCM (1,6 mL) được bổ sung TFA (0,4 mL, 5,19mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tinh chế để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (70 mg, 0,112mmol, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (br. s., 1H), 7,92 - 7,71 (m, 3H), 7,48 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 2,73 (br. s., 1H), 2,30 (br. s., 2H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,37 (m, 2H), 0,93 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,64 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 511,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,47 phút, độ tinh khiết = 94,0%; Ki Yếu tố XIa = 970 nM.

Ví dụ 300

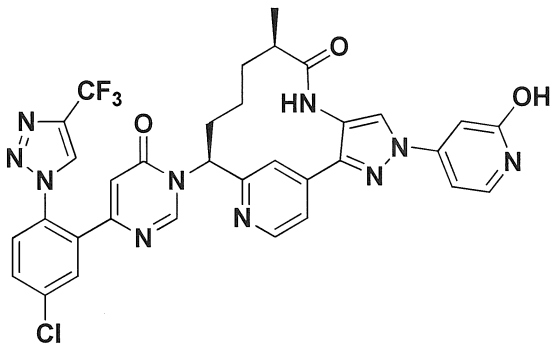
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on.



(9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1,2,3-thiađiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,0072 g, 37,8%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 297 sử dụng (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 32. MS(ESI) *m/z*: 573,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,8, 4,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,76 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,46 phút, độ tinh khiết > 99%; Ki Yếu tố XIa = 1,5 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 280 nM.

Ví dụ 301

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-hyđroxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

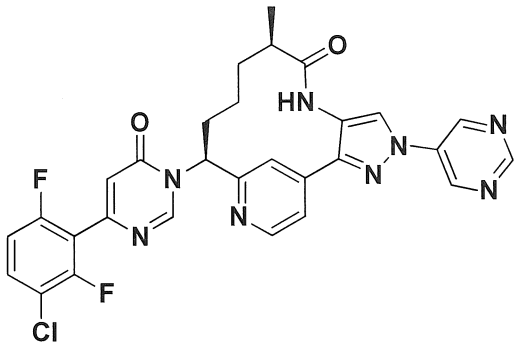


(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-

tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 323, (0,02 g, 0,027mmol) được hòa tan trong THF (2 mL) và HCl (500 µl, 6,00mmol) và được gia nhiệt đến 70 °C trong thời gian 16 h. Các dung môi được cô. *Cặn* được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-hyđroxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on. (1,1 mg, 6%). MS(ESI) *m/z*: 703,0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,33 - 9,18 (m, 1H), 8,84 - 8,69 (m, 2H), 8,59 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,95 - 7,79 (m, 3H), 7,71 - 7,51 (m, 2H), 6,97 - 6,78 (m, 2H), 6,59 - 6,47 (m, 1H), 6,04 (br. s., 1H), 2,80 (br. s., 1H), 2,27 (br. s., 2H), 1,97 - 1,75 (m, 2H), 1,57 (br. s., 1H), 1,42 (br. s., 1H), 0,94 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,53 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,58 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 8 nM.

Ví dụ 302

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

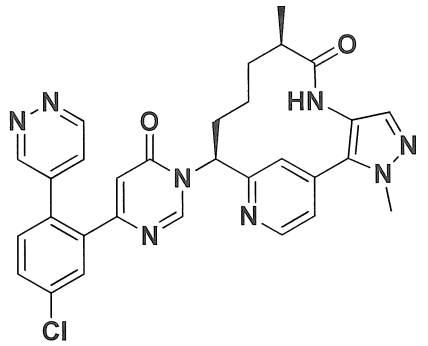


(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-4-(pyrimiđin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (13,7 mg, 0,019mmol, hiệu suất 33%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođopyrimiđin (24 mg, 0,117mmol) và (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clo-2,6-điflophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (30 mg, 0,059mmol), như được mô tả trong Ví dụ 299. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,15 (s, 1H),

8,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (td, *J*=8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,01 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,28 (br. s., 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,54 (br. s., 1H), 1,43 (br. s., 1H), 0,91 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,55 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 589,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,64 phút, độ tinh khiết = 100,0%; Ki Yếu tố XIa = 100 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 530 nM.

Ví dụ 303

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđazin-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

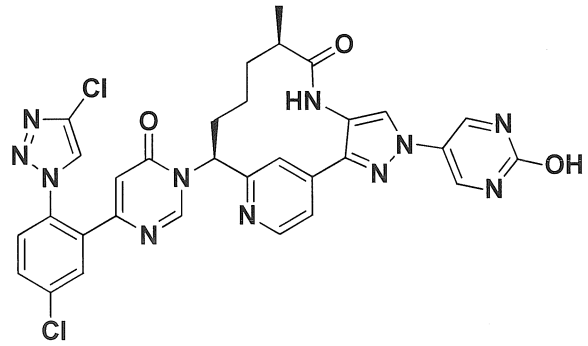


Dung dịch đã được loại khí chứa (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-clo-2-iođophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (20 mg, 0,033mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 211, 4-(tributylstannyl)pyriđazin (18,01 mg, 0,049mmol), CuI (1,24 mg, 6,51 µmol), và CsF (9,88 mg, 0,065mmol) trong ACN (1 ml) được bổ sung $Pd(Ph_3P)_4$ (3,76 mg, 3,25 µmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 45 °C trong 2 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđazin-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (14,9 mg, hiệu suất 67%). MS(ESI) *m/z*: 567,35 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 - 9,19 (m, 2H), 9,09 (br. s., 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,50 - 0,32 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương

pháp C): RT = 1,28 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 110 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 9,300 nM.

Ví dụ 304

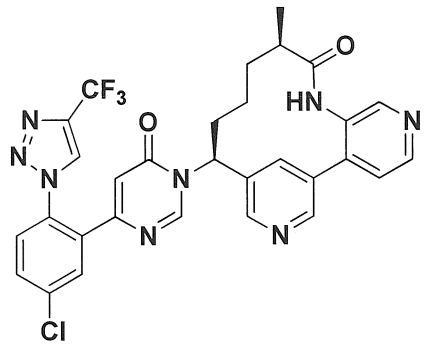
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(2-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(2-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođopyrimiđin-2-ol (9,63 mg, 0,043mmol) để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(2-hyđroxypyrimiđin-5-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,9 mg, 1,032 µmol, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,85 - 8,66 (m, 4H), 8,55 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 2,74 (br. s., 1H), 2,24 (d, *J*=14,6 Hz, 2H), 1,80 (br. s., 1H), 1,51 (br. s., 1H), 1,37 (br. s., 1H), 0,89 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,50 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 670,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,39 phút, độ tinh khiết = 90,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,17 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 14 nM.

Ví dụ 305

Điều chế (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on



305A. Điều chế (S)-*tert*-butyl (1-(5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborinan) (2,9 g, 12,84mmol) và (S)-*tert*-butyl (1-(5-brompyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (3,0 g, 9,17mmol) trong toluen (38,8 mL) được bổ sung vào KOAc (2,70 g, 27,5mmol) và sản phẩm cộng Pd (dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,599 g, 0,733mmol). Hỗn hợp phản ứng này được sục Ar trong 10 phút và, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 12 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và, sau đó được lọc qua XELIT®. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. MS(ESI) *m/z*: 293 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

305B. Điều chế (S)-*tert*-butyl (1-(3'-amino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

(S)-*tert*-Butyl (1-(5-(5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)pyriđin-3-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,5 g, 4,16mmol), 4-brompyriđin-3-amin (0,72 g, 4,16mmol), 4 M $NaHCO_3$ (3,12 mL, 12,49mmol) được bổ sung vào đioxan (5 mL) và được sục Ar. Sau 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (0,241 g, 0,208mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100ml) và được chiết bằng EtOAc (2x50ml), được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi để thu được dầu màu đen và được sử dụng tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 341,2 $(M+H)^+$.

305C. Điều chế *tert*-butyl ((S)-1-(3'-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)but-3-en-1-yl)carbamat

Axit (R)-2-metylbut-3-enoic (0,576 g, 5,76mmol), (S)-*tert*-butyl (1-(3'-amino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (1,4 g, 4,11mmol), pyriđin (0,998 ml, 12,34mmol) trong EtOAc (43,8 ml) được làm lạnh đến 0 °C. T3P® (50% khối lượng trong EtOAc) (5,23 g, 8,23mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được để cho ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường, sử dụng EtOAc và MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl ((S)-1-(3'-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (747 mg, 43%) dưới dạng dầu màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 423,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9,38 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 - 8,47 (m, 2H), 7,62 (br. s., 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,20 (d, J=4,1 Hz, 1H), 5,86 - 5,76 (m, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 3H), 3,71 (d, J=11,0 Hz, 3H), 3,09 (t, J=7,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,46 (m, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 9H), 1,28 (d, J=7,2 Hz, 3H).

305D. Điều chế *tert*-butyl N-[(10R,11E,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,17-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat

tert-Butyl ((S)-1-(3'-((R)-2-metylbut-3-enamiđo)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)but-3-en-1-yl)carbamat (0,747 g, 1,768mmol) và pTsOH (0,689 g, 3,62mmol) được bổ sung vào EtOAc (1040 mL) và được gia nhiệt đến 60 °C trong khi sục Ar. Sau 1 h, chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ hai (0,600 g, 0,707mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường DCM và MeOH làm chất rửa giải để thu được *tert*-butyl N-[(10R,11E,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,180 g, hiệu suất 25,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS(ESI) *m/z*: 395,2 $(M+H)^+$.

305E. Điều chế *tert*-butyl N-[(10R,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,17-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat

PtO_2 (10,36 mg, 0,046mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[(10R,11E,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-yl]carbamat (0,180 g, 0,456mmol) trong EtOH (20 mL) và được cho qua môi trường H_2 (55 psi). Sau 3 h, Huyền phù được lọc qua nút

XELIT® và phần dịch lọc được cô và được sử dụng tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS(ESI) *m/z*: 397,2 $(M+H)^+$.

305F. Điều chế (10R,14S)-14-amino-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on

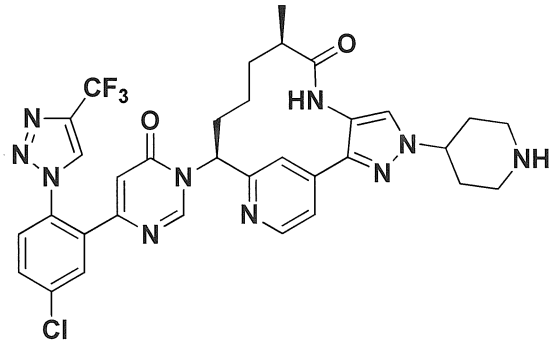
TFA (0,70 mL, 9,08mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl N-[(10R,14S)-10-metyl-9-oxo-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-yl]carbamat (0,180 g, 0,454mmol) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô để thu được (10R,14S)-14-amino-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0,037 g, 27,5%) dưới dạng màng màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 297,2 $(M+H)^+$.

305G. Điều chế (10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat

(10R,14S)-14-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-on, *bis*-trifloaxetat được điều chế (5,2 mg, 11%) theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 bằng cách sử dụng (10R,14S)-14-amino-10-metyl-5,8,17-triazatrixyclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonađeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on và 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol, được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 15. MS(ESI) *m/z*: 621,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 9,19 - 9,13 (m, 1H), 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J=4,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,51 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 3H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,96 phút, độ tinh khiết = 93%; Ki Yếu tố XIa = 0,17 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 25 nM.

Ví dụ 306

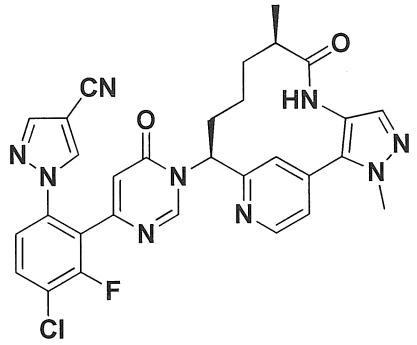
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(piperiđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 101, (0,020 g, 0,035mmol), *tert*-butyl 4-iođopiperiđin-1-cacboxylat (11 mg, 0,035mmol), Cs_2CO_3 (0,023 g, 0,069mmol), và DMF (2 mL) được bổ sung vào lọ có nắp với màng ngăn Teflon. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100 °C trong thời gian 12 h, tại thời điểm đó nó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và DCM (2 mL) và TFA (1 mL) được bổ sung vào và được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(piperiđin-4-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3 mg, 14%). MS(ESI) *m/z*: 659,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 - 9,30 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,60 - 8,50 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,05 - 5,85 (m, 1H), 4,64 - 4,45 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 0,93 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,70 - 0,49 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,31 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 700 nM.

