(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) **1-0036473**

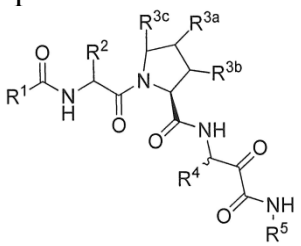
(51)[7] **C07D 207/08**; A61K 31/454; C07D 401/04; C07D 207/09; A61K 31/40

(13) **B**

(21) 1-2019-00329 (22) 15/06/2017
(86) PCT/US2017/037773 15/06/2017 (87) WO 2017/222917 A1 28/12/2017
(30) 62/352,965 21/06/2016 US
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/04/2019 373A
(73) ORION OPHTHALMOLOGY LLC (US)
c/o Ophthotech Corporation, One Penn Plaza, 35th Floor, New York, New York 10119, United States of America
(72) CHEN, Austin, Chih-Yu (CA); GOMEZ, Robert (US); OBALLA, Renata, Marcella (CA); POWELL, David, Andrew (CA); ROPPE, Jeffrey, Roger (US); SEIDERS, Thomas, Jon (US); SHENG, Tao (CA).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PROLINAMIT BÉO VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất prolinamit béo có công thức I,



I

và muối dược dụng, solvat, solvat của muối và tiền dược chất của nó, hữu ích trong việc ngăn ngừa (ví dụ, trì hoãn sự khởi phát hoặc làm giảm nguy cơ phát triển) và điều trị (ví dụ, kiểm soát, làm giảm, hoặc làm chậm sự tiến triển) của bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) và bệnh liên quan đến mắt. Các bệnh này bao gồm AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc. Các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế HTRA1, do đó, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian (một phần hoặc toàn bộ) HTRA1. Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để ức chế hoạt tính proteaza HTRA1 ở mắt hoặc vị trí viêm khớp hoặc bệnh liên quan. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất prolinamit béo mới, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp ngăn ngừa và điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) và bệnh liên quan đến mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mất thị lực nghiêm trọng ở người trên 60 tuổi, tuổi tác là yếu tố gây nguy cơ làm khởi phát AMD cao: khả năng tiến triển AMD gấp ba lần sau tuổi 55, tuy nhiên, có nhiều yếu tố dẫn đến khả năng một cá nhân bị mắc AMD.

Như đã tóm tắt trong công bố quốc tế số WO2001/006262, điều kiện "môi trường" có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ cá nhân mắc AMD hoặc mức độ trầm trọng của bệnh. Phơi nhiễm ánh sáng được cho là yếu tố gây nguy cơ có thể xảy ra, vì AMD ảnh hưởng nghiêm trọng nhất đến điểm vàng, nơi tiếp xúc với ánh sáng cao. (Xem Young, R. W. (1988), Surv. Ophthalmol. 32(4), 252-69; Taylor, H. R. et al., (1990), Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. 88, 163-73; Schalch W. (1992), Exs, 62, 280-98). Lượng thời gian ở ngoài trời có liên quan đến nguy cơ cao mắc bệnh tân mạch hắc mạc ở nam giới, và đội mũ và/hoặc đeo kính có liên quan đến việc giảm tỉ lệ bị drusen mềm (Cruickshanks, K. et al., (1993), Arch. Ophthalmol., 111, 514-518). Việc vô tình tiếp xúc với chiếu xạ vi sóng cũng được chứng minh có liên quan đến sự tiến triển của nhiều drusen (Lim, J. et al., (1993), Retina. 13, 230-3). Một số báo cáo cũng cho rằng việc loại bỏ đục thủy tinh thể và sắc tố mống mắt nhẹ cũng được cho là yếu tố gây nguy cơ (Sandberg, M. et al., (1994), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 35(6), 2734-40). Điều này cho thấy: 1) mắt dễ bị đục thủy tinh thể có nhiều khả năng tiến triển AMD; 2) căng thẳng phẫu thuật loại bỏ đục thủy tinh thể có thể dẫn đến tăng nguy cơ bị AMD, do viêm hoặc các yếu tố khác trong quá trình phẫu thuật; hoặc 3) đục thủy tinh thể ngăn sự tiếp xúc ánh sáng quá mức rơi vào điểm vàng, và trong một số trường hợp ngăn ngừa mắc bệnh AMD. Mặc dù có thể sắc tố mống mắt sẫm màu có thể bảo vệ điểm vàng khỏi bị tổn thương do ánh sáng, nhưng rất khó để phân biệt giữa sắc tố mống mắt đơn thuần và các yếu tố di truyền khác biệt khác mà có thể là các yếu tố gây nguy cơ mắc bệnh trên thực tế.

Hút thuốc, giới tính (phụ nữ có nguy cơ cao hơn), bệnh béo phì, và sự phơi nhiễm lặp lại với chiếu xạ UV cũng làm tăng nguy cơ mắc AMD.

Gần đây, nhiều polymorph nucleotit đơn (SNP) HTRA1 được phát hiện là có liên quan đến nguy cơ cao mắc AMD. Xem, ví dụ, WO2008/013893A2, WO2008/067040A2 và WO2008/094370A2. Các SNP's bao gồm rs11200638, rs10490924, rs3750848, rs3793917 và rs932275. Cụ thể là, nguy cơ alen rs11200638, được phát hiện là có liên quan đến sự biển hiện protein và HTRAl mRNA tăng cao, và HTRA1 là có mặt trong drusen ở bệnh nhân mắc AMD. (Xem Dewan *et al.*, (2006), Science 314:989-992; Yang *et al.*, (2006), Science 314:992-993). Các tài liệu trên chứng minh rằng HTRA1 là yêu tố quan trọng đối với bệnh AMD và sự tiến triển của nó

Theo nghĩa rộng, có hai loại AMD: AMD dạng khô và AMD dạng ướt. Dạng khô là dạng thông thường hơn, và chiếm 85-90% bệnh nhân mắc AMD, và thường không dẫn đến mù lòa. Đối với AMD dạng khô, (cũng được gọi là AMD không mạch máu hoặc AMD không tiết dịch) drusen xuất hiện trên điểm vàng của mắt, các tế bào trong điểm vàng chết, và mất thị lực. AMD dạng khô có thể tiến triển theo ba giai đoạn: 1) AMD dạng khô giai đoạn sớm, 2) AMD dạng khô giai đoạn giữa, và 3) AMD dạng khô giai đoạn nặng. AMD dạng khô cũng có thể tiến triển thành AMD dạng ướt ở bất cứ giai đoạn nào.

AMD dạng ướt (còn gọi là AMD tiết dịch hoặc mạch máu), có liên quan đến phản ứng thần kinh phân đoạn sau bệnh lý. Phản ứng thần kinh phân đoạn sau (PSNV) tìm thấy trong AMD tiết dịch được đặc trưng bởi bệnh tân mạch hắc mạc bệnh lý. Việc rò rỉ các mạch máu bất thường tạo thành trong quá trình này làm tổn thương điểm vàng và làm giảm thị lực, thậm chí gây mù lòa.

Giai đoạn cuối của AMD đặc trưng bởi sự suy giảm hoàn toàn võng mạc thần kinh và các biểu mô sắc tố võng mạc dưới trong khu vực điểm vàng. Giai đoạn nặng của bệnh AMD có thể chia nhỏ thành bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ (GA) và AMD tiết dịch. Bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ đặc trưng bởi việc teo tiến triển của biểu mô sắc tố võng mạc (RPE). Mặc dù GA thường được xem là ít nghiêm trọng hơn AMD tiết dịch do khởi phát bệnh ít đột ngột hơn, tuy nhiên cho đến nay chưa có liệu pháp điều trị nào hiệu quả để ngăn chặn hoặc làm chậm sự tiến triển bệnh.

Hiện nay, việc điều trị AMD dạng khô bao gồm việc sử dụng vitamin và/hoặc kẽm chống oxy hóa. Ví dụ, một nghiên cứu của National Eye Institute đánh giá chế phẩm chứa vitamin C, β-caroten, kẽm oxit và đồng oxit.

Việc điều trị AMD dạng ướt cũng thực sự cấp bách. Thuốc điều trị có sẵn bao gồm: bevacizumab (Avastin®, Genentech, CA), ranibizumab (Lucentis®, Genentech, CA), pegaptanib (Macugen® Bausch & Lomb, NJ), và aflibercept (Eylea®, Regeneron, NY). Trong mỗi ví dụ, thuốc được tiêm vào mắt. Việc tiêm có thể lặp lại mỗi bốn đến tám tuần để giữ hiệu quả có lợi của thuốc. Bệnh nhân có kết quả tích cực có thể phục hồi thị lực một phần do các mạch máu co lại và dịch lỏng dưới võng mạc được hấp thụ, giúp các tế bào võng mạc phục hồi một số chức năng.

Liệu pháp dược lý để điều trị phù điểm vàng liên quan đến AMD đang thiếu. Tiêu chuẩn chăm sóc hiện nay là quang hóa bằng tia laze, mà được sử dụng để ổn định hoặc giải quyết phù điểm vàng và ngăn sự tiến triển của bệnh ở giai đoạn sau. Quang hóa bằng tia laze có thể làm giảm thiếu máu võng mạc bằng cách phá hủy các mô khỏe mạnh và do đó làm giảm nhu cầu trao đổi chất; nó cũng có thể điều chỉnh sự biểu hiện và sản sinh các yếu tố xytokin và trophic khác nhau. Hiện này, chưa có phương pháp điều trị hiện nào để ngăn mất thị lực sau khi AMD dạng khô bước vào giai đoạn nặng. Cũng không có phương pháp dứt điểm nào để ngăn chặn sự tiến triển của AMD dạng khô chuyển sang giai đoạn nặng mà không thể bảo đảm hoặc dừng sự tiến triển của bệnh AMD ngoài việc tránh và/hoặc giảm các yếu tố gây bệnh và bổ sung chế độ ăn uống. Do đó, cần có phương pháp trị liệu mà có thể điều trị bệnh AMD dạng khô và ngăn sự tiến triển từ AMD dạng khô sang AMD dạng ướt.

Hợp chất axit (1-{3-xyclohexyl-2-[naphtalen-2-carbonyl)-amino]-propionyl}-pyrolidin-2-carboxylic [5-(3-xyclohexyl-ureido)-1-dihydroxyboranyl-pentyl]amit được bộc lộ trong Grau, S. et. al., (2006), J. Biol. Chem., 281(10):6124-6129 và in WO2012/078540 (được xác định ở đây là NVP-LB976) làm chất ức chế HTRA1.