Ví dụ 307

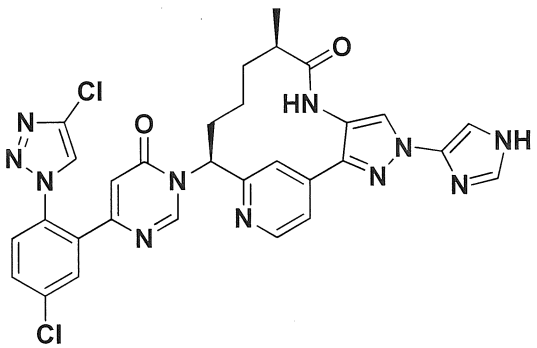
Điều chế 1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



1-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril trifloaxetat (2 mg, hiệu suất 43%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách thay 6-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimiđin-4-ol bằng 1-(4-clo-3-flo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (2 mg, 6,34 µmol) được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 238C. MS(ESI) *m/z*: 598,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,93 - 8,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,71 (td, *J*=6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,71 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,58 phút, độ tinh khiết = 97,1%; Ki Yếu tố XIa = 2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 1,500 nM.

Ví dụ 308

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(1H-imiđazol-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

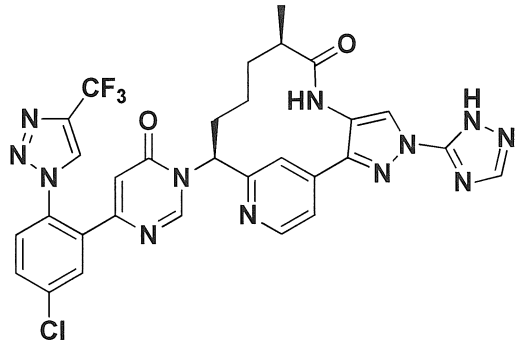


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(1H-imiđazol-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo

[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 4-iođo-1-trityl-1H-imiđazol (18,9 mg, 0,043mmol) tiếp đó là loại bỏ nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng 50% TFA trong DCM và Et_3SiH làm chất khử để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(1H-imiđazol-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (3,3 mg, 3,5 µmol, hiệu suất 7%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 3H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,55 (br. s., 1H), 6,41 (s, 1H), 6,11 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,88 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,31 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 2,09 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,74 (br. s., 1H), 1,59 (br. s., 1H), 1,11 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,92 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 642,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 5,74 phút, độ tinh khiết = 80,0%; Ki Yếu tố XIa = 1,9 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 180 nM.

Ví dụ 309

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on

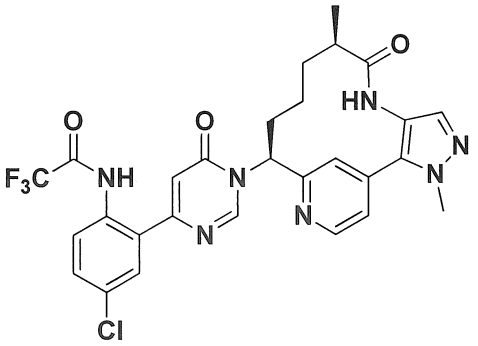


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (9 mg, 33%) dưới dạng bột màu nâu nhạt được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 5-iođo-1H-1,2,4-triazol. MS(ESI) *m/z*: 643,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,58 - 8,48 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 - 6,04 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m,

2H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*=11,8 Hz, 2H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 6,27 phút, độ tinh khiết = 95%; Ki Yếu tố XIa = 3 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 220 nM.

Ví dụ 310

Điều chế N-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit



310A. Điều chế N-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

TEA (0,71 ml, 5,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)anilin (1 g, 4,24mmol), được điều chế như được mô tả trong phần điều chế Hợp chất trung gian 8A, và TFAA (0,72 ml, 5,09mmol) trong DCM (25 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Chất rắn màu vàng thu được dưới dạng N-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (1,4 g, hiệu suất 99%). MS(ESI) *m/z*: 332,0 $(M+H)^+$.

310B. Điều chế N-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

Dung dịch màu vàng trong suốt chứa N-(4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (1,4 g, 4,22mmol) trong HOAc (10 ml) và dung dịch nước HBr 48% (2,39 ml, 21,10mmol) được làm ấm đến 60 °C trong thời gian 3 h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được cô. EtOAc (~400 ml) được bổ sung vào cặn, tiếp đó là dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm

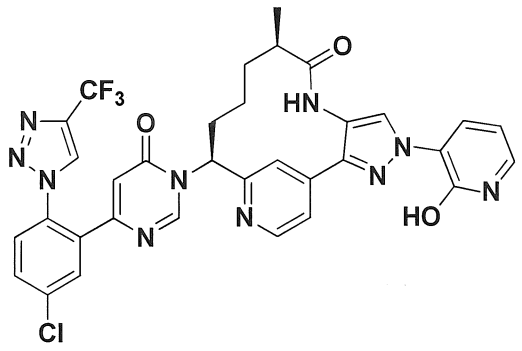
khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Cặn này được tạo huyền phù trong DCM, và Chất rắn này được lọc. Phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được N-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,095 g, hiệu suất 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI) *m/z*: 318,0 $(M+H)^+$.

310C. Điều chế N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit trifloaxetat

N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit trifloaxetat (0,113 g, hiệu suất 63%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng N-(4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,095 g, 0,301mmol). MS(ESI) *m/z*: 600,0 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,89 (br. s., 1H), 5,95 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,58 - 1,30 (m, 2H), 0,91 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,58 - 0,39 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,82 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 1,7 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 180 nM.

Ví dụ 311

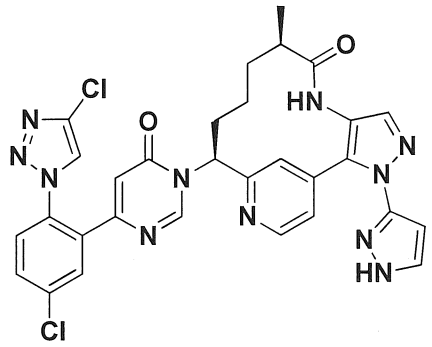
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-hyđroxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 319, (0,02 g, 0,027mmol) được hòa tan trong THF (2 mL) và dung dịch HCl đậm đặc (500 µl, 6,00mmol) và được gia nhiệt đến 70 °C trong thời gian 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch này được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-hyđroxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (15 mg, 64%). MS(ESI) *m/z*: 703,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J*=7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=6,6, 1,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=7,4, 6,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,16 - 6,04 (m, 1H), 2,91 - 2,77 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,85 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,36 phút, độ tinh khiết = 97,6%; Ki Yếu tố XIa = 19 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 800 nM.

Ví dụ 312

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

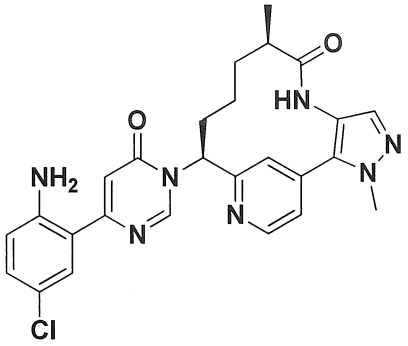


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-9-metyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 3-

iođo-1-trityl-1H-pyrazol (18,9 mg, 0,043mmol) tiếp đó là loại bỏ nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng 50% TFA trong DCM và Et_3SiH as chất khử để thu được (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-4-(1H-imiđazol-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5,3 mg, 3,5 µmol, hiệu suất 7%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (br. s., 2H), 7,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,24 - 6,96 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,80 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,29 (br. s., 1H), 1,92 (d, *J*=11,3 Hz, 1H), 1,79 (br. s., 1H), 1,48 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 1,30 (br. s., 1H), 1,14 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,97 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 642,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,48 phút, độ tinh khiết = 99,0%; Ki Yếu tố XIa = 28 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 720 nM.

Ví dụ 313

Điều chế (9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

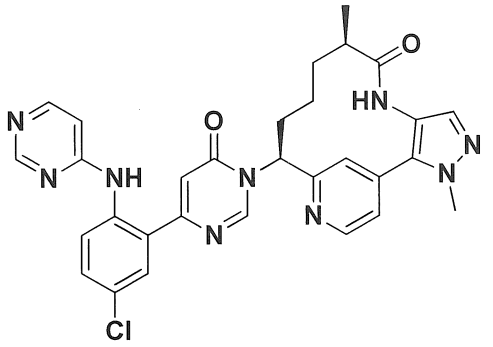


Dung dịch chứa N-(4-clo-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,111 g, 0,185mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 310, trong MeOH (2 ml) được bổ sung 1,25 M HCl trong MeOH (0,5 ml, 0,625mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 75 °C trong 1 h, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được cô và được làm đông khô nhanh qua đêm để thu được (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua (0,1 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Từ hợp chất này, 10 mg được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được

(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat. MS(ESI) *m/z*: 504,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,89 (br. s., 1H), 8,63 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,95 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,69 - 0,54 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B): RT = 1,45 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 57 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 2,400 nM.

Ví dụ 314

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrimiđin-4-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

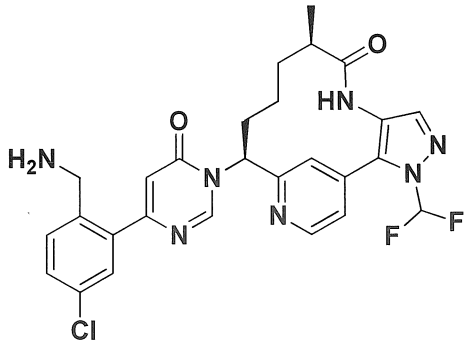


Hỗn hợp chứa (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clophenyl)-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl]-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on hyđroclorua (0,01 g, 0,017mmol), 4-brompyrimiđin hyđroclorua (6,78 mg, 0,035mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 313, trong EtOH (1 ml) được quay vi sóng ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 30 phút, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược, thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[(pyrimiđin-4-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (6,3 mg, hiệu suất 45%). MS(ESI) *m/z*: 582,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 6,85 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,89 (d, *J*=12,9

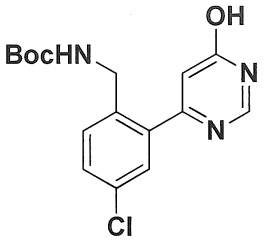
Hz, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,56 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,71 - 0,56 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,16 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 6,000 nM.

Ví dụ 315

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[2-(aminometyl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



315A. Điều chế *tert*-butyl 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)benzylcarbamat



tert-butyl 2-brom-4-clobenzylcarbamat (0,78 g, 2,43mmol) được cho vào lọ vi sóng, và được hòa tan trong đioxan (10 ml) và dung dịch này được sục Ar trong thời gian 0,5 h. Sau đó, dung dịch này được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,93 g, 3,64mmol), tiếp đó là KOAc (0,64 g, 6,56mmol) và sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,06 g, 0,07mmol) và hỗn hợp phản ứng này được đậy kín. Lọ vi sóng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C qua đêm. LCMS xác nhận sự tạo thành hỗn hợp borat/axit boric mong muốn và hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung clometoxypyrimiđin (0,351 g, 2,43mmol), tiếp đó là bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 2M (3,04 ml) và hỗn hợp phản ứng này được sục Ar trong thời gian 0,5 h sau đó là bằng cách bổ sung sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,06 g, 0,07mmol) và hỗn hợp phản ứng này lại được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 1 h, sau đó được làm nguội

đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được dập tắt bằng nước (100 ml). Các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2x200ml), được làm khô và được làm bay hơi để thu được dầu hơi đen. Dầu này được tinh chế qua cột ISCO silicagel loại 40g và rửa giải bằng Hex:EtOAc, thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng khối dầu. LCMS *m/z* = 350,08 $(M+H)^+$.

315B. Điều chế *tert*-butyl 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)benzylcarbamat

tert-butyl 4-clo-2-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)benzylcarbamat được cho vào lọ nhỏ và lọ này được bổ sung AcOH (1 ml) tiếp đó là dung dịch nước HBr 48% (0,1 ml), được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong 1 h. LCMS xác nhận pic sản phẩm và khối 336 $(M+H)^+$. Dung dịch này được làm lạnh và được cô dưới dòng N_2 để thu được khối dầu và đioxan (3 ml) được bổ sung tại thời điểm đó, chất rắn được kết tủa. Dung dịch này được lắng gạn, và cặn được hòa tan trong DMF (3 ml) và được chuyển vào dung dịch đioxan (2 ml). Dung dịch này được bổ sung Boc_2O (0,1 g), tiếp đó là TEA (2 ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được bổ sung dung dịch NaOH (1N, 5 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 h. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2x50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu màu nâu sẫm. Tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng gradien MeOH/nước/TFA, thu được *tert*-butyl 4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)benzylcarbamat (0,05 g). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,32 (m, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,44 (s, 9H). MS *m/z* = 236,1 $(M+H)^+$.

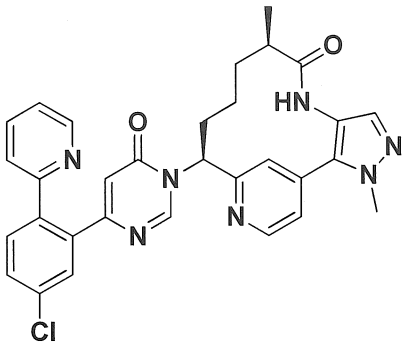
315C. Điều chế (9R,13S)-13-{4-[2-(aminometyl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

(9R,13S)-13-{4-[2-(Aminometyl)-5-clophenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (4 mg, hiệu suất 42%) được điều chế dưới dạng chất rắn, bằng cách liên hợp N-{[4-clo-2-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)phenyl]metyl}carbamat (0,005 g, 0,015mmol) và (9R,13S)-13-amino-3-(điflometyl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-on (0,005 g, 0,015mmol) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp HATU, DBU đã được mô tả

trong Ví dụ 56. MS *m/z* = 554,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 - 9,43 (m, 1H), 9,11 - 9,04 (m, 1H), 8,82 - 8,71 (m, 1H), 8,42 - 8,23 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,37 - 7,01 (m, 2H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,08 - 5,91 (m, 1H), 4,19 - 3,94 (m, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,86 (m, 2H), 1,57 - 1,30 (m, 2H), 0,97 - 0,74 (d 3H), 0,53 - 0,27 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp B) RT = 1,17 phút, độ tinh khiết = 96%: Ki Yếu tố XIa = 43 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 4,900 nM.

Ví dụ 316

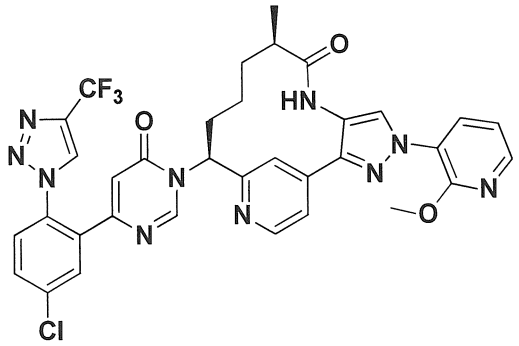
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-2-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-2-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (13,3 mg, hiệu suất 51%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 303, bằng cách thay 4-(tributylstannyl)pyriđazin bằng 2-(tributylstannyl)pyriđin (17,96 mg, 0,049mmol), và thời gian phản ứng là 2 h at 45 °C và sau đó 6 h at 90 °C. MS(ESI) *m/z*: 566,15 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,72 (br. s., 1H), 8,67 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,82 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 7,56 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 1H), 0,87 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,52 - 0,33 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,12 phút, độ tinh khiết 100%; Ki Yếu tố XIa = 350 nM.

Ví dụ 317

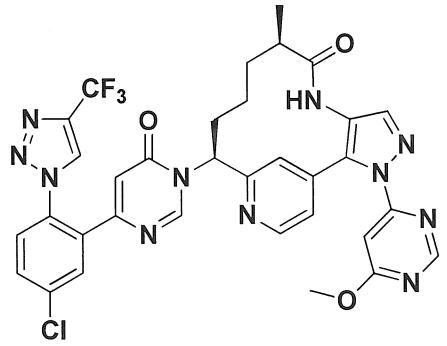
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 3-iođo-2-metoxypyriđin (39 mg, 0,164mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,05 g, 0,082mmol), như được mô tả trong Ví dụ 196, để thu được (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-3-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (49 mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt. MS(ESI) *m/z*: 717,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,24 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (dd, *J*=4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J*=7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,58 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J*=7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,10 - 5,95 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 0,95 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,69 - 0,45 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 10,02 phút, độ tinh khiết = 99,2%; Ki Yếu tố XIa = 18 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 850 nM.

Ví dụ 318

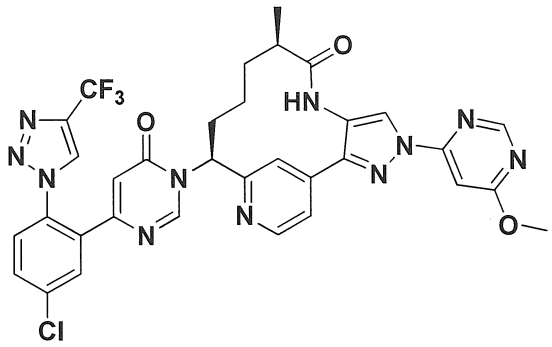
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (0,83 mg, 0,908 µmol, hiệu suất 1%) dưới dạng sản phẩm phụ được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 4-iođo-6-metoxypyrimiđin (19,35 mg, 0,082mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (50 mg, 0,082mmol), như được mô tả trong Ví dụ 196. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,93 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,46 (br. s., 2H), 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H). MS(ESI) *m/z*: 718,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,47 phút, độ tinh khiết = 91,0%; Ki Yếu tố XIa = 280 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 5,200 nM.

Ví dụ 319

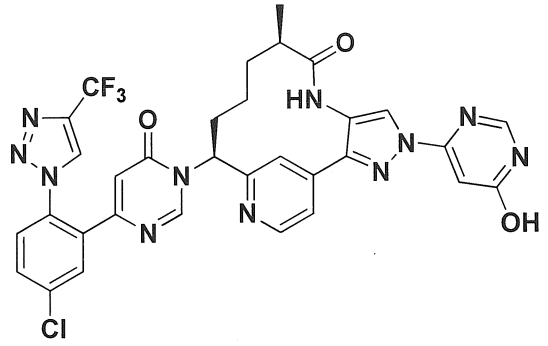
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-metoxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5,5 mg, 6,28 μmol, hiệu suất 7%) dưới dạng sản phẩm chính được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng cách sử dụng 4-iođo-6-metoxypyrimiđin (19,35 mg, 0,082mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (50 mg, 0,082mmol), như được mô tả trong Ví dụ 196. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,79 - 8,73 (m, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,67 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,15 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,88 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 2,30 (t, *J*=12,7 Hz, 2H), 2,06 (t, *J*=11,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,60 (br. s., 1H), 1,10 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,84 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 718,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 9,90 phút, độ tinh khiết = 95,0%; Ki Yếu tố XIa = 4 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 100 nM.

Ví dụ 320

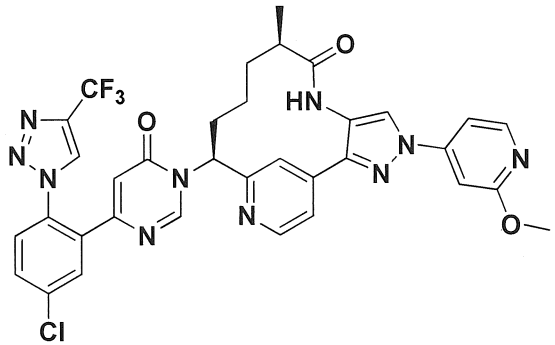
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(6-hyđroxypyrimiđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on trifloaxetat (5,4 mg, 6,47 µmol, hiệu suất 26%) được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 296. ^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD) δ 8,85 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,00 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,17 - 6,09 (m, 1H), 2,86 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,53 (m, 3H), 1,09 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,86 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 704,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích (Phương pháp A): RT = 7,47 phút, độ tinh khiết = 98,0%; Ki Yếu tố XIa = 0,2 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 39 nM.

Ví dụ 321

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-4-(2-metoxypyriđin-4-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on (4 mg, 6%) được điều chế theo phương pháp tương tự như pháp đã được mô tả trong Ví dụ 216, bằng

cách sử dụng 4-iođo-2-metoxypyriđin (39 mg, 0,164mmol) và (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-9-metyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0,05 g, 0,082mmol), như được mô tả trong Ví dụ 196. MS(ESI) *m/z*: 717,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,62 (dd, *J*=18,3, 4,9 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 3,94 (s, 3H), 3,46 - 3,27 (m, 2H), 2,81 (br. s., 1H), 2,27 (d, *J*=18,9 Hz, 2H), 1,85 (br. s., 1H), 1,57 (br. s., 1H), 1,42 (br. s., 1H), 0,95 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,54 (br. s., 1H). HPLC phân tích (Phương pháp C): RT = 1,81 phút, độ tinh khiết = 100%; Ki Yếu tố XIa = 0,6 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 17 nM.

Điều chế các hợp chất của các ví dụ 322 đến 352

Các hợp chất sau được tạo ra theo cách tương tự bằng cách sử dụng trình tự sau: Các chất phản ứng được cân trong các lọ vi sóng BIOTAGE® dung tích 0,5 - 2 mL. Đối với việc bổ sung chất phản ứng, các dung dịch gốc được tạo ra: Hoà tan 472,9 mg mẫu trong 18,6 mL 1,4-đioxan (0,04M). Hoà tan 265,7 mg kali cacbonat trong 6,2 mL nước 0,3 M). Mỗi lọ vi sóng chứa chất phản ứng được bổ sung Si-DPP-Pd (12,40 mg, 3,72 μmol) thông qua ArgoScoop, 0,600 mL dung dịch mẫu, và 0,200 mL dung dịch kali cacbonat. Sắp xếp lần lượt các phản ứng để tiến hành trên thiết bị vi sóng BIOTAGE® Initiator (400 W) đối với 30 phút ở nhiệt độ 120 °C với 10 giây khuấy sơ bộ và sử dụng thời gian giữ cố định.

Khi hoàn thành việc vi sóng, hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó được tái hòa tan trong 1,8 mL DMF và được lọc qua thiết bị lọc kiểu bơm tiêm loại 45 μM. Các dung dịch trong suốt thu được được tinh chế qua LC/MS điều chế trong các điều kiện sau: Cột: XBridge C18, 19 x 100 mm, các hạt 5-μm; Pha động A: 5:95 axetonitril: nước với 0,1% axit trifloaxetic; Pha động B: 95:5 axetonitril: nước với 0,1% axit trifloaxetic; građien: 40-80% B trong thời gian 10 phút, sau đó 5-phút giữ ở 100% B; Tốc độ chảy: 20 mL/phút. Phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được làm khô thông qua làm bay hơi ly tâm. Građien được thay đổi đối với mỗi phản ứng tuỳ thuộc vào độ phân cực của hợp chất.

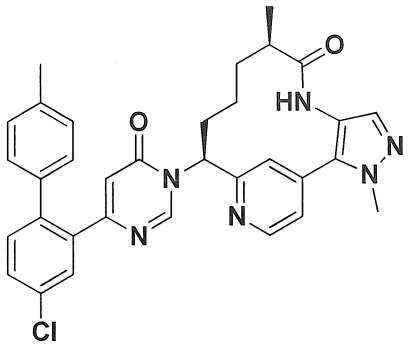
Độ tinh khiết của hợp chất được đánh giá theo các phương pháp sau.

Phương pháp A: Cột: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, các hạt 1,7-µm; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat; Nhiệt độ: 50 °C; građien: 0-100% B trong thời gian 3 phút, sau đó 0,75-phút giữ ở 100% B; Tốc độ chảy: 1,11 mL/phút; Phát hiện: UV ở 220 nm.

Phương pháp B: Cột: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, các hạt 1,7-µm; Pha động A: 5:95 axetonitril:nước với 0,1% axit trifloaxetic; Pha động B: 95:5 axetonitril:nước với 0,1% axit trifloaxetic; Nhiệt độ: 50 °C; građien: 0-100% B trong thời gian 3 phút, sau đó 0,75-phút giữ ở 100% B; Tốc độ chảy: 1,11 mL/phút; Phát hiện: UV ở 220 nm.

Ví dụ 322

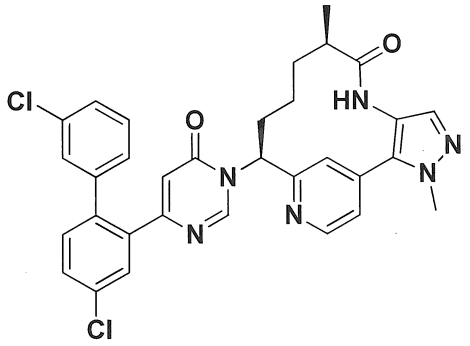
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-metylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 579,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 4H), 5,99 (s, 1H), 5,79 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,81 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,41 - 0,26 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,02 phút, độ tinh khiết =98,7%; Ki Yếu tố XIa = 180 nM.

Ví dụ 323

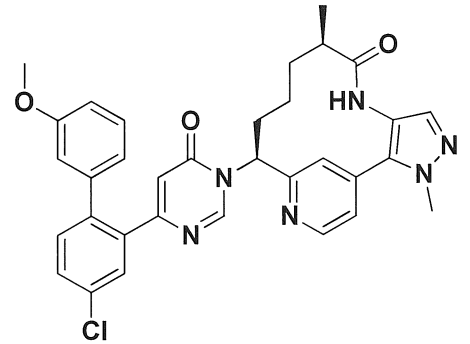
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-clophenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 599,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, *J*=5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,79 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 0,81 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,43 - 0,29 (m, 1H). HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,03 phút, độ tinh khiết =94,8%; Ki Yếu tố XIa = 7,500 nM.