Ngoài AMD, một số ấn phẩm đã mô tả vai trò tiềm ẩn của HTRA1 và các bệnh, bao gồm tăng sinh mạch máu võng mạc (Ohkuma, Y., *et al.*, (2014) Clin. Ophthalmol., 8:143-8), foveomacular proliferation (Chowers, I., *et al.*, (2015) Progress in Retinal và Eye Research, 47:64-85), bệnh cơ xương khớp, bao gồm viêm xương khớp, thoái hóa đĩa đệm cột sống, viêm cơ và thoái hóa khớp (Taiden, A.N. và Richards, P.J. (2013)

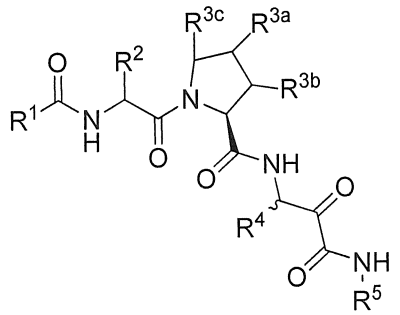
Am. J. Pathology, 182(5):1482-8), và việc điều trị các tế bào sụn tự thân trước khi cấy ghép nội mô (Ollitrault, D. *et al.*, (2015) Tissue Engineering, Part C Methods, 21(2):133-47). Do đó, chất ức chế HTRA1 có thể có hiệu quả trị liệu trong các trường hợp bổ sung này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất đến dẫn xuất prolinamit béo mới có công thức I, và muối dược dụng, solvat, solvat của muối và tiền dược chất của nó, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, và phương pháp ngăn ngừa và điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) và bệnh liên quan đến mắt bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I. Những bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc. Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế HTRA1, và hữu ích trong việc ngăn ngừa và điều trị bệnh có trung gian (một phần hoặc toàn bộ) HTRA1. Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để ức chế Hoạt tính proteaza HTRA1 ở mắt hoặc vị trí viêm khớp hoặc bệnh liên quan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất của nó trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $-C_{1-6}$alkyl,

(iv) $-C_{2-6}$alkenyl,

(v) $-C_{2-6}$alkynyl,

(vi) $-C(O)R^8$,

(vii) $-CO_2R^8$,

(viii) $-CONR^5R^6$,

(ix) –OH,

(x) $-O-C_{1-6}$alkyl,

(xi) –SH,

(xii) $-S(O)_p-C_{1-6}$alkyl,

(xiii) $-S(O)_2NR^5R^6$,

(xiv) $-NO_2$,

(xv) $-NR^5R^6$,

(xvi) $-NHC(O)R^8$,

(xvii) $-NHC(O)OR^8$,

(xviii) $-NHC(O)NR^5R^6$, và

(xix) $-NHSO_2C_{1-6}$alkyl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (iii), (x), (xii) và (xix) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, –haloC_{1-4}alkyl, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5R^6$, –OH, $-O-C_{1-4}$alkyl, –SH và $-S-C_{1-4}$alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-C_{3-8}$alkyl,

(b) $-C_{0-6}$alkyl-R^7, và

(c) $-(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –C_{1-4}alkyl,

(iii) –haloC_{1-4}alkyl,

(iv) –OH,

(v) –O-C_{1-4}alkyl,

(vi) –SH, và

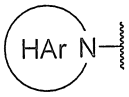
(vii) –S-C_{1-4}alkyl;

R^{3b} và R^{3c} cùng là –$(CH_2)_{2-3}$–, và **R^{3a}** là H; hoặc

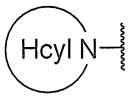
mỗi **R^{3b} và R^{3c}** là H, và **R^{3a}** được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) –aryl,

(c) 

, và

(d) 

,

trong đó HAr là heteroaryl và Hcyl là dị vòng, trong đó mỗi aryl của lựa chọn (b), HAr và Hcyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) –$CR^{10}R^{11}R^{12}$,

(iv) –$(CH_2)_{0-3}$-$NHSO_2$-C_{1-4}alkyl, và

(v) –$(CH_2)_{0-3}$-SO_2-C_{1-4}alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{1-6}alkyl,

(b) –haloC_{1-6}alkyl,

(c) –C_{2-6}alkenyl,

(d) –C_{2-6}alkynyl,

(e) –C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,

(f) $-C_{1-6}$alkyl-aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng nitro hoặc $-N(R^{13})(R^{13})$,

(g) $-C_{1-6}$alkyl-R^9, và

(h) $-$haloC_{1-6}alkyl-R^9;

mỗi R^5 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) $-C_{1-6}$alkyl,

(c) $-C_{0-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(d) $-C_{0-6}$alkyl-heterocyclyl,

(e) $-C_{0-6}$alkyl-heteroaryl, và

(f) $-C_{0-6}$alkyl-aryl,

trong đó nhóm alkyl của lựa chọn (b) – (f) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) $-C(O)C_{1-4}$alkyl,

(iii) $-C(O)OC_{1-4}$alkyl,

(iv) –OH,

(v) $-OC_{1-4}$alkyl,

(vi) –SH,

(vii) $-SC_{1-4}$alkyl,

(viii) $-NH_2$,

(ix) $-NH(C_{1-4}$alkyl), và

(x) $-N(C_{1-4}$alkyl$)(C_{1-4}$alkyl); hoặc

R^5, R^6 và **nguyên tử nitơ mà chúng liên kết** cùng với nhau tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng đôi có từ 6 đến 11 cạnh tùy ý có gốc nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ –O-, $-S(O)_p-$, và $-NR^{13}-$, và trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –haloC_{1-4}alkyl, –OH, $-O-C_{1-4}$alkyl, –SH và $-S-C_{1-4}$alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-C_{3-10}$xycloalkyl, và

(b) –heterocyclyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $–C_{1-4}$alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) $–O-C_{1-4}$alkyl,

(v) –SH, và

(vi) $–S-C_{1-4}$alkyl;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $–C_{1-6}$alkyl,

(b) $–C_{0-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(c) $–C_{0-6}$alkyl-heterocyclyl,

(d) $–C_{0-6}$alkyl-heteroaryl, và

(e) $–C_{0-6}$alkyl-aryl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (a) – (e) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) $–OC_{1-4}$alkyl,

(iv) –SH, và

(v) $–SC_{1-4}$alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $–NH_2$,

(b) $–NH-C_{1-4}$alkyl,

(c) $–N(C_{1-4}alkyl)_2$,

(d) $–NH-C(=O)-NH_2$,

(e) $–NH-C(=O)-NH-C_{1-4}$alkyl,

(f) $–NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$,

(g) $–NH-C(=O)-NH-C_{3-5}$alkenyl,

(h) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl,

(i) –NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl,

(j) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(k) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(l) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(m) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

(n) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl,

(o) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl,

(p) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl,

(q) –NH-C(=O)-C_{1-4}alkyl,

(r) –NH-C(=O)-C_{3-6}xycloalkyl,

(s) –NH-C(=O)-aryl,

(t) –NH-C(=O)-heterocycle,

(u) –NH-C(=O)-heteroaryl, và

(v) –NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (b) đến (v) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –C_{1-4}alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) –O-C_{1-4}alkyl,

(v) –SH,

(vi) –S-C_{1-4}alkyl;

(vii) –NO_2, và

(viii) –CN;

(ix)

R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, –OH và –C_{1-6} alkyl; hoặc

R^{10}, R^{11} và nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành C_{3-12}xycloalkyl hoặc nhóm heterocyclyl;

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) –C_{1-4}alkyl,

(c) –C(O)-C_{1-4}alkyl,

(d) –C(O)NH_2,

(e) –C(O)-NH(C_{1-4}alkyl),

(f) –C(O)-NH(C_{3-6}xycloalkyl),

(g) –C(O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(h) –C(O)O-C_{1-4}alkyl, và

(i) –C(O)O-C_{1-4}alkylaryl;

p là 0, 1 hoặc 2,

Theo phương án thứ hai, đối với hợp chất của phương án thứ nhất, $\mathbf{R^1}$ được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) –C(O)R^8,

(iv) –CONR^5R^6,

(v) –OH,

(vi) –O-C_{1-6}alkyl,

(vii) –S(O)$_p$-C_{1-6}alkyl,

(viii) –S(O)$_2$NR^5R^6,

(ix) –NHC(O)R^8,

(x) –NHC(O)OR^8,

(xi) –NHSO_2C_{1-6}alkyl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (iii), (x), (xii) và (xix) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, –haloC_{1-4}alkyl, –COR^8, –CO_2R^8, -CONR^5R^6, –NR^5R^6, –OH, –O-C_{1-4}alkyl, –SH và –S-C_{1-4}alkyl.

Theo phương án thứ ba, đối với hợp chất của phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-C_{1-6}alkyl-R^7$, và

(b) $-(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$,

trong đó nhóm alkyl của lựa chọn (a) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) $-C_{1-4}alkyl$,

(iii) $-haloC_{1-4}alkyl$,

(iv) –OH,

(v) $-O-C_{1-4}alkyl$,

(vi) –SH, và

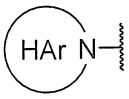
(vii) $-S-C_{1-4}alkyl$.

Theo phương án thứ tư, đối với hợp chất của phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm bao gồm:

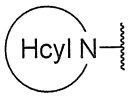
(a) $-(CH_2)_{1-6}-R^7$, và

(b) $-(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$.

Theo phương án thứ năm, đối với hợp chất của phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, mỗi $\mathbf{R^{3b}}$ **và** $\mathbf{R^{3c}}$ là H, và $\mathbf{R^{3a}}$ được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) 

, và

(b) 

,

trong đó HAr là heteroaryl và Hcyl là dị vòng, trong đó mỗi HAr và Hcyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) $-CR^{10}R^{11}R^{12}$,

(iv) $-(CH_2)_{0-3}-NHSO_2-C_{1-4}alkyl$, và

(v) $-(CH_2)_{0-3}-SO_2-C_{1-4}$alkyl.

Theo phương án thứ sáu, đối với hợp chất của phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, **R**^{4} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-C_{1-6}$alkyl,

(b) $-C_{2-6}$alkenyl,

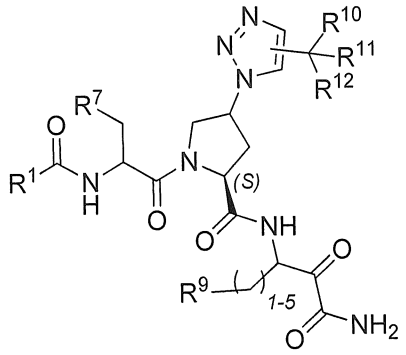
(c) $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,

(d) $-C_{1-6}$alkyl-aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng nitro hoặc -N(R^{13})(R^{13}), và

(e) $-C_{1-6}$alkyl-R^9.

Theo phương án thứ bảy, đối với hợp chất của phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, **R**^{4} là $-C_{1-6}$alkyl-R^9.

Theo phương án thứ tám, đối với hợp chất của phương án thứ nhất là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất của nó; trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) –C_{1-6}alkyl,

(iv) –C_{2-6}alkenyl,

(v) –C_{2-6}alkynyl,

(vi) –C(O)R^8,

(vii) –CO_2R^8,

(viii) –$CONR^5R^6$,

(ix) –OH,

(x) –O-C_{1-6}alkyl,

(xi) –SH,

(xii) –$S(O)_p$-C_{1-6}alkyl,

(xiii) –$S(O)_2NR^5R^6$,

(xiv) –NO_2,

(xv) –NR^5R^6,

(xvi) –NHC(O)R^8,

(xvii) –NHC(O)OR^8,

(xviii) –$NHC(O)NR^5R^6$, và

(xix) –$NHSO_2C_{1-6}$alkyl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (iii), (x), (xii) và (xix) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, –haloC_{1-4}alkyl, –COR^8, –CO_2R^8, -$CONR^5R^6$, –NR^5R^6, –OH, –O-C_{1-4}alkyl, –SH và –S-C_{1-4}alkyl;

mỗi R^5 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) –C_{1-6}alkyl,

(c) –C_{0-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(d) –C_{0-6}alkyl-heterocyclyl,

(e) –C_{0-6}alkyl-heteroaryl, và

(f) –C_{0-6}alkyl-aryl,

trong đó mỗi trong số các nhóm alkyl của lựa chọn (b) – (f) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –C(O)C_{1-4}alkyl,

(iii) –C(O)OC_{1-4}alkyl,

(iv) –OH,

(v) –OC_{1-4}alkyl,

(vi) –SH,

(vii) –SC_{1-4}alkyl,

(viii) –NH_2,

(ix) –NH(C_{1-4}alkyl), và

(x) –N(C_{1-4}alkyl)(C_{1-4}alkyl); hoặc

R^5, R^6 và nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng đôi có từ 6 đến 11 cạnh tùy ý có gốc nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ –O-, -$S(O)_p$-, và NR^{13}-, và trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –haloC_{1-4}alkyl, -OH, –O-C_{1-4}alkyl, –SH và –S-C_{1-4}alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{3-10}xycloalkyl, và