Ví dụ 324

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-metoxyphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

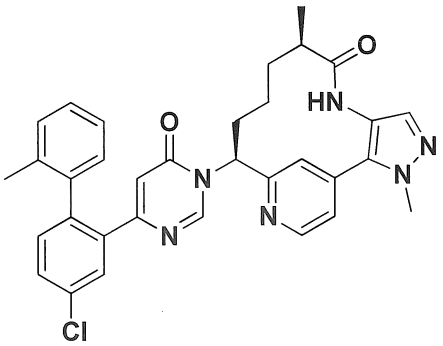


MS(ESI) *m/z*: 595,1 $(M+H)^+$.; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,18 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,78 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m,

1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,81 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,43 - 0,29 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,91 phút, độ tinh khiết =97,5%; Ki Yếu tố XIa = 550 nM.

Ví dụ 325

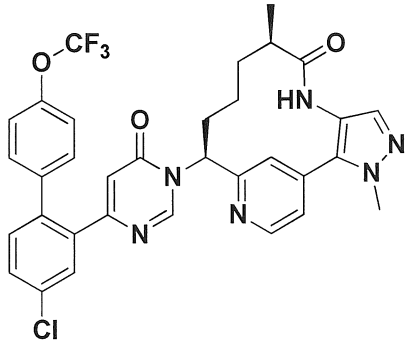
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-metylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 579,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 2H), 4,00 (d, *J*=3,1 Hz, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,95 (d, *J*=12,8 Hz, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 0,87 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,46 - 0,31 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,05 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 3,900.

Ví dụ 326

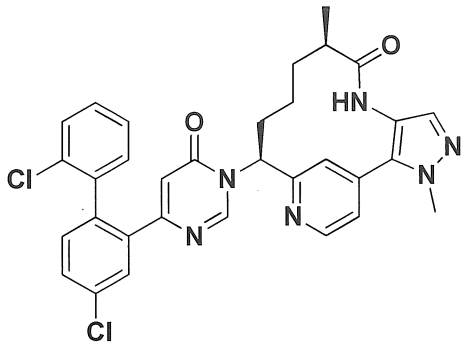
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometoxy)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 649 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 5,88 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,48 - 0,34 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,14 phút, độ tinh khiết =100%.; Ki Yếu tố XIa = 640.

Ví dụ 327

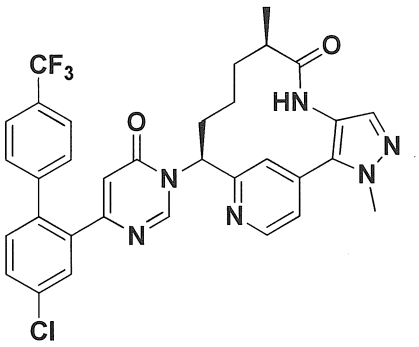
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(2-clophenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 599 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,89 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,70 - 8,66 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 5,93, 5,91 (2s, 1H), 5,84 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 4,01, 4,00 (2s, 3H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,87 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,45 - 0,31 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,01 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 3,300 nM.

Ví dụ 329

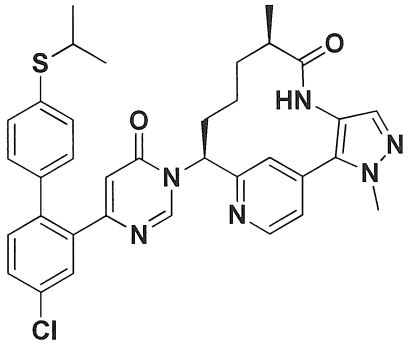
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 633,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,59 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,88 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,48 - 0,32 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,09 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 380 nM.

Ví dụ 330

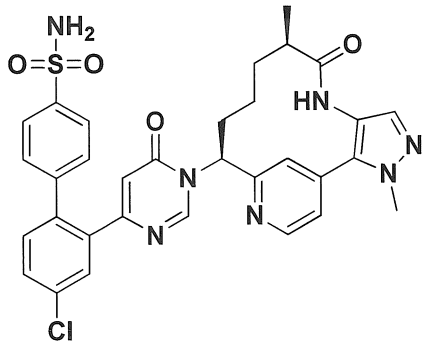
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(propan-2-ylsulfanyl)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 639,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,18 (dd, *J*=6,6, 2,0 Hz, 6H), 0,83 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,42 - 0,28 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,25 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 400 nM.

Ví dụ 331

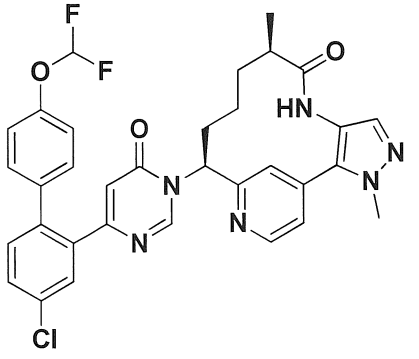
Điều chế 4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzen-1-sulfonamit



MS(ESI) *m/z*: 644 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 5,89 (d, *J*=10,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,48 - 0,33 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,54 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 130 nM.

Ví dụ 332

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[4-(điflometoxy)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

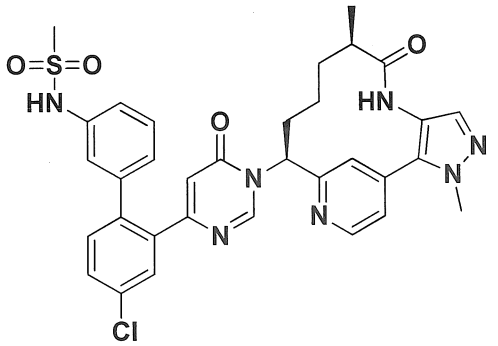


MS(ESI) *m/z*: 631 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,88 (d,

J=9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,48 - 0,33 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,97 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 180 nM.

Ví dụ 333

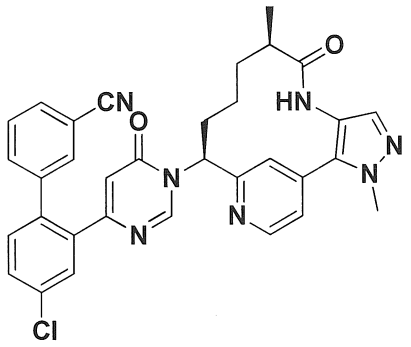
Điều chế N-[3-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)phenyl]metansulfonamit



MS(ESI) *m/z*: 658 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,16 (dd, *J*=8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,49 - 0,35 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,68 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 1,200 nM.

Ví dụ 334

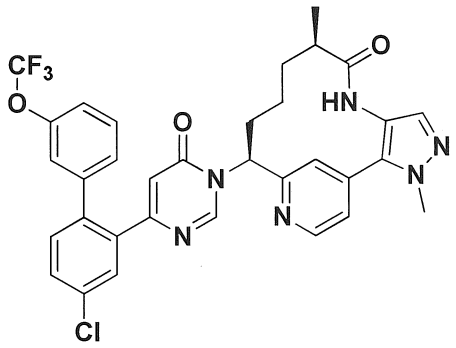
Điều chế 3-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzonitril



MS(ESI) *m/z*: 590,3 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=5,3, 2,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,50 - 0,36 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,8 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 1,600 nM.

Ví dụ 335

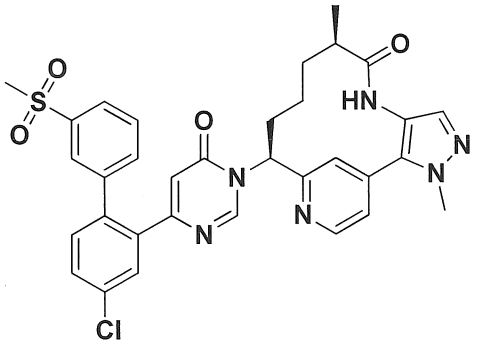
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[3-(triflometoxy)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 649 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J*=8,1, 3,9 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,88 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,49 - 0,36 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,13 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 3,700 nM.

Ví dụ 336

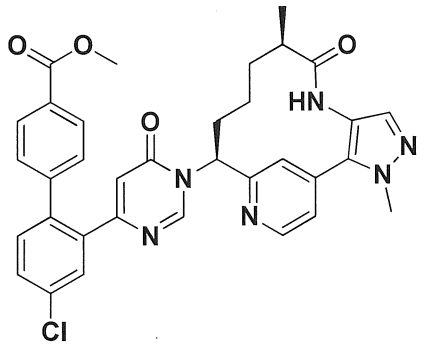
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-metansulfonylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,24, 9,21 (s, 1H), 9,02, 8,79 (2s, 1H), 8,71 - 8,63 (m, *J*=14,0, 4,9 Hz, 1H), 8,17 - 7,43 (m, 9H), 7,07, 6,32 (2s, 1H), 5,99 - 5,78 (m, 1H), 4,01 (d, *J*=1,8 Hz, 3H), 3,91, 3,11 (2s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,75 (m, 1H), 1,54 - 1,26 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 3H), 0,55 - 0,35 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,65 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 1,200 nM.

Ví dụ 337

Điều chế metyl 4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzoat

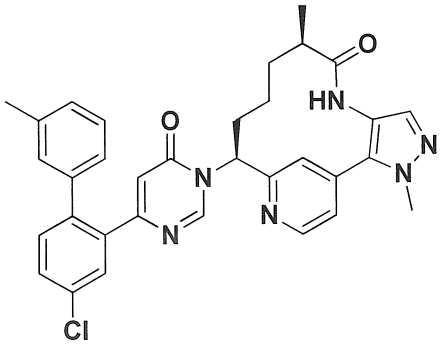


MS(ESI) *m/z*: 623,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,44 - 1,19 (m, 2H), 0,81 (d,

J=6,7 Hz, 3H), 0,42 - 0,25 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,91 phút, độ tinh khiết =98,6%; Ki Yếu tố XIa = 750 nM.

Ví dụ 338

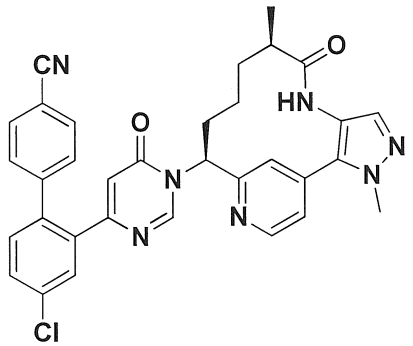
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(3-metylphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 579,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 4H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,51 - 0,37 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,03 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 1,400 nM.

Ví dụ 339

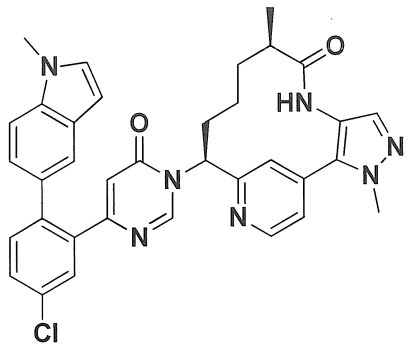
Điều chế 4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzonitril



MS(ESI) *m/z*: 590,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,87 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,49 - 0,33 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,8 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 290 nM.

Ví dụ 340

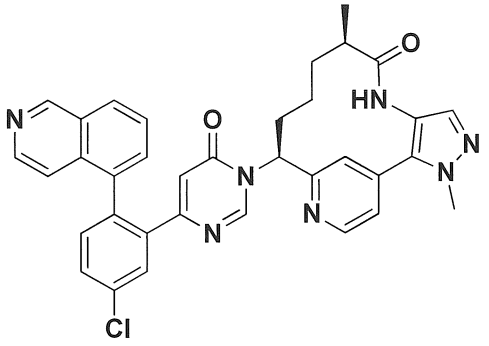
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-metyl-1H-inđol-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 618,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, *J*=8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,82 (d, *J*=10,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,87 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,45 - 0,32 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,02 phút, độ tinh khiết=100%; Ki Yếu tố XIa = 1,300 nM.

Ví dụ 341

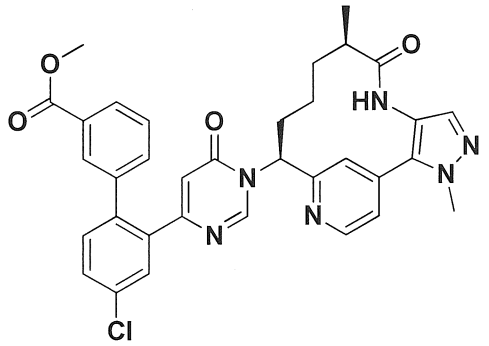
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(isoquinolin-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 616 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 2H), 8,43 (br. s., 1H), 8,24 (t, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=8,2, 3,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 6,00 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,19 - 1,96 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 0,85 (d, *J*=5,2 Hz, 3H), 0,41 - 0,28 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp B): RT =1,32 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 6,500 nM.