(b) –C_{4-10}heterocyclyl,

trong đó mỗi trong số lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –C_{1-4}alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) –O-C_{1-4}alkyl,

(v) –SH, và

(vi) –S-C_{1-4}alkyl;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{1-6}alkyl,

(b) –C_{0-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(c) –C_{0-6}alkyl-heterocyclyl,

(d) –C_{0-6}alkyl-heteroaryl, và

(e) $-C_{0-6}$alkyl-aryl,

trong đó nhóm alkyl của lựa chọn (a) – (e) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) $-OC_{1-4}$alkyl,

(iv) –SH, và

(v) $-SC_{1-4}$alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-NH_2$,

(b) $-NH-C_{1-4}$alkyl,

(c) $-N(C_{1-4}alkyl)_2$,

(d) $-NH-C(=O)-NH_2$,

(e) $-NH-C(=O)-NH-C_{1-4}$alkyl,

(f) $-NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$,

(g) $-NH-C(=O)-NH-C_{3-5}$alkenyl,

(h) $-NH-C(=O)-NH-C_{3-5}$alkynyl,

(i) $-NH-C(=O)-NH-C_{3-6}$xycloalkyl,

(j) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(k) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(l) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(m) $-NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}$alkyl,

(n) $-NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}$xycloalkyl,

(o) $-NH-C(=O)-O-C_{1-4}$alkyl,

(p) $-NH-C(=O)-O-C_{1-4}$alkylaryl,

(q) $-NH-C(=O)-C_{1-4}$alkyl,

(r) $-NH-C(=O)-C_{3-6}$xycloalkyl,

(s) –NH-C(=O)-aryl,

(t) –NH-C(=O)-heterocycle,

(u) –NH-C(=O)-heteroaryl, và

(v) $-NH-SO_2-C_{1-4}$alkyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (b) đến (v) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $-C_{1-4}$alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) $-O-C_{1-4}$alkyl,

(v) –SH,

(vi) $-S-C_{1-4}$alkyl;

(vii) $-NO_2$, và

(viii) –CN;

R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, –OH và $-C_{1-6}$ alkyl; hoặc

R^{10}, R^{11} và nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành C_{3-12}xycloalkyl hoặc nhóm heterocyclyl;

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) $-C_{1-4}$alkyl,

(c) $-C(O)-C_{1-4}$alkyl,

(d) $-C(O)NH_2$,

(e) $-C(O)-NH(C_{1-4}$alkyl),

(f) $-C(O)-NH(C_{3-6}$xycloalkyl),

(g) $-C(O)-N(C_{1-4}$alkyl$)_2$,

(h) $-C(O)O-C_{1-4}$alkyl, và

(i) $-C(O)O-C_{1-4}$alkylaryl; và

p là 0, 1 hoặc 2,

Theo phương án thứ chín, đối với hợp chất của phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên có công thức (Ia), **R^1** được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl, và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $–C(O)R^8$,

(iv) $–CONR^5R^6$,

(v) –OH,

(vi) $–O-C_{1-6}alkyl$,

(vii) $–S(O)_p-C_{1-6}alkyl$,

(viii) $–S(O)_2NR^5R^6$,

(ix) $–NHC(O)R^8$,

(x) $–NHC(O)OR^8$, và

(xi) $–NHSO_2C_{1-6}alkyl$,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (vi), (vii), và (xi) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $–haloC_{1-4}alkyl$, $-COR^8$, $–CO_2R^8$, $–CONR^5R^6$, $–NR^5R^6$, –OH, $–O-C_{1-4}alkyl$, –SH và $–S-C_{1-4}alkyl$;

R^7 là $–C_{3-10}xycloalkyl$;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $–NH-C(=O)-NH-C_{1-4}alkyl$,

(b) $–NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$,

(c) $–NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkenyl$,

(d) $–NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl$,

(e) $–NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl$,

(f) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(g) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(h) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(i) $–NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl$,

(j) $–NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl$,

(k) $–NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, và

(l) $–NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl$,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) đến (l) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –C_{1-4}alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) –O-C_{1-4}alkyl,

(v) –SH, và

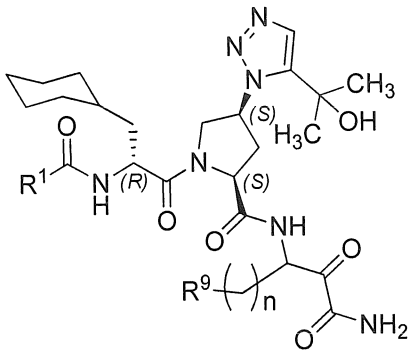
(vi) –S-C_{1-4}alkyl;

mỗi $\mathbf{R^{10}}$ và $\mathbf{R^{11}}$ là–C_{1-4}alkyl, hoặc

R^{10}, R^{11} và nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và

$\mathbf{R^{12}}$ là –OH.

Theo phương án thứ mười, hợp chất theo phương án đầu tiên là hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất của nó, trong đó $\mathbf{R^1}$ được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl, và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $-C(O)R^8$,

(iv) $-CONR^5R^6$,

(v) –OH,

(vi) $-O-C_{1-6}alkyl$,

(vii) $-S(O)_p-C_{1-6}alkyl$,

(viii) $-S(O)_2NR^5R^6$,

(ix) $-NHC(O)R^8$,

(x) $-NHC(O)OR^8$,

(xi) $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, và

(xii) $C_{1-4}alkyl$;

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (vi), (vii), và (xi) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $-haloC_{1-4}alkyl$, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5R^6$, –OH, $-O-C_{1-4}alkyl$, –SH và $-S-C_{1-4}alkyl$;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-NH-C(=O)-NH-C_{1-4}alkyl$,

(b) $-NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$,

(c) $-NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkenyl$,

(d) $-NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl$,

(e) $-NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl$,

(f) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(g) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(h) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(i) $-NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl$,

(j) $-NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl$,

(k) $-NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, và

(l) $-NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl$,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) đến (l) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $-C_{1-4}alkyl$,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) $-O-C_{1-4}alkyl$,

(v) –SH, và

(vi) $-S-C_{1-4}alkyl$; và

n là 1 đến 5,

Theo phương án thứ mười một, đối với hợp chất theo phương án thứ mười n là 4.

Theo phương án thứ mười hai, đối với hợp chất theo phương án thứ mười hoặc mười một, $\mathbf{R^1}$ là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $-C(O)R^8$,

(iv) $-CONR^5R^6$,

(v) –OH,

(vi) $-O-C_{1-6}alkyl$,

(vii) $-S(O)_p-C_{1-6}alkyl$, và

(viii) $-S(O)_2NR^5R^6$;

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (vi) và (vii) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $-haloC_{1-4}alkyl$, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONH_2$, –OH, và $-O-C_{1-4}alkyl$.

Theo phương án mười ba, đối với hợp chất theo phương án thứ mười hoặc mười một R^1 là naphtyl.

Theo phương án mười bốn, đối với hợp chất theo phương án thứ mười hoặc mười một R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) vòng heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N bổ sung; và

(b) vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ có 8, 9, hoặc 10 cạnh có nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N bổ sung;

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng a nhóm được chọn từ: OH và $C_{1-4}alkyl$.

Theo phương án mười lăm, hợp chất theo phương án đầu tiên là hợp chất được chọn từ:

(2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

metyl (3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-metyl-2-oxopentanoyl)glyxinat;

(2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-((2-metoxyetyl)amino)-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxohexan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-isobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-etylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(isoxazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyrimidin-5-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(1-oxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-3-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-2-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(prop-2-yn-1-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(7-(3-allylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyanometyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-((triflometyl)sulfonamido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyclopropylsulfonyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxohex-5-en-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)isonicotinamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(prop-2-yn-1-yl)ureido)heptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamido)-3-

xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,8-naphtyridin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinazolin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-2-

carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,8-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,7-naphtyridin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-

carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-6-

carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoxazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(oxazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(oxazol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(3-carbamoylbenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-carbamoylbenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(3-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-

(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-flobenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-flobenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(3-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-((metylperoxy)thio)benzamido)-propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(3-((metylperoxy)thio)benzamido)-propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((diflometyl)sulfonyl)benzamido)-

propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((2-amino-2-oxoetyl)sulfonyl)benzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(isopropylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(nicotinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(picolinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isonicotinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrimidine-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-1-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-4-carboxamido)propanoyl)-

4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-

carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-

carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-2-(4-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)quinolin-3-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((2-amino-2-oxoetyl)sulfonyl)benzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((diflometyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)-1*H*-indazol-7-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((R)-3-xyclohexyl-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-

nitrophenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-(4-axetamidophenyl)-4-amino-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-(3-xyclohexylureido)phenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

benzyl (2-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-amino-3,4-dioxobutyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-

2-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat; và

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-(3-metyloxetan-3-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

hoặc muối dược dụng, solvat, muối của solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Theo phương án mười sáu, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ phương án thứ nhất đến phương án mười lăm, và chất mang dược dụng.

Theo phương án mười bảy, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa, hoặc điều trị bệnh về mắt được chọn từ AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc, bao gồm: bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ phương án thứ nhất đến phương án mười lăm, hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất của nó, hoặc dược phẩm theo phương án mười sáu.

Theo phương án mười tám, đối với phương pháp theo phương án mười bảy, phương pháp ngăn ngừa được chọn từ việc trì hoãn sự khởi phát của bệnh và làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh về mắt, trong đó bệnh về mắt được chọn từ AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc.

Theo phương án mười chín, đối với phương pháp theo phương án mười bảy, phương pháp điều trị bệnh về mắt được chọn từ việc kiểm soát, làm giảm, và làm chậm sự tiến triển của, trong đó bệnh được chọn từ AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc.

Theo phương án hai mươi, đối với phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ phương án mười bảy đến phương án mười chín, bệnh này là bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ.

Theo phương án hai mươi mốt, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính proteaza HtrAl ở mắt, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của một trong số các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ phương án thứ nhất đến mười lăm hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất của nó, hoặc dược phẩm theo phương án mười sáu.

Bất cứ dấu hiệu nào của một phương án đều có thể áp dụng cho tất cả các phương án được xác định trong bản mô tả này. Hơn nữa, bất kỳ dấu hiệu nào của một phương án đều có thể độc lập kết hợp, một phần hoặc toàn bộ với các phương án khác được mô tả ở đây theo cách bất kỳ, ví dụ, một, hai, hoặc ba hoặc nhiều phương án có thể kết hợp một phần hoặc toàn bộ. Hơn nữa, bất kỳ dấu hiệu nào của một phương án đều có thể kết hợp tùy ý với các phương án khác. Phương án bất kỳ của phương pháp có thể bao gồm phương án khác của hợp chất, và phương án bất kỳ của hợp chất có thể kết hợp để tạo thành phương pháp theo phương án khác.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tất cả các sáng chế, đơn, đơn đã công bố và tài liệu đã công bố khác được tham khảo trong bản mô tả này được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung trừ khi có quy định khác. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho một thuật ngữ trong bản mô tả này, những định nghĩa trong phần này là những định nghĩa có tính phổ quát trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "bệnh nhân" bao gồm động vật có vú như chuột nhắt, chuột, bò, cừu, lợn, thỏ, dê, ngựa, khỉ, chó, mèo, và người.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ gốc bất kỳ của flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ mạch hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng được thể hiện của nguyên tử cacbon. Ví dụ, C_{1-6}alkyl

thể hiện rằng nhóm có thể có từ 1 đến 6 (toàn bộ) nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, alkyl là C_{1-6}alkyl mà là gốc hydrocacbon no mạch nhánh hoặc mạch thẳng có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkyl bao gồm nhưng không khỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, và *tert*-butyl. Ký hiệu "C_{0-n}alkyl" thể hiện sự vắng mặt của gốc alkyl, hoặc sự có mặt của gốc alkyl có 1 đến n nguyên tử cacbon. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "C_{0-6}alkyl-R^5" thể hiện rằng nhóm R^5 liên kết trực tiếp với gốc chính (parent moiety), hoặc thể hiện rằng có nhóm alkyl xen kẽ có 1 đến 6 nguyên tử cacbon giữa R^5 và gốc chính; nhóm xem kẽ này có thể là, ví dụ, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CH(CH_3)–$ và $–C(CH_3)_2–$.

Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thế bằng halo. Theo một số phương án, nhiều hơn một nguyên tử hydro (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14) được thế bằng halo. Theo những phương án này, mỗi nguyên tử hydro có thể được thế bằng halogen tương tự (ví dụ, flo) hoặc nguyên tử hydro có thể được thế bằng sự kết hợp của các halogen khác nhau (ví dụ, flo và clo). "Haloalkyl" cũng bao gồm gốc alkyl trong đó tất cả các hydro được thế bằng halo (đôi khi trong bản mô tả này dùng để chỉ perhaloalkyl, nghĩa là, perfloalkyl, như triflometyl).

Như được mô tả trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -O-(alkyl). Alkoxy có thể là, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, pentoxy, 2-pentoxy, 3-pentoxy, hoặc hexyloxy. Cũng như vậy, thuật ngữ "thioalkoxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -S-(alkyl). Thuật ngữ "haloalkoxy" và "thiohaloalkoxy" lần lượt dùng để chỉ -O-(haloalkyl) và -S-(haloalkyl). Thuật ngữ "sulfhydryl" dùng để chỉ -SH.

Thuật ngữ "aralkyl" dùng để chỉ gốc alkyl trong đó nguyên tử hydro alkyl được thế bằng nhóm aryl. Một trong số các cacbon của gốc alkyl có vai trò như điểm liên kết nhóm aralkyl với gốc khác. Ví dụ không nhằm giới hạn về "aralkyl" bao gồm các nhóm benzyl, 2-phenyletyl, và 3-phenylpropyl.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số lượng được thể hiện của nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl có thể bao gồm, nghĩa là, vinyl, allyl, 1-butenyl, và 2-hexenyl. Theo một số phương án, alkenyl là C2-6alkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số lượng được thể hiện của nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl có thể bao gồm, nghĩa là, etynyl, propargyl, 1-butynyl, và 2-hexynyl. Theo một số phương án, alkynyl là C2-6alkynyl.

Thuật ngữ "heterocycle", "heterocyclyl" hoặc "heterocyclic" như được sử dụng trong bản mô tả này trừ khi có quy định khác, là hệ vòng dị vòng hai vòng có 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh ổn định hoặc vòng đơn có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh ổn định mà chứa ít nhất một vòng không thơm (ví dụ, no hoặc không no một phần) mà chứa nguyên tử cacbon và từ một đến bốn, tốt hơn là đến ba, nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý bị ôxy hóa như N-oxit, sulfoxit hoặc sulfon, và trong đó nguyên tử nitơ có thể tùy ý được bậc bốn hóa. Hợp chất dị vòng có thể liên kết thông qua nguyên tử cacbon mạch vòng hoặc, nếu có sẵn, thông qua nguyên tử nitơ mạch vòng. Hệ vòng hai vòng dị vòng có thể là hệ vòng dị vòng hai vòng ngưng tụ, bắc cầu, hoặc xoắn. Theo một số phương án, heterocyclyl là vòng đơn có 4 đến 7, tốt hơn là 4 đến 6, nguyên tử mạch vòng, trong đó 1 hoặc 2 là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Theo một số phương án, nhóm heterocyclyl là vòng đôi, và trong trường hợp, vòng thứ hai có thể là vòng thơm hoặc không thơm mà bao gồm nguyên tử cacbon và từ một đến bốn, tốt hơn là đến ba, nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc vòng thứ hai có thể là vòng benzen, hoặc "xycloalkyl", hoặc "xycloalkenyl", như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ về nhóm dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở azetidin, chroman, dihydrofuran, dihydropyran, dioxan, dioxolan, hexahydroazepin, imidazolidin, imidazolin, indolin, isochroman, isoindolin, isothiazolin, isothiazolidin, isoxazolin, isoxazolidin, morpholin, oxazolin, oxazolidin, oxetan, piperazin, piperidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, dihydropyridazin, pyran, pyrazolidin, pyrazolin, pyrolidin, pyrolin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thiamorpholin, tetrahydrothiophen, thiazolin, thiazolidin, thiomorpholin, thietan, thiolan, sulfolan, 1,3-dioxolan, 1,3-oxazolidin, 1,3-thiazolidin, tetrahydrothiopyran, tetrahydrotriazin, 1,3-dioxan, 1,4-dioxan, hexahydrotriazin, tetrahydro-oxazin, tetrahydropyrimidin, perhydroazepin, perhydro-1,4-diazepin, perhydro-1,4-oxazepin, 7-azabixyclo[2,2,1]heptan, 3-azabixyclo[3,2,0]heptan, 7-azabixyclo[4,1,0]heptan, 2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan, tropan, 2-oxa-6-

azaspiro[3,3]heptan, dihydrobenzofuran, diydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazol, và dihydrobenzothiazolyl, và N-oxit hoặc sulfon hoặc sulfoxit của nó.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc đa vòng no hoàn toàn có số lượng được chỉ định của nguyên tử cacbon vòng. Xycloalkyl đa vòng có thể là hệ vòng ngưng tụ, bắc cầu hoặc xoắn. Nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, norbornyl (bixyclo[2,2,1]heptyl), decalinyl, adamantyl, spiropentyl, bixyclo[2,1,0]pentyl, bixyclo[3,1,0]hexyl, spiro[2,4]heptyl, spiro[2,5]octyl, bixyclo[5,1,0]octyl, spiro[2,6]nonyl, bixyclo[2,2,0]hexyl, spiro[3,3]heptyl, bixyclo[4,2,0]octyl, bixyclo[2,2,2]octyl, và spiro[3,5]nonyl. Theo một số phương án, xycloalkyl là vòng đơn C3-8xycloalkyl. Theo phương án khác, xycloalkyl là C5-12xycloalkyl vòng đôi hoặc vòng ba. Theo phương án khác, xycloalkyl là C5-12xycloalkyl vòng xoắn.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon đơn vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc đa vòng không bão hòa một phần. Cacbon mạch vòng (ví dụ, no hoặc không no) là điểm liên kết phần tử thế xycloalkenyl. Gốc xycloalkenyl có thể bao gồm, nghĩa là, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, hoặc norbornenyl. Theo một số phương án, xycloalkenyl là C4-10xycloalkenyl. Theo phương án khác, xycloalkenyl là C4-6xycloalkenyl. Theo một số phương án, xycloalkenyl là vòng đơn. Theo một số phương án, xycloalkenyl là vòng đôi.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, là nhằm thể hiện vòng cacbon vòng đơn hoặc vòng đôi bất kỳ có 6 cạnh trong mỗi vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm. Ví dụ về aryl bao gồm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, hoặc biphenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl", như được sử dụng trong bản mô tả này trừ khi có quy định khác, là hệ vòng hai vòng ngưng tụ có 9 hoặc 10 cạnh ổn định hoặc vòng đơn có 5, 6 hoặc 7 cạnh ổn định mà bao gồm ít nhất một vòng thơm, mà bao gồm nguyên tử cacbon và từ một đến bốn, tốt hơn là đến ba, nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong đó nguyên tử khác loại lưu huỳnh và nitơ có thể tùy ý bị ôxy hóa, và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được bậc bốn hóa. Trong trường hợp mà "heteroaryl" mà là nhóm vòng đôi, vòng thứ hai không cần là vòng thơm và không cần

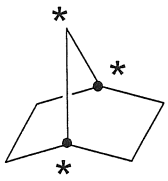
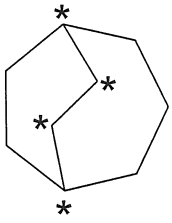
bao gồm nguyên tử khác loại. Theo đó, "heteroaryl" vòng đôi bao gồm, ví dụ, vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh ổn định bao gồm nguyên tử cacbon và từ một đến bốn, tốt hơn là đến ba, nguyên tử khác loại, như được xác định ngay ở trên, được ngưng tụ với vòng benzen, hoặc "heteroaryl" đơn vòng thứ hai, hoặc "heteroxyclyl", "xycloalkyl", hoặc "xycloalkenyl", như xác định ở trên. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzimidazol, benzopyrazol, benzisothiazol, benzisoxazol, benzofuran, isobenzofuran, benzothiazol, benzothiophen, benzotriazol, benzoxazol, xinolin, furan, furazan, imidazol, indazol, indol, indolizin, isoquinolin, isothiazol, isoxazol, naphthyridin, oxadiazol, oxazol, phthalazin, pteridin, purin, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrol, quinazolin, quinolin, quinoxalin, tetrazol, thiadiazol, thiazol, thiophen, triazin, triazol, benzimidazol, benzothiadiazol, isoindol, pyrrolopyridin, imidazopyridin như imidazo[1,2-a]pyridin, pyrazolopyridin, pyrrolopyrimidin và N-oxit của nó.

Thuật ngữ "axyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ những nhóm có nguồn gốc từ axit hữu cơ bằng cách loại bỏ phần hydroxy của axit. Theo đó, axyl có nghĩa là bao gồm, ví dụ, axetyl, propionyl, butyryl, decanoyl, pivaloyl, benzoyl và tương tự.

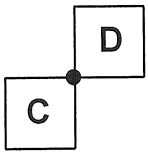
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ngưng tụ" dùng để chỉ sự liên kết giữa hai vòng trong đó hai nguyên tử liền kề chung nhau ít nhất một liên kết (no hoặc không no) là liên kết chung cho các vòng. Ví dụ, trong cấu trúc dưới đây, vòng A và B là ngưng tụ 

. Ví dụ về cấu trúc vòng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, decahydronaphtalen, 1H-indol, quinolon, chroman, bixyclo[2,1,0]pentan và 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anulen.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bắc cầu" dùng để chỉ sự liên kết trong đó có ba hoặc nhiều nguyên tử chung giữa hai vòng. Cấu trúc dưới đây


và

là ví dụ về vòng "bắc cầu" vì các nguyên tử được chỉ định

là chung giữa ít nhất hai vòng. Ví dụ về cấu trúc vòng bắc cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[1,1,1]pentan, 2-oxabixyclo[1,1,1]pentan, 5-azabixyclo[2,1,1]hexan, 6-azabixyclo[3,1,1]heptan, adamantan và norbornan.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xoắn" dùng để chỉ sự liên kết giữa hai vòng trong đó hai vòng này chỉ có một nguyên tử chung. Ví dụ, trong cấu trúc 

vòng C và D được liên kết bởi liên kết xoắn. Ví dụ về cấu trúc vòng được liên kết xoắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, spiro[3,3]heptan, 2,6-diazaspiro[3,3]heptan, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan, spiro[4,5]decane và 2,6-dioxaspiro[3,3]heptan.