Ví dụ 342

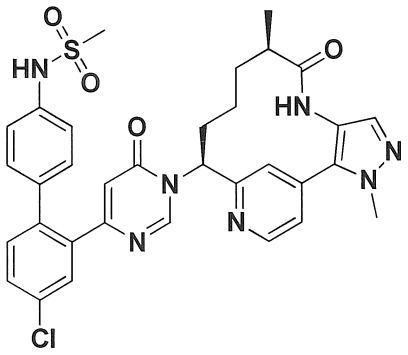
Điều chế metyl 3-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)benzoat



MS(ESI) *m/z*: 623,2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,50 - 0,36 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,87 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 2,200 nM.

Ví dụ 343

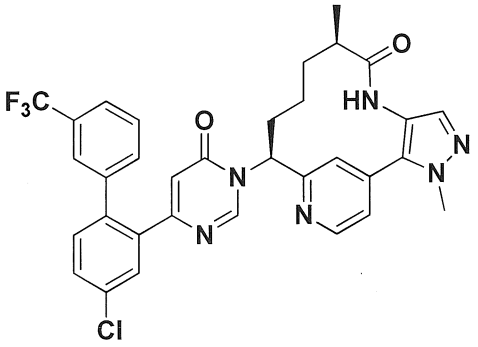
Điều chế N-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)phenyl]metansulfonamit



MS(ESI) *m/z*: 657,9 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,53 - 1,28 (m, 2H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,51 - 0,33 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp B): RT =1,63 phút, độ tinh khiết =97,8%; Ki Yếu tố XIa = 450 nM.

Ví dụ 344

Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[3-(triflometyl)phenyl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

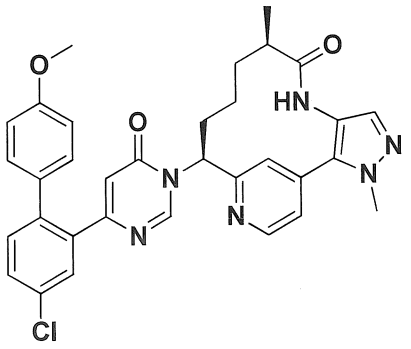


MS(ESI) *m/z*: 633 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,61 - 7,54 (m, 4H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, *J*=12,1, 12,1 Hz, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H),

1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,52 - 0,38 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =2,06 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 4,800 nM.

Ví dụ 345

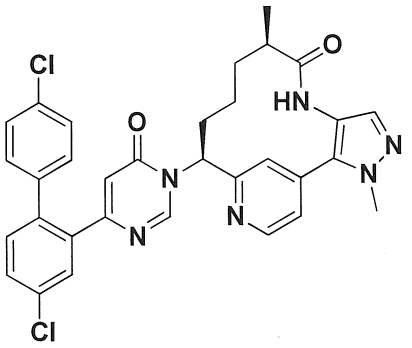
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-metoxyphenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 595 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,48 - 0,35 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,89 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 350 nM.

Ví dụ 346

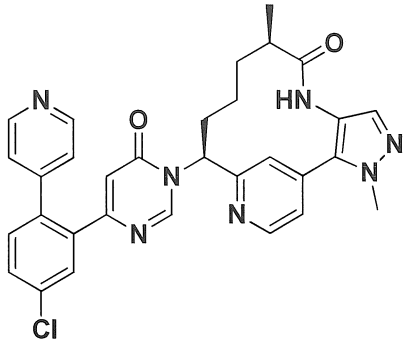
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(4-clophenyl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 599 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,88 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,49 - 0,34 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp B): RT =2 phút, độ tinh khiết =95,5%; Ki Yếu tố XIa = 220 nM.

Ví dụ 347

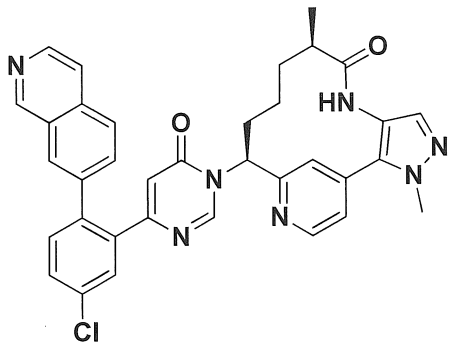
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyriđin-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 566,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,55 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,87 (d, *J*=10,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,48 - 0,35 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,52 phút, độ tinh khiết =98,9%; Ki Yếu tố XIa = 2,000 nM.

Ví dụ 348

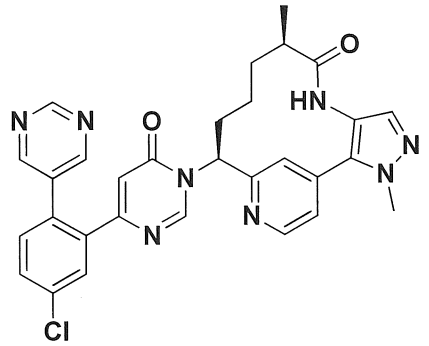
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(isoquinolin-7-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 616 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,53 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 0,85 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,47 - 0,32 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,77 phút, độ tinh khiết =94,8%; Ki Yếu tố XIa = 260 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,600 nM.

Ví dụ 349

Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(pyrimiđin-5-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on

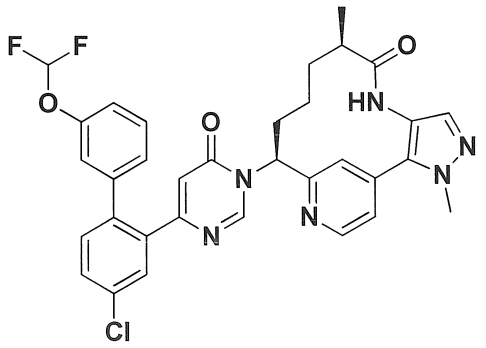


MS(ESI) *m/z*: 567 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 3H), 7,79 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,89 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,48 - 0,35 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT

=1,4 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 16 nM, Ki Kallikrein huyết tương = 3,000 nM.

Ví dụ 350

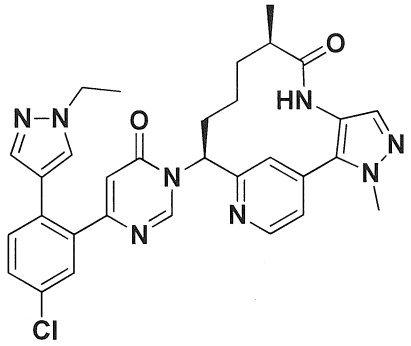
Điều chế etyl 2-[4-(4-clo-2-{1-[(9R,13S)-3,9-đimetyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-4-yl}phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat



MS(ESI) *m/z*: 631,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,46 (m, 6H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,00 (br. s., 1H), 6,20 (s, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, *J*=7,0 Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,51 - 0,37 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,99 phút, độ tinh khiết =96,9%; Ki Yếu tố XIa = 600 nM.

Ví dụ 351

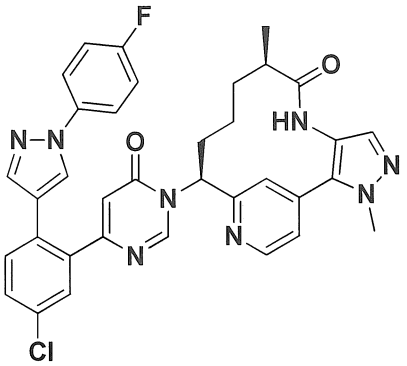
Điều chế (9R,13S)-13-{4-[5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl}-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 583,1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,48 - 7,47 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,12 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,37 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,55 phút, độ tinh khiết =95,5%; Ki Yếu tố XIa = 96 nM.

Ví dụ 352

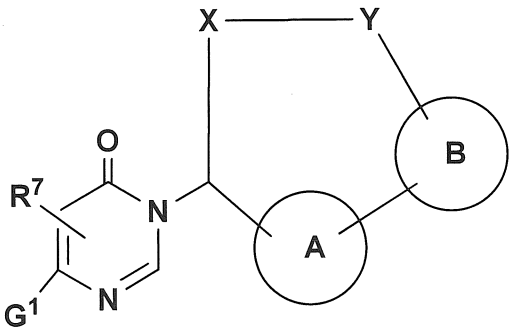
Điều chế (9R,13S)-13-(4-{5-clo-2-[1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-1-yl)-3,9-đimetyl-3,4,7,15-tetraazatrixyclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octađeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on



MS(ESI) *m/z*: 649,3 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,83 (dd, *J*=8,9, 4,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, *J*=10,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 0,90 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,51 - 0,38 (m, 1H); HPLC phân tích (Phương pháp A): RT =1,99 phút, độ tinh khiết =100%; Ki Yếu tố XIa = 7 nM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

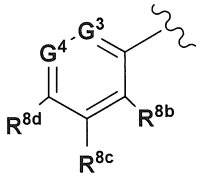


(I)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^4;

vòng B là heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^3 hoặc heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^{3c}, và tùy ý được thế bằng, nếu hóa trị cho phép, một hoặc nhiều R^3;

G^1 là 

, trong đó G^3 độc lập được chọn từ N và CR^{8a} và G^4 độc lập được chọn từ N và CR^{8e};

X độc lập được chọn từ C_{4-8} alkylen và C_{4-8} alkenylen, trong đó alkylen và alkenylen này được thế bằng R^1 và R^2; theo cách khác một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của alkylen và alkenylen này có thể được thay bằng O, C=O, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, và NR^{15};

Y độc lập được chọn từ $-CR^{13}NH-$, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$, và C_{1-2} alkylen;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, haloalkyl, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy tùy ý được thế bằng R^6, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, chúng cùng

nhau tạo thành nhóm oxo hoặc C_{3-6} xycloalkyl; tuỳ ý, khi R^1 và R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề với nhau, chúng cùng nhau tạo thành liên kết hoặc carboxyclyl; tuỳ ý, R^1 và R^{15} hoặc R^2 và R^{15} cùng nhau tạo thành vòng;

R^3 độc lập được chọn từ H, NO_2, =O, halogen, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4} alkynyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm R^3 liền kề trên heteroxyclyl có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, D, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, NH_2, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

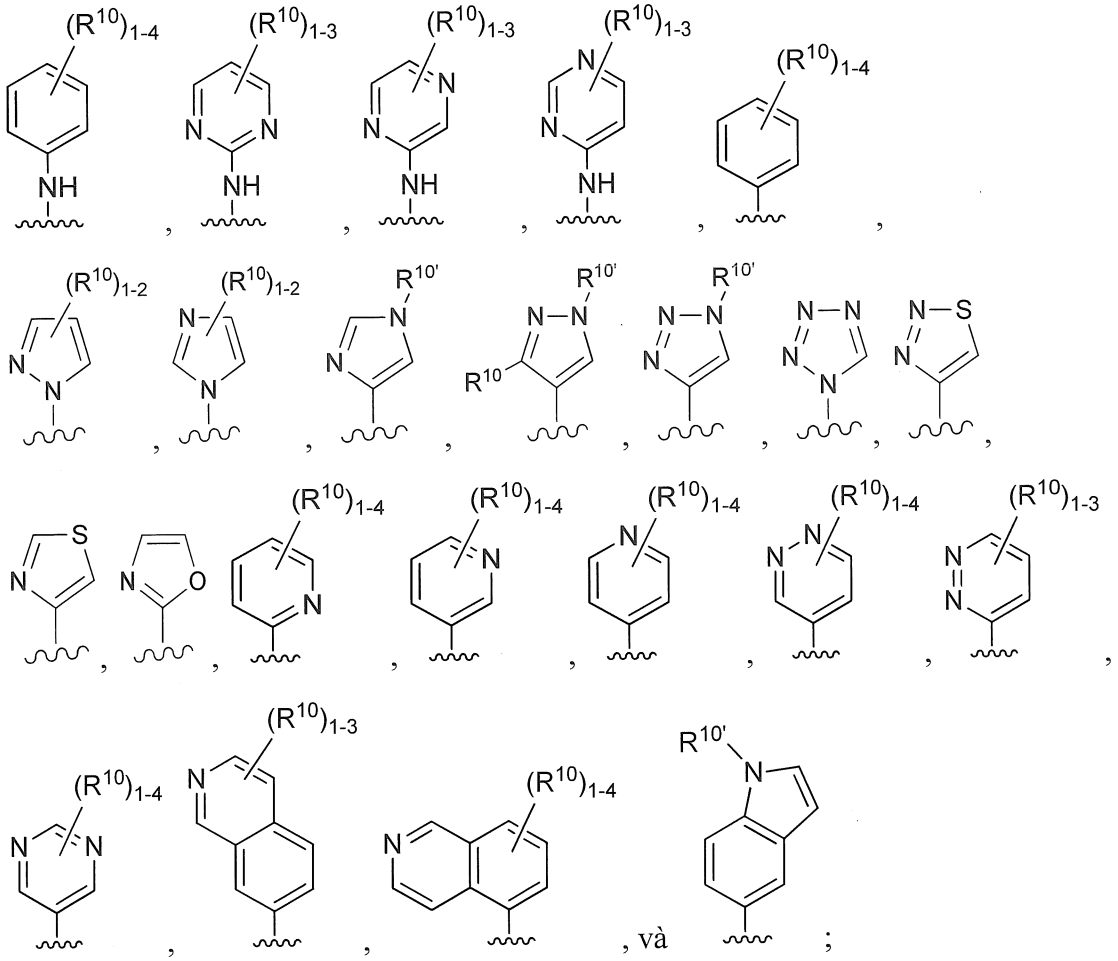
R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, hyđroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; theo cách khác, R^5 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và