Đối với mỗi gốc hữu cơ được xác định ở đây, nguyên tử bất kỳ có thể tùy ý được thế, nghĩa là, bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Trừ khi có quy định khác, khi liên kết được mô tả trong cấu trúc hóa học dạng  , nghĩa là liên kết ấy ở vị trí trung tâm lập thể trong đó cấu trúc này có thể có cấu tạo *S* hoặc *R* như được hiểu theo hệ thống Cahn-Ingold System để đặt tên các chất đồng phân đối quang. Ví dụ, ký hiệu  có thể biểu thị rằng liên kết ở vị trí xác định trước có thể là  hoặc  . Sự có mặt của không giới hạn hợp chất được lấy làm ví dụ chỉ ở một raxemat, mà có thể bao gồm tất cả các cấu hình lập thể có thể.

Thuật ngữ "đang điều trị", "điều trị", hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ chung việc kiểm soát, làm giảm, cải thiện, làm chậm sự tiến triển của hoặc loại bỏ tình trạng đã biết khi tình trạng được thiết lập. Ngoài nghĩa thông thường, thuật ngữ "đang ngăn ngừa", "ngăn ngừa", hoặc "việc ngăn ngừa" cũng dùng để chỉ việc trì hoãn sự khởi phát của, hoặc làm giảm nguy cơ phát triển tình trạng đã biết hoặc của tiến trình mà có thể gây ra tình trạng, hoặc sự tái phát các triệu chứng của tình trạng bệnh.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" là lượng đủ để đem lại hiệu quả hoặc kết quả lâm sàng mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được sử dụng trong một hoặc nhiều lần sử dụng. Lượng hữu hiệu thường là đủ để làm giảm, cải thiện, làm ổn định, đảo ngược, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển tình trạng bệnh.

Các dạng hợp chất và muối

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó tồn tại dưới dạng raxemat và hỗn hợp raxemic, hỗn hợp làm giàu các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân đối quang riêng rẽ, chất đồng phân không đối quang riêng rẽ và các hỗn hợp đồng phân không đối quang. Hợp chất theo sáng chế có thể, do bản chất tâm bất đối xứng hoặc quay giới hạn, có mặt dưới dạng các chất đồng phân (ví dụ, các chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang).

Cần phải hiểu rằng khi hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng có mặt trong hợp chất theo sáng chế, thông thường sẽ có thể có các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối quang của các cấu trúc được lấy làm ví dụ, và các chất đồng phân không đối quang tinh khiết và các chất đồng phân đối quang tinh khiết là phương án được ưu tiên. Được dự định là các đồng phân lập thể tinh khiết, chất đồng phân không đối quang tinh khiết, chất đồng phân đối quang tinh khiết, và hỗn hợp của chúng, là thuộc phạm vi của sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân, bất kể là được tách, tinh khiết, tinh khiết một phần, hoặc ở dạng hỗn hợp raxemic, của các hợp chất theo sáng chế đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế các chất đồng phân này và việc tách hỗn hợp các chất đồng phân này có thể được thực hiện theo kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân riêng rẽ bằng các phép sắc ký hoặc bằng cách kết tinh, và raxemat có thể được tách thành các chất đồng phân đối quang tương ứng hoặc bằng phép sắc ký trên pha bất đối hoặc bằng cách phân giải.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân cis, trans, syn, anti, entgegen (E), và zusammen (Z) và hỗn hợp của chúng. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể ở dạng đa hỗn biến, trong các trường hợp này, sáng chế bao gồm tất cả dạng hỗn biến của các hợp chất được mô tả ở đây, mặc dù chỉ dạng hỗn biến đơn được thể hiện. Ngoài ra, khi thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế bao gồm nhóm mà có thể được hỗn biến hóa, tất cả các dạng hỗn biến đều được bao gồm trong đó. Ví dụ, heteroaryl được thế hydroxy bao gồm 2-hydroxypyridin và 2-pyridon, 1-hydroxyisoquinolin và 1-oxo-1,2-dihyroisoquinolin, 4-hydroxyquinazolin và 4-oxo-

3,4-dihydroquinazolin, và tương tự. Tất cả các dạng chất đồng phân này của các hợp chất đều được bao gồm trong sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm chính các hợp chất, và muối của chúng, solvat, solvat của muối và tiền dược chất của chúng, nếu thích hợp. Muối phù hợp với mục đích của sáng chế tốt hơn là muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế. Muối mà bản thân chúng không thích hợp để sử dụng dược dụng nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để phân tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm trong phạm vi sáng chế. Muối, ví dụ, có thể tạo thành giữa anion và phần tử thế tích điện dương (ví dụ, amino) trên hợp chất được mô tả ở đây. Các anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, và axetat. Tương tự, muối cũng có thể tạo thành giữa cation và phần tử thế tích điện âm (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất được mô tả ở đây. Các cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie, ion canxi, và amoni cation như ion tetrametylammoni.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "muối dược dụng" dùng để chỉ dẫn xuất trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo ra muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối với axit vô cơ hoặc hữu cơ của gốc bazơ như amin; muối kiềm hoặc muối hữu cơ của gốc axit như axit carboxylic; và tương tự. Khi hợp chất theo sáng chế là bazơ, muối dược dụng bao gồm muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc tạo thành, ví dụ, từ axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ như clohydric, bromhydric, sulfonic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric và tương tự; và muối được điều chế từ axit hữu cơ như axetic, propionic, suxcinic, glyxolic, stearic, lactic, malic, tartaric, xitric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylaxetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, benzensulfonic, toluensulfonic, naphtalendisulfonic, metansulfonic, etansulfonic, etandisulfonic, camphorsulfonic, gluconic, mandelic, mucic, pantothenic, oxalic, isethionic, và tương tự.

Khi hợp chất theo sáng chế có tính axit, muối có thể được điều chế từ các bazơ không độc dược dụng, bao gồm bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối mà có thể được điều chế bao gồm muối lithi, muối natri, muối kali, muối magie, muối canxi, muối dixyclohexylamin, muối N-metyl-D-gluxamin, muối tris(hydroxymetyl)metylamin, muối arginin, muối lyzin, và tương tự.

Danh sách các muối thích hợp có thể tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; và "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, và Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. và Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]; mỗi trong số chúng được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ.

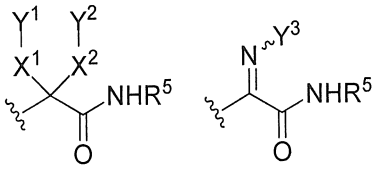
Solvat theo sáng chế được chỉ định là các dạng của hợp chất theo sáng chế mà tạo thành phức chất ở trạng thái lỏng hoặc rắn bằng cách kết hợp cân bằng hóa học với các phân tử dung môi. Hydrat là dạng cụ thể của solvat, trong đó sự kết hợp diễn ra với nước. Hydrat là solvat được ưu tiên theo sáng chế. Sự tạo thành của solvat được mô tả chi tiết hơn trong "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry"; Reichardt, C. và Welton T.; John Wiley & Sons, 2011 [ISBN: 978-3-527-32473-6], nội dung của nó được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận biết được solvat theo sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế, cho dù có tính chất phóng xạ hay không. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế cần được hiểu là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được trao đổi với nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà thường hoặc chủ yếu xảy ra trong tự nhiên. Ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế là các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo, clo, brom và iot, như ^{2}H (đơteri), ^{3}H (triti), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I và ^{131}I. Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được kết hợp, có thể có lợi, ví dụ, để xem xét cơ chế hoạt động hoặc phân phối hoạt chất trong cơ thể. Do khả năng phát hiện và điều chế tương đối dễ dàng, đặc biệt là các hợp chất được đánh dấu đồng vị ^{3}H, ^{14}C và/hoặc ^{18}F là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp của các đồng vị, ví dụ của đơteri, có thể đưa đến hiệu quả trị liệu đặc biệt như là hệ quả của sự trao đổi chất ổn định của hợp chất, ví dụ sự kéo dài chu kỳ bán rã trong cơ thể hoặc sự giảm liều hoạt tính cần thiết. Từ đó, trong một số trường hợp, những cải biến này của các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành phương án ưu tiên theo sáng chế. Theo một số phương án, các nguyên tử hydro của

các hợp chất được mô tả ở đây có thể được thay thế bằng nguyên tử đơteri. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ theo phương pháp được mô tả dưới đây và các phương pháp được mô tả trong các ví dụ thực hiện, bằng cách sử dụng những biến đổi đồng vị tương ứng của chất phản ứng cụ thể và/hoặc các hợp chất ban đầu trong đó.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tiền dược chất của các hợp chất có công thức I. Tiền dược chất nói chung là tiền chất của thuốc mà, sau khi sử dụng cho đối tượng thì được chuyển hóa thành hoạt chất, hoặc nhiều loại hoạt chất bởi một số quy trình, như chuyển hóa bằng phương pháp thủy phân hóa học hoặc thông qua trao đổi chất. Do đó, trong phương pháp điều trị theo sáng chế, thuật ngữ "việc sử dụng của" hoặc "sử dụng" hợp chất sẽ bao gồm việc điều trị các tình trạng bệnh được mô tả bằng hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc bằng hợp chất mà không được bộc lộ cụ thể, nhưng chuyển hóa thành hợp chất cụ thể in vivo sau khi sử dụng cho bệnh nhân. Quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 (Amsterdam, NL). Ví dụ về tiền dược chất bao gồm C_{1-6} alkyl este của nhóm axit carboxylic và este của axit boronic, mà, khi sử dụng cho đối tượng, có khả năng tạo ra các hợp chất hoạt tính.

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế ở dạng tiền dược chất của gốc ketoamit. Ví dụ về tiền dược chất keton bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ketimin, oxim, aminal, ketal, hemiaminal, hemiketal, thioketal, keton hydrat hóa mà, khi sử dụng cho đối tượng, có khả năng tạo ra các hợp chất hoạt tính. Dẫn xuất carbonyl của ketoamit được minh họa bởi công thức IIa và IIb:



IIa IIb

trong đó:

mỗi X_1 và X_2 độc lập được chọn từ O, N và S;

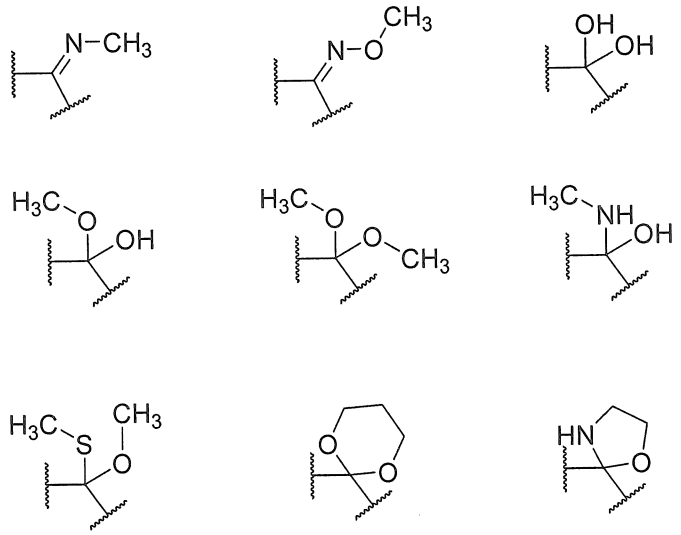
mỗi Y_1 và Y_2 độc lập được chọn từ hydro, tùy ý được thế C_{1-6}alkyl, C_{3-10}xycloalkyl, C_{1-6}heterocycle, hoặc Y_1 và Y_2 được liên kết với nhau để tạo thành nhóm:

$$\}-Y_1-Y_2-\}$$

trong đó Y_1 và Y_2 tạo thành C_{2-6}alkyl tùy ý được thế, hoặc dị vòng tùy ý được thế. Phần tử thế tùy ý bao gồm, ví dụ, hydroxyl, halogen và C_{1-3}alkoxy;

Y_3 là H, C_{1-4}alkyl, -OH hoặc O-C_{1-4}alkyl.

Các tiền dược chất keton minh họa là:



Dược phẩm

Thuật ngữ "dược phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để bao hàm sản phẩm chứa (các) thành phần hoạt tính, và (các) thành phần trơ mà tạo thành chất mang, và sản phẩm bất kỳ mà, trực tiếp hoặc gián tiếp, tạo thành từ hỗn hợp, phức hợp hoặc khối tập hợp của hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ sự phân ly của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ các loại khác của phản ứng hoặc sự tương tác của một hoặc nhiều thành phần. Theo đó, dược phẩm theo sáng chế bao hàm chế phẩm bất kỳ được tạo ra bằng cách phối trộn hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat hoặc solvat của muối của nó, và chất mang dược dụng.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" dùng để chỉ chất mang hoặc tá dược mà có thể được sử dụng cho bệnh nhân, cùng với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, muối của solvat hoặc tiền dược chất của nó, và không phá hủy hoạt tính

dược lý của nó và không độc hại khi được sử dụng theo liều lượng đủ để phân phối lượng điều trị của hợp chất.

Hàm lượng được sử dụng phụ thuộc vào công thức của hợp chất, đường dùng, etc. và thông thường được xác định theo kinh nghiệm trong thử nghiệm hàng ngày, và những thay đổi sẽ xảy ra nếu cần tùy thuộc vào mục đích, đối tượng, và đường dùng, v.v. Thông thường, lượng hợp chất hoạt tính trong một liều đơn vị có thể đa dạng hoặc được điều chỉnh từ khoảng 1, 3, 10 hoặc 30 đến khoảng 30, 100, 300 hoặc 1000 mg, theo từng trường hợp cụ thể. Để thuận tiện, tổng liều dùng hàng ngày có thể chia nhỏ và sử dụng từng phần trong cả ngày nếu muốn.

Dược phẩm theo sáng chế dùng để tiêm bao gồm dung dịch vô trùng dạng nước hoặc không nước dược dụng, chất làm phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương và bột vô trùng để tái cấu tạo vào dung dịch tiêm vô trùng hoặc chất làm phân tán chỉ trước khi sử dụng. Ví dụ về chất mang, chất làm loãng, dung môi hoặc chất dẫn thuốc dạng nước hoặc không nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glyxol, polyetylen glyxol, và tương tự), và hỗn hợp thích hợp của nó, dầu thực vật (như dầu oliu), và este hữu cơ có thể tiêm được như etyl oleat. Độ lỏng phù hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp chất phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này cũng có thể bao gồm tá dược như chất bảo quản, chất làm ướt, chất nhũ hóa, và chất làm phân tán. Việc ngăn chặn tác động của các vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách bao gồm các chất kháng khuẩn và chống nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic, và tương tự. Cũng có thể mong muốn là bao gồm các chất đẳng trương như đường, natri clorua, và tương tự. Sự hấp thu kéo dài của dạng dược phẩm tiêm có thể mang lại bằng cách bao gồm các tác nhân làm trì hoãn sự hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin. Nếu muốn, và để đạt hiệu quả phân phối cao hơn, các hợp chất có thể được kết hợp vào các hệ phân phối mục tiêu hoặc giải phóng chậm như polyme matrixe, liposome, và vi cầu.

Dược phẩm mà là chế phẩm tiêm có thể được làm vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua thiết bị lọc giữ lại vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp với chất tiệt trùng dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể hòa tan hoặc phân tán trong nước vô trùng hoặc trong môi trường tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng.

Dạng liều rắn của dược phẩm uống dùng ngay cho đường miệng bao gồm viên nang, viên tròn, viên nhộng, bột, và hạt. Đối với dạng liều rắn như vậy, hoạt chất được trộn với ít nhất một chất trơ, tá dược hoặc chất mang dược dụng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất bổ sung như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silicic, b) chất kết dính như, ví dụ, carboxymetylcenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidon, sucroza, và acacia, c) chất giữ ẩm như glyxerol, d) chất gây rã như agar-agar, canxi carbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, silicat ổn định, và natri carbonat, e) chất làm chậm dung dịch như parafin, f) chất thúc đẩy quá trình hấp thụ như các hợp chất amoni bậc bốn, g) chất làm ướt như, ví dụ, xetyl rượu và glyxerol monostearat, h) chất thấm nước như cao lanh và đất sét bentonit, và i) chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, glyxol polyetylen rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Đối với viên nang, viên nén và viên nhộng, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm.

Dược phẩm rắn hoặc loại tương tự cũng có thể sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm và cứng sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như polyetylen glyxol có trọng lượng phân tử cao và tương tự.

Dạng liều rắn của dược phẩm dùng ngay như viên nén, viên bao đường, viên nang, viên nhộng, và hạt có thể được bào chế với lớp bao và vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể là chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, tốt hơn là, trong một phần nhất định của đường ruột, tùy ý, một cách chậm rãi. Ví dụ về dược phẩm được đưa vào mà có thể sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Các hợp chất hoạt tính cũng có thể ở dạng vi nang, nếu thích hợp, cùng với một hoặc nhiều tá dược được đề cập ở trên.

Dạng liều lỏng của dược phẩm dùng ngay để dùng đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hợp chất hoạt tính, dạng liều lỏng có thể bao gồm chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl carbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glyxol, 1,3-butylen glyxol, dimetyl formamit, dầu (cụ thể là, dầu bông, dầu lạc, dầu

ngô, dầu mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu và dầu mè), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glyxol và este của axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài chất làm loãng trơ, dược phẩm dùng đường miệng còn có thể bao gồm tá dược như chất làm ướt, chất nhũ hóa và tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, và chất tạo hương thơm.

Huyền phù của các hợp chất dùng ngay, ngoài các hợp chất hoạt tính, có thể bao gồm chất tạo huyền phù như, ví dụ, isostearyl rượu đã etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi kết tinh, nhôm metahydroxit, bentonit, agar-agar, và tragacanth, và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm dùng cho trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là thuốc đạn mà có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất với chất mang hoặc tá dược không gây kích ứng thích hợp như bơ ca cao, polyetylen glyxol hoặc sáp dạng thuốc đạn mà rắn khi ở nhiệt độ trong phòng nhưng chuyển thành dạng lỏng khi ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hợp chất hoạt tính.

Dạng liều dùng tại chỗ của hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế bao gồm bột, miếng dán, thuốc xịt, thuốc mỡ và thuốc hít. Hoạt chất được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và chất bảo quản, chất đệm, hoặc chất nổ đẩy bất kỳ mà có thể cần thiết.

Dạng liều dùng cho mắt bao gồm dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ, gel, nhũ tương, dải, dạng chèn như kính áp tròng và miếng ghép mà được sử dụng tại chỗ, tiêm tĩnh mạch, quanh mắt, và tương tự.

<u>Sử dụng</u>

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất prolinamit dị vòng mới có công thức I, và muối dược dụng, solvat, muối của solvat và tiền dược chất của nó, hữu ích trong việc ngăn ngừa (ví dụ, trì hoãn sự khởi phát hoặc làm giảm nguy cơ tiến triển) và điều trị (ví dụ, kiểm soát, làm giảm, hoặc làm chậm sự tiến triển) của bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) và các bệnh liên quan đến mắt. Các bệnh này bao gồm AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), các bệnh liên quan đến võng mạc khác như bệnh tân mạch màng đệm

(CNV), màng mạch máu đơn mạch chùm (CNVM), phù điểm vàng dạng nang (CME), màng trên võng mạc (ERM) và lỗ điểm vàng, thay đổi sắc tố của biểu mô sắc tố võng mạc (RPE), thay đổi teo biểu mô sắc tố võng mạc, bong võng mạc, tắc tĩnh mạch màng đệm, tắc tĩnh mạch võng mạc, tạo mạch giác mạc theo sau, ví dụ, viêm giác mạc, ghép giác mạc hoặc tạo hình giác mạc, tạo mạch giác mạc do thiếu oxy (ví dụ, do đeo kính áp tròng nhiều quá mức), mộng thịt ở kết mạc, phù dưới màng lưới, phù trong võng mạc, bệnh Stargardt và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc. Trong bản mô tả này, sáng chế còn mô tả phương pháp ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển, và điều trị AMD dạng khô, AMD dạng ướt, và bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), các bệnh khác liên quan đến võng mạc như bệnh tân mạch màng đệm (CNV), màng mạch máu đơn mạch chùm (CNVM), phù điểm vàng dạng nang (CME), màng trên võng mạc (ERM) và lỗ điểm vàng, thay đổi sắc tố của biểu mô sắc tố võng mạc (RPE), thay đổi teo biểu mô sắc tố võng mạc, bong võng mạc, tắc tĩnh mạch màng đệm, tắc tĩnh mạch võng mạc, tạo mạch giác mạc sau đó là, ví dụ, viêm giác mạc, ghép giác mạc hoặc tạo hình giác mạc, tạo mạch giác mạc do thiếu oxy (ví dụ, do đeo kính áp trọng nhiều quá mức), mộng thịt ở kết mạc, phù dưới màng lưới, phù trong võng mạc, bệnh Stargardt và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc, bao gồm: việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế HTRA1. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc ngăn ngừa và điều trị nhiều bệnh có trung gian (một phần hoặc toàn bộ) HTRA1. Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để ức chế hoạt tính proteaza HTRAl ở mắt và các chỗ khác. Nhờ hoạt tính của chúng, hợp chất theo sáng chế là đặc biệt thích hợp cho việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn về mắt, như bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) như AMD dạng ướt hoặc AMD dạng khô, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh Stargardt, bệnh tân mạch màng đệm (CNV), và bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME).

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị các bệnh khác mà HTRA1 có thể có liên quan, bao gồm bệnh tăng sinh mạch máu võng mạc, bệnh tăng sinh hố điểm vàng (foveomacular proliferation), bệnh cơ xương khớp, bao

gồm viêm xương khớp, thoái hóa đĩa đệm cột sống, viêm cơ và loạn dưỡng xương, và việc điều trị bệnh sụn tự thân trước khi cấy ghép nội khớp.

Đường dùng

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể, ví dụ, được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, ngoài da, dưới da, trong tĩnh mạch, cơ, khớp, động mạch, trong bao hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, chỗ thương tổn và bằng kỹ thuật tiêm hoặc tiêm truyền nội sọ), bằng cách phun hít, tại chỗ, trong trực tràng, trong mũi, trong miệng, trong âm đạo, thông qua bình chứa, bằng cách tiêm, dưới da, trong màng bụng, trong niêm mạc, hoặc trong chế phẩm nhãn khoa, với liều lượng nằm trong khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 1000 mg/kg, (ví dụ, từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 mg/kg, từ khoảng 0,1 đến khoảng 100 mg/kg, từ khoảng 1 đến khoảng 100 mg/kg, từ khoảng 1 đến khoảng 10 mg/kg) mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của loại thuốc, dạng liều, và/hoặc đường dùng cụ thể. Mối tương quan về liều lượng cho động vật và người (theo miligam mỗi m^2 bề mặt cơ thể) được mô tả bởi Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219-244 (1966). Diện tích bề mặt cơ thể có thể được xác định bởi chiều cao và trọng lượng của bệnh nhân. Xem, ví dụ, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). Theo phương án cụ thể, chế phẩm được sử dụng theo đường miệng hoặc tiêm. Các phương pháp này nhằm hướng đến việc sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc chế phẩm để dạt được hiệu quả mong muốn hoặc đề ra. Thông thường, dược phẩm theo sáng chế sẽ được sử dụng từ khoảng 1 đến khoảng 6 lần một ngày hoặc theo cách khác, được sử dụng dưới dạng tiêm truyền liên tục. Việc sử dụng như vậy có thể dùng trong điều trị bệnh cấp tính hoặc mãn tính.