-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, alkoxy, halogen, amino, C_{1-3}haloalkyl, và C_{1-3} alkyl;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, CH_3CHF_2, CCH_3F_2, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $C(=O)CH_3$, C(=O)OH, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_2CF_3$, $C(=O)NHCH_2Ph$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CF_3$,



R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, $OCHF_2$, và OCH_3;

R^{8d} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{8e} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), halogen,

$-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$, và $C(=NOH)NH_2$;

$R^{10'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), và $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11});

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

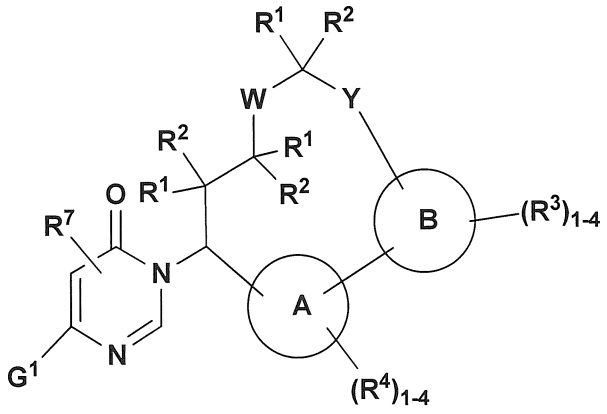
R^{13}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkyl, C(=O)OH, $C(=O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkyl), $C(=O)O(C_{1-4}$ haloalkyl), $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $C(=O)N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, và $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkoxy);

R^{15} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có Công thức (IIa):

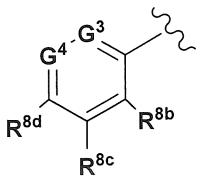


(IIa)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, và NR^{3c};

G^1 là 

, trong đó G^3 độc lập được chọn từ N và CR^{8a} và G^4 độc lập được chọn từ N và CR^{8e};

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ $-CHR^{13}NH-$, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), hyđroxyl, và alkoxy (tùy ý được thế bằng R^6), và C_{3-5} xycloalkyl tùy ý được thế bằng R^6;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, halogen, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, và $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, D, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{0-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

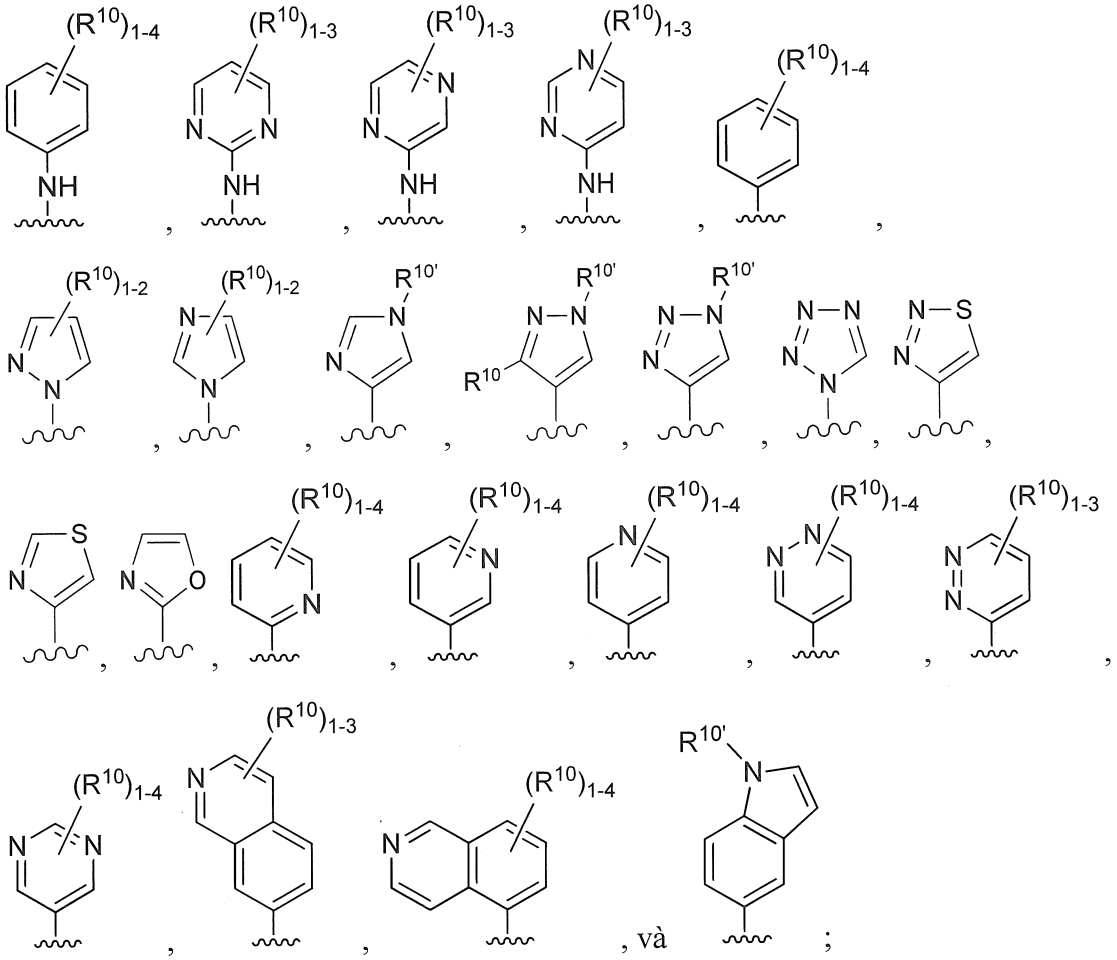
R^4 độc lập được chọn từ H, OH, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), C_{3-10} carboxyclyl và heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ H, D, OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, hyđroxyl, halogen, C_{1-2}haloalkyl, và C_{1-2}alkyl;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, CH_3CHF_2, CCH_3F_2, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $C(=O)CH_3$, C(=O)OH, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_2CF_3$, $C(=O)NHCH_2Ph$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CF_3$,



R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, $OCHF_2$, và OCH_3;

R^{8d} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{8e} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n$-OR^{12}, $-(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, và $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_nNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), và $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11});

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

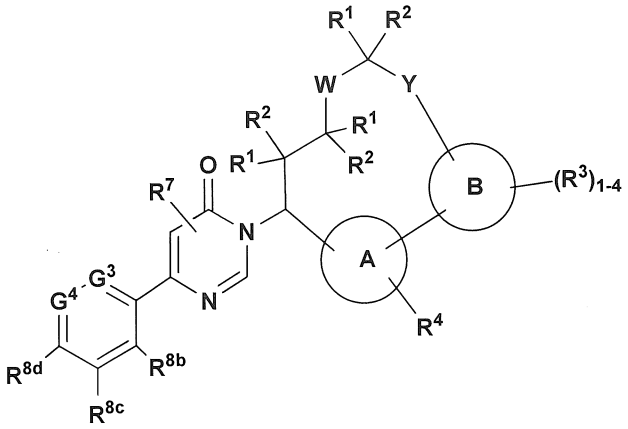
R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

R^{13}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, CF_3, C(=O)OH, C(=O)O(C_{1-4} alkyl), và $-C(=O)NH_2$(C_{1-4} alkoxy);

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này có Công thức (IIb):



(IIb)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, và NR^{3c};

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và N(C_{1-4} alkyl);

Y độc lập được chọn từ $-CH_2NH-$, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

G^3 độc lập được chọn từ N và CR^{8a};

G^4 độc lập được chọn từ N và CR^{8e};

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, halogen, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, và $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

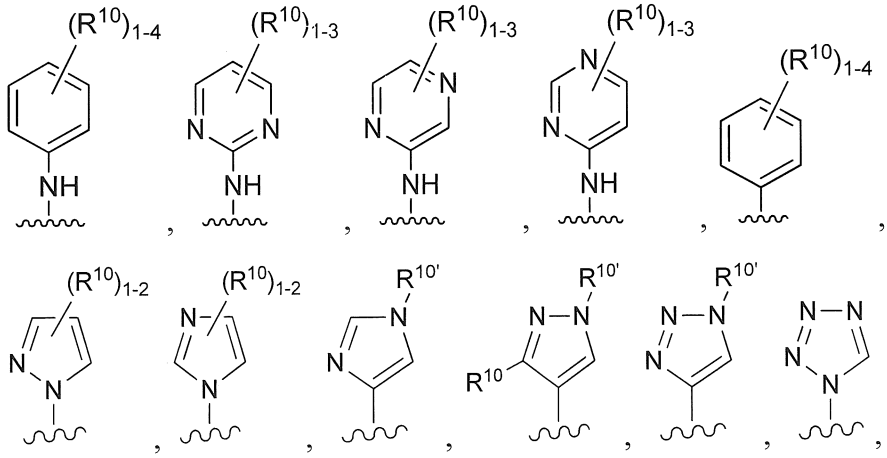
R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

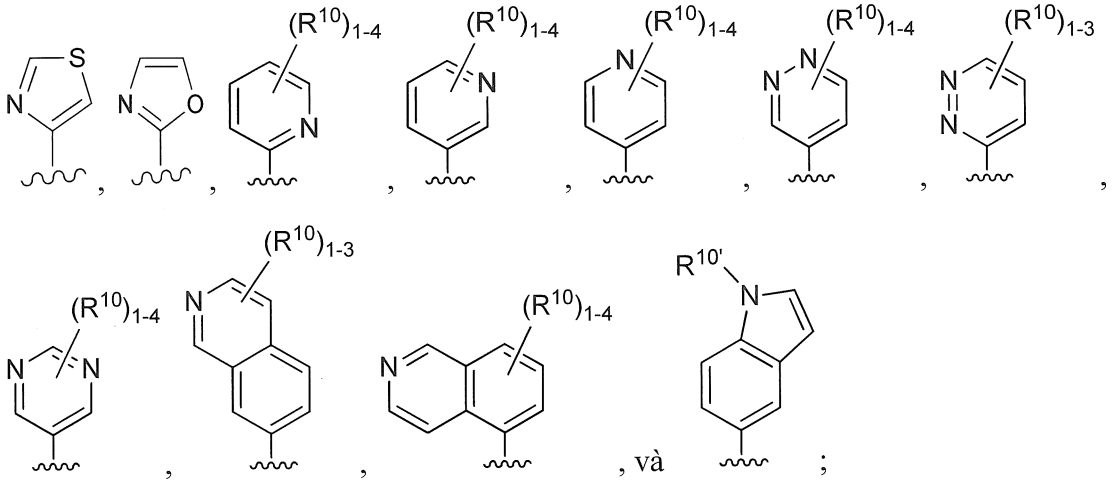
R^5 độc lập được chọn từ H, và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng halogen và hyđroxyl;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CF_3, và CH_3;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, CH_3CHF_2, CCH_3F_2, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $C(=O)CH_3$, C(=O)OH, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_2CF_3$, $C(=O)NHCH_2Ph$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CF_3$,





R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, $OCHF_2$, và OCH_3;

R^{8d} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{8e} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\ alkyl)_3$, $-(CH_2)_n$-OR^{12}, và $-(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), và $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11});

R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4;

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

4. Hợp chất theo điểm 3 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

vòng B là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N và NR^{3c};

W độc lập được chọn từ $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ và $-C(=O)NH-$;

G^3 is CR^{8a};

G^4 is CR^{8e};

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, D, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, và $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, haloalkyl, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

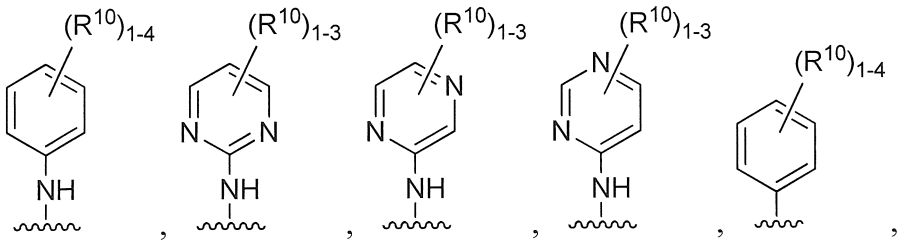
R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