Liều lượng thấp hơn hoặc cao hơn liều lượng mô tả ở trên có thể được áp dụng. Liều lượng và phác đồ điều trị cụ thể cho đối tượng bệnh nhân cụ thể sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian sử dụng, mức độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng và diễn biến bệnh, tình trạng hoặc triệu chứng bệnh, khuynh hướng của bệnh nhân đối với bệnh, và đánh giá của bác sĩ điều trị.

Dạng liều bao gồm từ khoảng 0,001 miligam đến khoảng 2,000 miligam (bao gồm, từ khoảng 0,001 miligam đến khoảng 1,000 miligam, từ khoảng 0,001 miligam đến khoảng 500 miligam, từ khoảng 0,01 miligam đến khoảng 250 miligam, từ khoảng 0,01 miligam đến khoảng 100 miligam, từ khoảng 0,05 miligam đến khoảng 50 miligam, và từ khoảng 0,1 miligam đến khoảng 25 miligam) của hợp chất có công thức I (và/hoặc hợp chất có công thức khác được mô tả ở đây) hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng) của nó được thể hiện trong bản mô tả này. Dạng liều còn có thể bao gồm chất mang dược dụng và/hoặc chất điều trị bổ sung.

Đối với các chế phẩm nhãn khoa, do bệnh AMD và các bệnh liên quan (bao gồm bệnh AMD dạng khô, AMD dạng ướt, bệnh teo điểm vàng dạng địa đồ, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh lý polyps hắc mạc, và bệnh thoái hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng hoặc võng mạc) chủ yếu ảnh hưởng đến phía sau của mắt, nên việc sử dụng khu trú như sử dụng tại chỗ, đưa thuốc qua màng cứng và dùng thuốc qua nội nhãn có thể thích hợp hơn việc sử dụng toàn thân. Việc dùng thuốc qua nội nhãn còn có thể chia thành tiêm nội nhãn và cấy thuốc nội nhãn. Trong số đó, tiêm nội nhãn dường như được sử dụng rộng rãi nhất. Các sản phẩm để tiêm nội nhãn bao gồm Trivaris® (triamcinolone acetonide), Triescence® (triamcinolone acetonide, Alcon Fort Worth, TX), Macugen®(pegaptanib sodium, Bausch và Lomb, Rochester, NY), Lucentis® (ranibizumab injection, Genentech, South San Francisco, CA), Ozurdex® (dexamethasone, Allergan, Inc., Irvine, CA) và Iluvien® (flucinolone acetonide, Alimera Sciences, Alpharetta, GA). Khoảng liều lượng được ưu tiên để sử dụng khu trú vào phía sau của mắt nằm trong khoảng từ 0,001 mg đến 100 mg (bao gồm từ khoảng 0,01 miligam đến khoảng 500 miligam, từ khoảng 0,05 miligam đến khoảng 250 miligam, từ khoảng 0,05 miligam đến khoảng 100 miligam, từ khoảng 0,1 miligam đến khoảng 50 miligam, từ khoảng 0,1 miligam đến khoảng 25 miligam, và từ khoảng 0,1 miligam đến khoảng 10 miligam). Tham khảo về đối tượng để truyền thuốc nhãn khoa bao gồm:

Kompella U.B. *et al.*, Recent Advances in Ophthalmic Drug Delivery, Ther. Deliv. 2010 1(3): 435-456; Gaudana R. *et al.*, Ocular Drug Delivery, AAPS Journal, Vol. 12, No. 3: 348-360 (2010); Haghjou N. *et al.*, Sustained Release Intraocular Drug Delivery Devices for Treatment of Uveitis, J. Ophthalmic Vis. Res. 2011; 6 (4): 317-329; Kuno N. và Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery System, Polymers (2011),

3:193-221; Patel A. *et al.*, Ocular Drug Hệ thống phân phối: An Overview, World J. Pharmacol. (2013) 2:47-64; Morrison P. W. J. và Khutoryanskiy V. V. Advances in Ophthalmic Drug Delivery, Ther. Deliv. (2014) 5:1297-1315; Chen H. Recent Developments in Ocular Drug Delivery, J. Drug Target (2015), 23:597-604; tất cả các tài liệu này được viện dẫn bằng cách tham khảo.

Đối với việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn về mắt, như mô tả ở trên, đường dùng được ưu tiên để sử dụng hợp chất theo sáng chế là dùng khu trú trong mắt hoặc bằng hệ thống đưa thuốc vào mắt. Việc tiêm nội nhãn là cách khác để sử dụng hợp chất theo sáng chế mà phù hợp với mục đích này.

Việc đưa thuốc đến các khu vực trong mắt có thể thực hiện bằng cách tiêm, sử dụng ống thông hoặc thiết bị dẫn thuốc khác được thiết kế để đưa một lượng chính xác của chế phẩm mong muốn vào một phần hoặc mô cụ thể trong mắt (ví dụ, khoang sau hoặc võng mạc). Việc tiêm nội nhãn có thể vào thủy tinh thể (nội nhãn), dưới kết mạc (tiểu khung), phía sau mắt (sau cầu mắt), vào màng cứng, hoặc dưới nang của mộng mắt (tiểu mộng mắt), và có thể ở dạng tiêm ngấm dần. Đường sử dụng trong mắt khác và dạng và vị trí tiêm cũng được dự tính và thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo cách đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để có thể đưa được lượng vừa đủ vào phía sau mắt, mà có thể theo liều dùng hàng ngày, như thuốc nhỏ mắt, hoặc bằng cách sử dụng hệ thống phân phối để giải phóng một cách có kiểm soát, như giải phóng chậm, hợp chất theo sáng chế.

Chế phẩm dùng cho mắt được ưu tiên chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm dung dịch nước, huyền phù hoặc gel chứa các hợp chất này ở dạng các giọt chất lỏng, chất lỏng, thuốc xịt, thuốc mỡ hoặc gel, trong hỗn hợp với tá dược thích hợp để sản xuất và sử dụng các dạng ứng dụng này. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho mắt thông qua loposome hoặc hệ thống phân phối thuốc vào mắt khác đã biết trong lĩnh vực.

Mức liều dùng thích hợp có thể được xác định bằng bất kỳ phương pháp phù hợp nào đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều trị các bệnh về mắt. Tốt hơn là, hoạt chất được sử dụng với tần suất 1 đến 4 lần mỗi ngày để sử dụng tại chỗ, hoặc ít thường xuyên hơn nếu sử dụng hệ thống phân phối thuốc. Thông

thường, chế phẩm dùng cho mắt để sử dụng tại chỗ có chứa thành phần hoạt chất trong khoảng nồng độ từ 0,001% đến 10%.

Tuy nhiên, mức liều dùng thực tế và thời gian sử dụng thành phần hoạt tính trong chế phẩm dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi để đạt được lượng thành phần hoạt tính có hiệu quả để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn cho bệnh nhân cụ thể, đối với chế phẩm và đường dùng cụ thể, mà không gây độc cho bệnh nhân. Do đó, khi cần có thể thay đổi lượng đã nêu, cụ thể là dựa vào chức năng của tuổi tác, giới tính, trọng lượng cơ thể, chế độ ăn uống và tình trạng sức khỏe tổng quát của bệnh nhân, đường dùng thuốc, phản ứng của cá nhân với thành phần hoạt tính, bản chất của chế phẩm, và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng thuốc. Do đó, trong một số trường hợp, việc dùng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên vẫn chấp nhận được, trái lại trong các trường hợp khác, có thể vượt quá giới hạn trên đã nêu. Trong trường hợp sử dụng với lượng lớn hơn, thì nên chia chúng thành nhiều liều riêng rẽ trải đều trong ngày.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế có thể đồng sử dụng với một hoặc nhiều thuốc bổ sung. Các thuốc bổ sung này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Acuvail® (dung dịch dùng cho mắt ketorolac trometamin), AK-Con-A®/OcuHist® (dung dịch dùng cho mắt pheniramin maleat-naphazolin HCl), Akten® (gel dùng cho mắt lidoxain HCl), Alamast® (dung dịch dùng cho mắt pemirolast kali), Alphagan® (dung dịch dùng cho mắt brimonidin tartrat), Bepreve® (dung dịch dùng cho mắt bepotastin besilat), Besivance® (huyền phù dùng cho mắt besifloxacin), Betaxon® (huyền phù dùng cho mắt levobetaxolol HCl), Cosopt® (dung dịch dùng cho mắt dorzolamit HCl – timolol maleat), Cystaran® (dung dịch dùng cho mắt xysteamin HCl), Durezol® (nhũ tương dùng cho mắt difluprednat), Eylea® (thuốc tiêm nội nhãn aflibercept), Jetrea® (thuốc tiêm nội nhãn ocriplasmin), Lotemax® (huyền phù dùng cho mắt loteprednol etabonat), Lucentis® (thuốc tiêm ranibizumab), Lumigan® (bimatoprost dung dịch dùng cho mắt), Macugen® (pegaptanib thuốc tiêm nội nhãn), Ocuflox® (ofloxacin dung dịch dùng cho mắt), Omidria® (thuốc tiêm phenylephrin và ketorolac), Ozurdex® (cấy ghép nội nhãn dexamethason), Quixin® (dung dịch dùng cho mắt levofloxacin), Rescula® (dung dịch dùng cho mắt unoproston isopropyl 0,15%), Restasis® (nhũ tương dùng cho mắt xyclosporin), Salagen® (viên nén pilocarpin HCl), Travatan® (dung dịch dùng cho mắt travoprost), Valcyte® (viên nén và dung dịch dùng đường miệng valganciclovir HCl), Vistide® (viên nén cidofovir),

Visudyne® (thuốc tiêm verteporfin), Vitrasert® (nuôi cấy ganciclovir), Vitravene® (thuốc tiêm fomivirsen), Zioptan® (dung dịch dùng cho mắt tafluprost), Zirgan® (gel dùng cho mắt ganciclovir), và Zymaxid® (dung dịch dùng cho mắt gatifloxacin). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể đồng sử dụng với một hoặc nhiều chất ức chế sự tạo mạch có trung gian là VEGF, như, ví dụ, ACTB-1003 (Edding Pharm, CN), apatinib, axitinib, bevacizumab, bevasiranib, BMS-690514 (Bristol-Myers Squibb (BMS), NY), brivanib, cediranib, CT-322 (Adnexus/BMS, MA), dovitinib, lenvatinib, foretinib, KH-902/conbercept (được phê chuẩn ở CN đối với bệnh thoái hóa điểm vàng), linifanib, MGCD-265 (Mirati Therapeutics, CA), motesanib, elpamotide, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, regorafenib, ruboxystaurin, sorafenib, SU-14813 (Pfizer, CT), sunitinib, telatinib, TG-100801, tivozanib, TSU-68 (Taiho Pharmaceuticals, JP), vandetanib, vargatef, vatalanib và Carbometyx® (cabozantinib tablets, Exelixis, CA), hoặc với các chất ức chế đường truyền tín hiệu khác như disulfiram, fenretinide, mecamylamin, PF-04523655 (Pfizer, CT), sonepcizumab, tandospirone và volociximab.