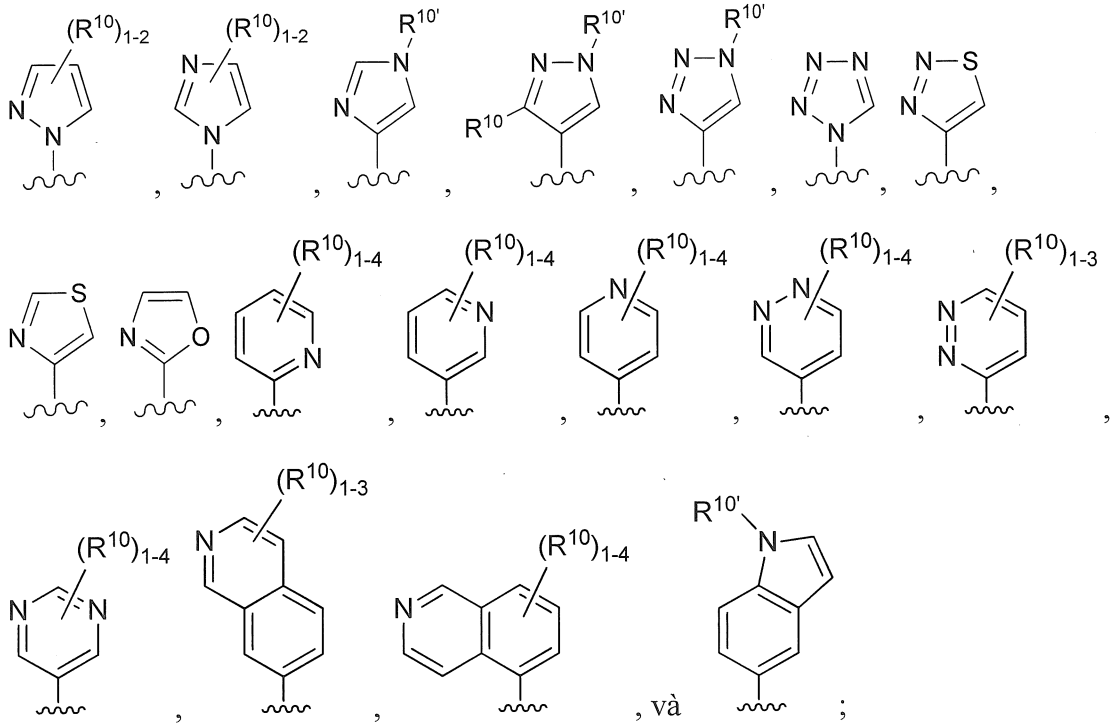
R^5 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^6 độc lập được chọn từ H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, và metyl;

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, CH_3CHF_2, CCH_3F_2, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $C(=O)CH_3$, C(=O)OH, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_2CF_3$, $C(=O)NHCH_2Ph$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CF_3$,





R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, $OCHF_2$, và OCH_3;

R^{8d} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{8e} độc lập được chọn từ H, F, và Cl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), và $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11});

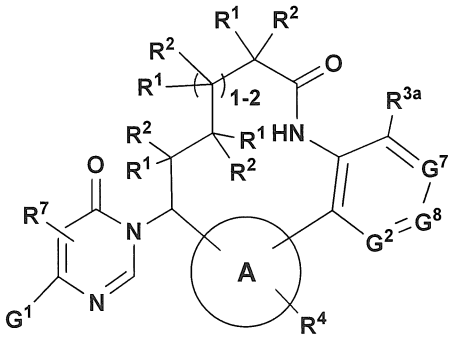
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

5. Hợp chất có Công thức (IIIb):



(IIIb)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh;

G^1 độc lập được chọn từ aryl, C_{3-6}xycloalkyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl và heteroxyclyl này được thế bằng 1-4 R^8;

G^2 độc lập được chọn từ N và CR^{3b};

G^7 độc lập được chọn từ N và CR^3;

G^8 độc lập được chọn từ N và CR^3;

với điều kiện ít nhất một phần tử trong số G^2, G^7, và G^8 là N;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, halogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, halogen, haloalkyl, C_{1-4}alkyl (tùy ý được thế bằng R^6), C_{2-4}alkenyl (tùy ý được thế bằng R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng R^{11}, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6; tuỳ ý, hai nhóm liền kề R^3 trên carboxyclyl và heteroxyclyl có thể tạo thành vòng tùy ý được thế bằng R^6;

R^{3a} độc lập được chọn từ H và halogen;

R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, metyl, và CN;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3, CN, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^5 độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl (tùy ý được thế bằng halogen, hyđroxyl, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, amino được thế), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl và $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó carboxyclyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và $-O-(CH_2)_n$-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^7 độc lập được chọn từ H, F, Cl, và metyl;

R^8 độc lập được chọn từ H, halogen, CN, NH_2, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^9 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh (tùy ý được thế bằng R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alkyl$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alkyl, và $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

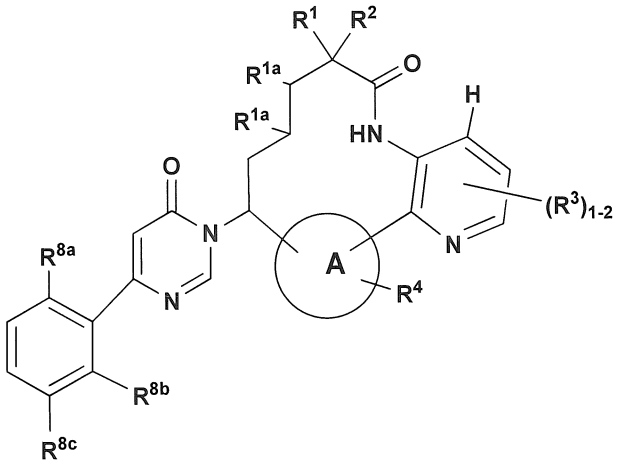
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-5} alkyl, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

R^{12}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và heteroxyclyl, hoặc R^{12} và R^{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl;

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; và

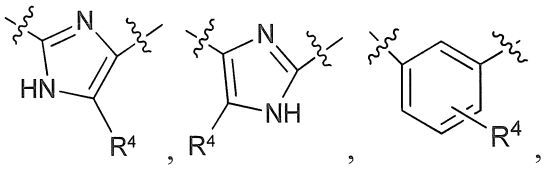
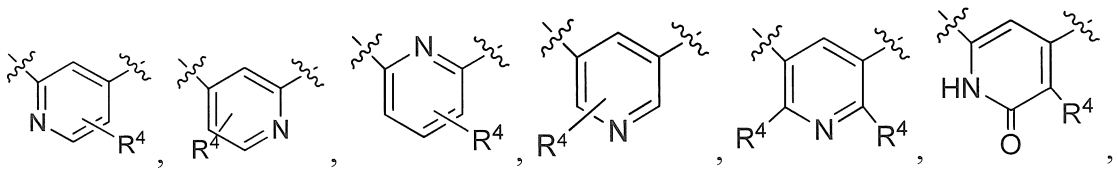
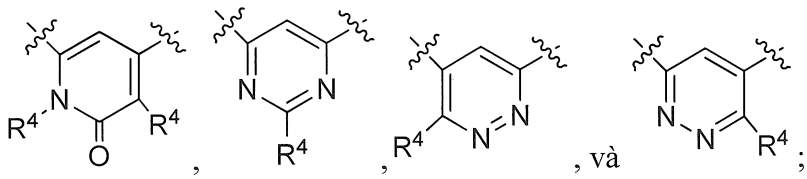
p, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

6. Hợp chất có Công thức (IVa):



(IVa)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  , và  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, F, C_{1-4} alkyl, và OH;

R^{1a}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, F, CH_3, và OH;

R^3 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, C_{2-4}alkenyl (C(=O)OH) tùy ý được thế), CN, và $-(CH_2)_n$-OH;

R^4 độc lập được chọn từ H, OH, F, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, CN, C_{3-6} xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^6;

R^6 độc lập được chọn từ OH, NH_2, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alkyl, =O, C_{3-6} xycloalkyl,

heteroxyclyl có 4-10 cạnh, và -O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

R^{8a} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CF_3, $OCHF_2$, $NHC(=O)C_{1-4}$ alkyl, aryl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có 4-12 cạnh, trong đó aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng R^{10};

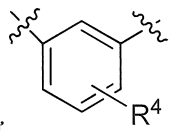
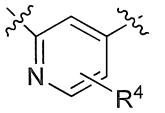
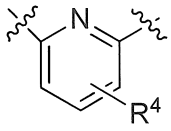
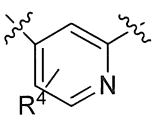
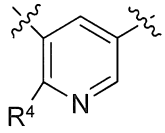
R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

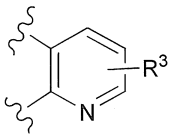
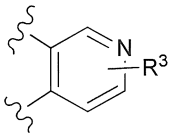
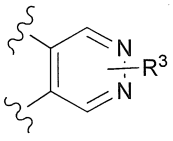
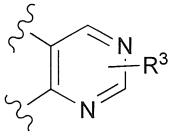
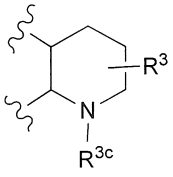
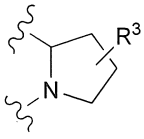
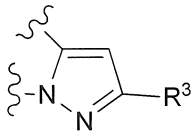
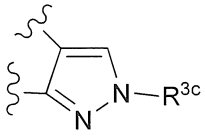
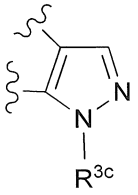
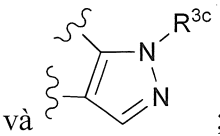
R^{8c} độc lập được chọn từ H, F, Cl, CH_3, và OCH_3;

R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, $-C_{3-6}$ xycloalkyl, F, Cl, Br, CF_3, CHF_2, CN, và OC_{1-5} alkyl; và

n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

7. Hợp chất theo điểm 3, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  , và  ;

vòng B độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

W độc lập được chọn từ CHR^{1a}, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

R^1 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ H F, CH_3, và hyđroxyl;

R^2 độc lập được chọn từ H và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-$C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CF_2H, CF_3, C_{1-4} alkyl, và CD_3;

R^4 độc lập được chọn từ H và F;

R^{8b} độc lập được chọn từ H và F;

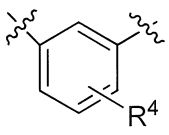
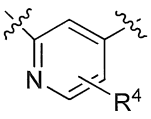
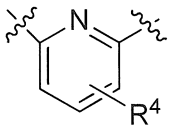
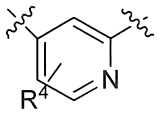
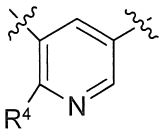
R^{8c} độc lập được chọn từ H và Cl;

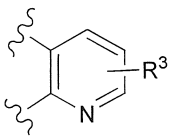
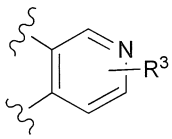
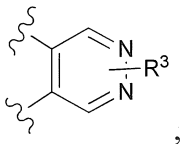
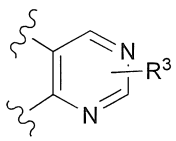
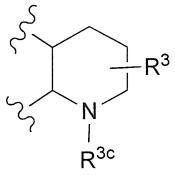
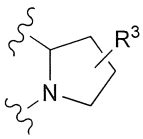
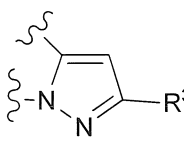
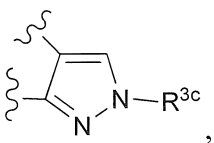
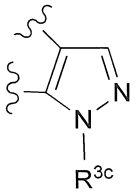
R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl (tùy ý được thế bằng R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heteroxyclyl có 4-10 cạnh, F, Cl, Br, CN, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $Si(C_{1-4}\ alkyl)_3$, và $-(CH_2)_n$-OR^{12};

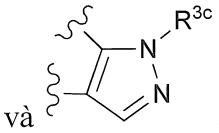
R^{11}, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-5} alkyl; và

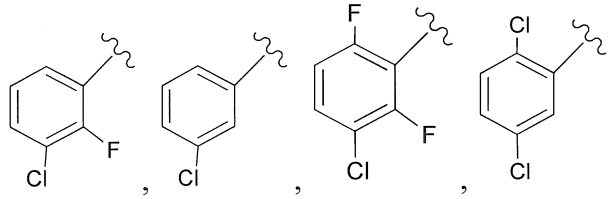
n, mỗi khi có mặt, là số nguyên độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

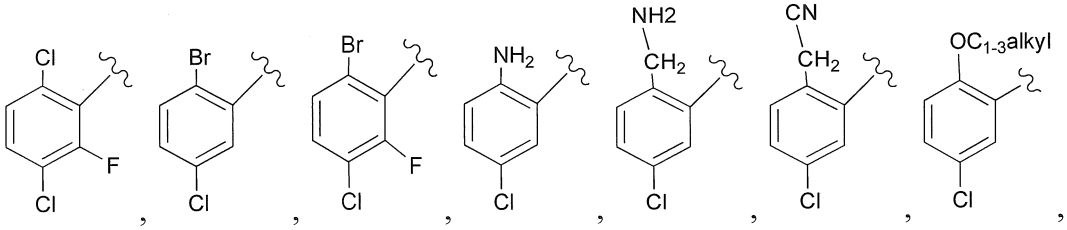
8. Hợp chất theo điểm 2, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối dược dụng của nó, trong đó:

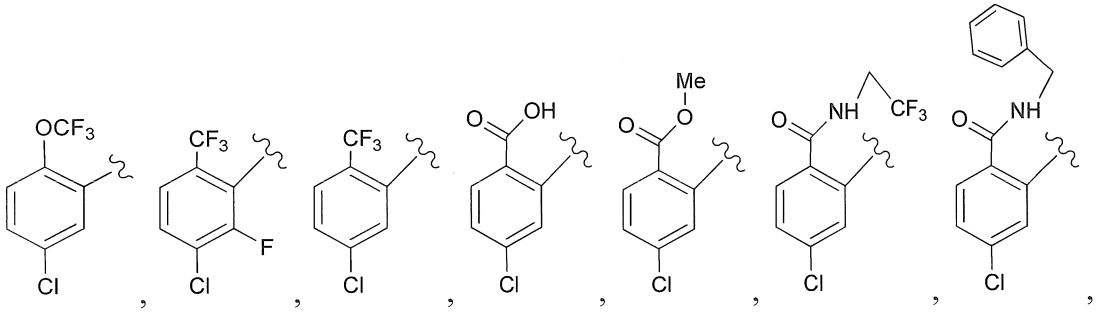
vòng A độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  , và  ;

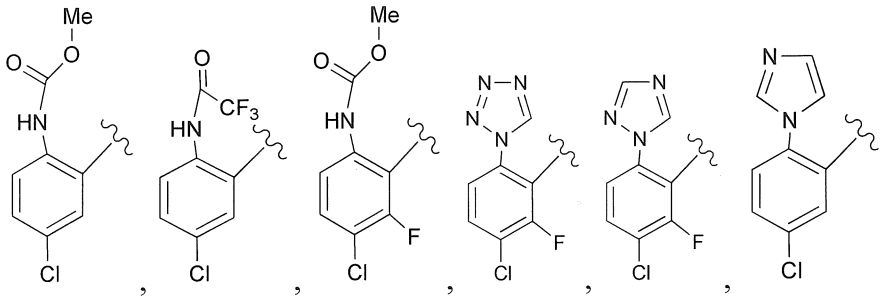
vòng B độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

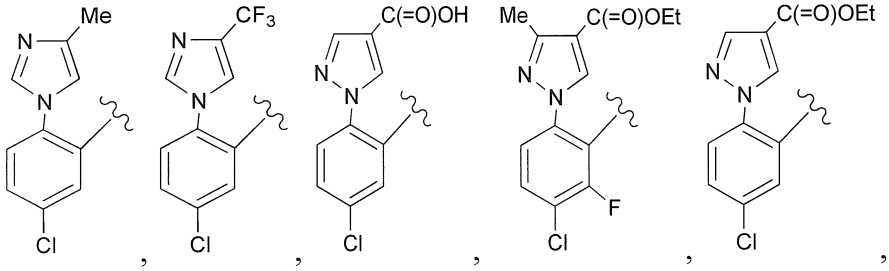
và  ;

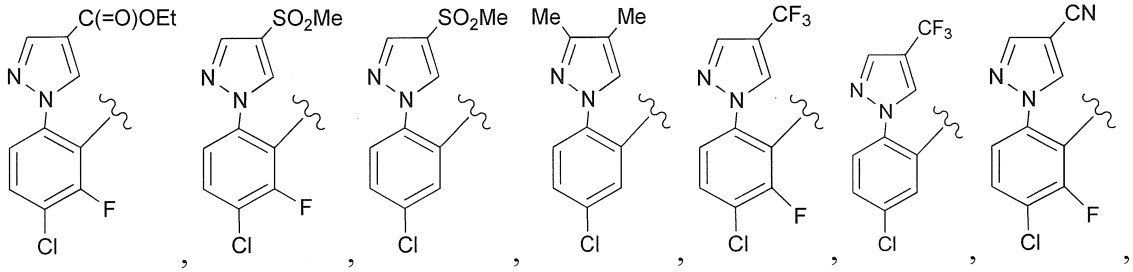
G^1 độc lập được chọn từ  ,

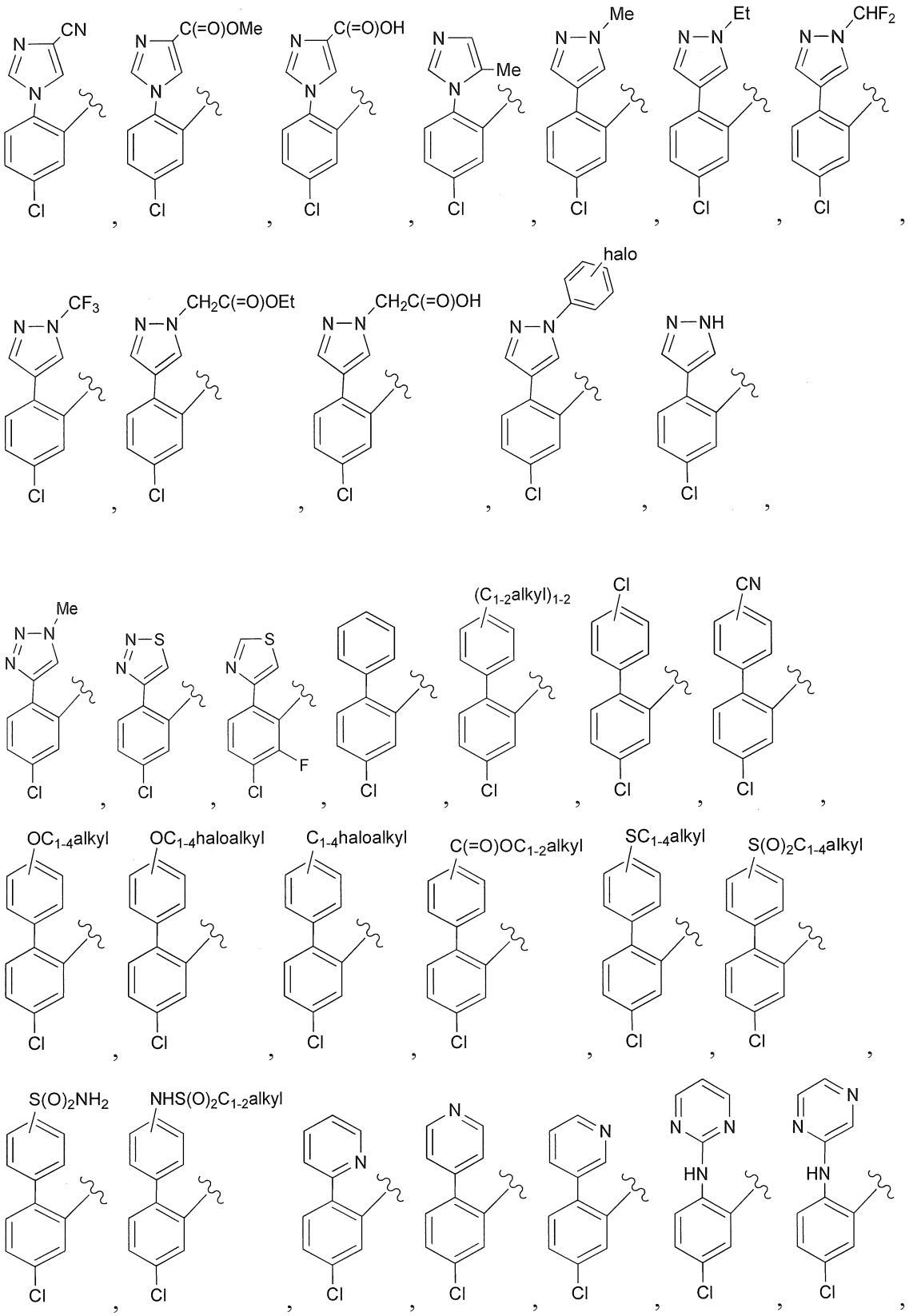
 ,

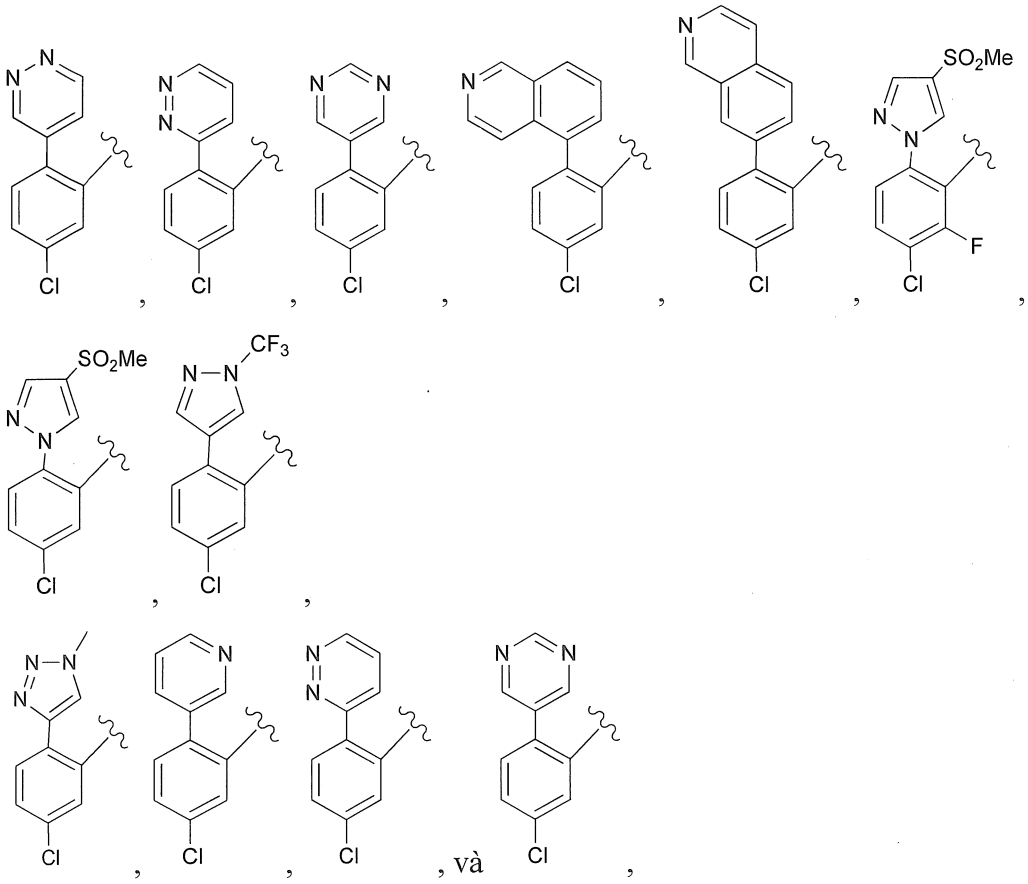
 ,

 ,

 ,

 .


CN
C(=O)OMe
C(=O)OH
Me
Me
Et
CHF2
CF3
CH2C(=O)OEt
CH2C(=O)OH
halo
N—NH
Me
(C1-2alkyl)1-2
Cl
CN
F
OC1-4alkyl
OC1-4haloalkyl
C1-4haloalkyl
C(=O)OC1-2alkyl
SC1-4alkyl
S(O)2C1-4alkyl
S(O)2NH2
NHS(O)2C1-2alkyl
HN
Cl



W độc lập được chọn từ CHR^1, O, NH, và $N(C_{1-4}$ alkyl);

Y độc lập được chọn từ $-CH_2NH-$, -NHC(=O)- và -C(=O)NH-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, F, C_{1-4} alkyl, và hyđroxyl;

R^3 độc lập được chọn từ H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=O)C_{1-4}$ alkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl, và $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alkyl;

R^{3c} độc lập được chọn từ H, CF_2H, CF_3, C_{1-4} alkyl, và CD_3;

R^4 độc lập được chọn từ H, F, và C_{1-4} alkyl; và

R^7 là H.

9. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.