Các chất khác mà có thể được sử dụng cho việc đồng sử dụng bao gồm: các vitamin và chất chống ôxy hóa đã biết như AREDS/AREDS2 (phần phụ lục trong Age-Related Eye Disease Study/Study 2, National Eye Institute, US), các aixt béo omega-3, lutein, zeaxanthin, vitamin A; chất điều biến chu kỳ thị giác như emixustat (ACU-4429, Acucela, WA); chất chống viêm như Illuvien® (fluocinolone acetonide), sirolimus, Triesence® /Trivaris® (triamcinolone acetonide); chất điều biến bổ sung như lampalizumab, Soliris® (eculizumab, Alexion, CT); chất điều biến amyloid như GSK933776 (GlaxosmithKline, PA), RN6G (PF-04382923, Pfizer, CT) và chất điều biến yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc platelet như, ví dụ, Fovista® (pegpleranib, Ophthotech, NY).

Theo phương án nhất định, các chất bổ sung có thể được dùng riêng rẽ (ví dụ, dùng tuần tự; theo các lịch trình chồng chéo khác nhau), như là một phần của chế độ trị liệu đa liều, từ các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) và /hoặc hợp chất có công thức bất kỳ khác, bao gồm hợp chất phụ hoặc hợp chất cụ thể bất kỳ của chúng). Theo phương án khác, các chất này có thể là một phần của dạng liều dùng duy nhất, được trộn với các hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm riêng rẽ. Theo phương án khác nữa, các chất này có thể được dùng dưới dạng liều

riêng biệt được sử dụng cùng lúc với một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) (và/hoặc hợp chất có công thức bất kỳ khác, kể cả hợp chất phụ bất kỳ hoặc các hợp chất cụ thể của chúng) được sử dụng (ví dụ, đồng thời với việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) (và/hoặc hợp chất có công thức bất kỳ khác, bao gồm bất kỳ hợp chất phụ hoặc hợp chất cụ thể của chúng)). Khi chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn hợp của hợp chất có công thức được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều chất trị liệu hoặc điều trị dự phòng bổ sung, cả hợp chất và chất bổ sung có thể có mặt với mức liều từ khoảng 1 đến 100%, và tốt hơn nữa là khoảng 5 đến 95% liều dùng thường dùng trong chế độ đơn trị liệu.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ hoặc chất đệm dược dụng để tăng cường tính ổn định của hợp chất hoặc dạng phân phối của nó.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường miệng với dạng liều lượng khả dụng theo đường miệng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và dung dịch nước, chất phân tán và dung dịch. Trong trường hợp viên nén để sử dụng theo đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các chất làm trơn, như magiê stearat, cũng thường được thêm vào. Đối với việc sử dụng theo đường miệng dưới dạng viên nang, chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Khi huyền phù nước và/hoặc nhũ tương được dùng theo đường miệng, thành phần hoạt tính có thể tạo huyền phù hoặc hòa tan trong pha dầu và sau đó kết hợp với các chất nhũ hóa và/hoặc huyền phù. Nếu muốn, có thể thêm một số chất làm ngọt và/hoặc hương liệu và/hoặc chất tạo màu.

Chức năng sinh học

Tính hữu dụng của sáng chế có thể được chứng minh bằng một hoặc nhiều phương pháp dưới đây hoặc bằng các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực:

Thử nghiệm HTRA1 độ dài đầy đủ

Dung dịch pha loãng nối tiếp (1/3) từ 1000 μM giảm xuống 0,051 μM của hợp chất thử nghiệm được điều chế trong dimetyl sulfoxit (DMSO). Sau đó 2 μL dung dịch từ mỗi dung dịch pha loãng được bổ sung vào 100 μL His-HTRA1 người có độ dài

đầy đủ 4nM trong chất đệm thử nghiệm (50 mM Tris, pH 7,5, 200 mM NaCl và 3-[(3-cholamidopropyl)dimetylammonio]-1-propansulfonat 0,25% hoặc CHAPS) trong đĩa 96 lỗ không gắn kết màu trắng. Dung dịch thử nghiệm được trộn trong 5 giây trên đĩa lắc và ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Muối Mca-H_2OPT (Mca-Ile-Arg-Arg-Val-Ser-Tyr-Ser-Phe-Lys(Dnp)-Lys-OH trifloaxetat) (Mca = axit 7-metoxycoumarin-4-axetic; Dnp = dinitrophenyl) (5 μM) trong 100 μL chất đệm thử nghiệm được bổ sung vào dung dịch thử nghiệm. Hỗn hợp phản ứng được lắc trong 5 giây trên đĩa lắc và việc phân tách Mca-H_2OPT được kiểm soát bằng huỳnh quang kế (SpectraMax M3 của Molecular Devices, CA) trong 10 phút (Exλ = 330 nm; Emλ = 420 nm). Phần tram ức chế được tính toán bằng cách khớp các giá trị với mô hình toán học tiêu chuẩn để xác định đường cong đáp ứng liều.

Ví dụ	HtrA1 IC_{50} (μM)
1	0,013
2	0,14
3	0,057
4	0,11
5	0,013
6	0,051
7	0,017
8	0,028
9	0,058
10	0,15
11	0,050
12	0,029
13	0,044
14	0,05
15	0,057
16	0,055
17	0,034
18	0,062
19	0,076
20	0,10
21	0,043
22	0,022
23	0,021
24	0,023
25	0,020
26	0,025
27	0,069
28	0,013
29	0,035

Ví dụ	HtrA1 IC_{50} (μM)
66	0,024
67	0,030
68	0,040
69	0,073
70	0,11
71	0,19
72	0,077
73	0,054
74	0,13
75	0,028
76	0,024
77	0,037
78	0,024
79	0,050
80	0,029
81	0,029
82	0,15
83	0,041
84	0,015
85	0,020
86	0,027
87	0,019
88	0,053
89	0,079
90	0,040
91	0,15
92	0,060
93	0,061
94	0,062

30	0,083
31	0,017
32	0,018
33	0,021
34	0,015
35	0,071
36	0,076
37	0,33
38	0,051
39	0,07
40	0,02
41	0,097
42	0,053
43	0,091
44	0,21
45	0,17
46	0,12
47	0,072
48	0,067
49	0,11
50	0,095
51	0,42
52	0,15
53	0,13
54	0,059
55	0,12
56	0,18
57	0,13
58	0,38
59	0,41
60	0,14

95	0,060
96	0,063
97	0,075
98	0,040
99	0,038
100	0,045
101	0,037
102	0,064
103	0,027
104	0,023
105	0,043
106	0,044
107	0,23
108	0,22
109	0,081
110	0,13
111	0,14
112	0,060
113	0,047
114	0,20
115	0,078
116	0,072
117	0,063
118	0,064
119	0,052
120	0,13
121	1,1
122	0,063
123	0,13
124	0,089
125	0,014

61	0,02
62	0,023
63	0,014
64	0,043
65	0,034

126	0,092
127	0,91
128	0,011
129	0,017
130	1,4

Tổng hợp

Chất ban đầu được dùng để tổng hợp được tổng hợp hoặc mua được từ các nguồn trên thị trường, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific, và tương tự. Phân tích Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được thực hiện sử dụng quang phổ kế Varian Mercury 300 MHz với dung môi đã được đơtêri hóa thích hợp. Phân tích LCMS được thực hiện sử dụng Waters Acquity UPLC với thiết bị dò QDA MS sử dụng Waters C18 BEH 1,7 μM, cột 2,1 × 50 mm, rửa giải bằng 95:5 đến 0:100 H_2O:MeCN + axit formic 0,1% với tốc độ chảy 0,6 mL/phút trong 3,5 phút. Thiết bị dò QDA MS được thiết lập để quét cả ion dương và âm trong khoảng từ 100-1200 Dalton. Các phương pháp chung để điều chế các hợp chất có thể thay đổi bằng cách sử dụng các chất phản ứng và điều kiện thích hợp để đưa ra các gốc khác nhau trong cấu trúc được đề cập trong bản mô tả này.

Chữ viết tắt

Appro.	Khoảng
Boc	*tert*-butyl carbonat
C	độ C
Cbz	carboxybenzyl
Cp*	pentametylxyclopentadien
DBU	1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en
DME	dimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	dimetylsulfoxit

EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
EtOAc	etyl axetat
Et	etyl
equiv	đương lượng
h	giờ
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat
HOBt	hydroxybenzotriazol
IBX	axit 2-iodoxybenzoic
g	gam
L	lít
LCMS	phương pháp đo khối phổ-sắc ký lỏng
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
liq.	lỏng
M	mol
Me	metyl
MeCN	axetonitril
mg	miligam
mL	millilit
mmol	milimol
mol	mol
Ms, Mes hoặc Mesyl	metansulfonyl
MS	phương pháp đo khối phổ
MTBE	metyl *tert*-butyl ete
NHS	*N*-hydroxysucxinimit
NMM	*N*-metyl morpholin

Pr hoặc iPr	propyl hoặc isopropyl
Ph	phenyl
Nhiệt độ trong phòng	nhiệt độ xung quanh, khoảng 21-25 °C
sat.	bão hòa
THF	tetrahydrofuran
TLC	phép sắc ký lớp mỏng (thông thường dựa trên silica gel)
TFA	axit trifloaxetic
Tf_2O	triflometansulfonic anhydrua
µL	microlit
wt%	% trọng lượng

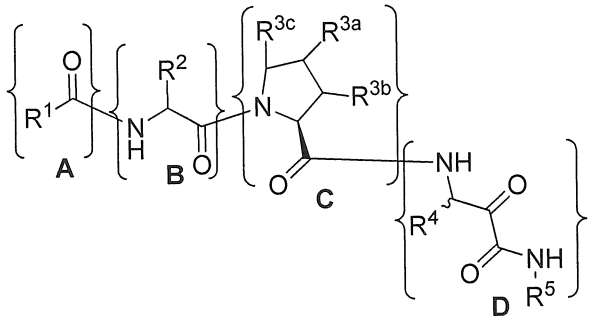
Các từ/chữ viết tắt trong các sơ đồ phản ứng:

e.g.	ví dụ
or	hoặc
balloon	khí cầu, bình chứa
aq	dung dịch nước
in	trong
conc	đậm đặc
on	trên
paladium	paladi

Sơ đồ tổng hợp chung

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế như được trình bày trong sơ đồ tổng hợp chung dưới đây. Có thể nhận thấy rằng các hợp chất này bao gồm bốn thành phần như thể hiện trong cấu tạo chung: A – nhóm R^1-C(O), B – nhóm α-amino axyl, C – nhóm prolyl, và D – nhóm α-aminoketoamit. Tất cả các biến thể trong cấu tạo chung và trong sơ đồ tổng hợp là, trừ khi có quy định khác, như được định nghĩa trong yêu cầu bảo hộ.

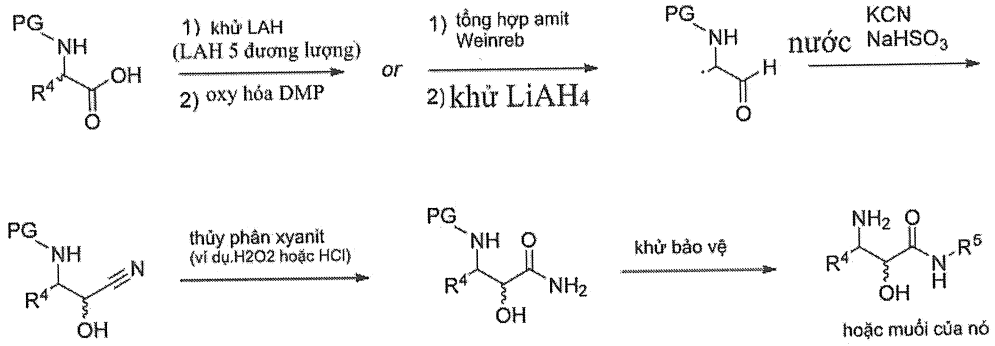
Cấu tạo chung



Trong các sơ đồ, trừ khi có quy định khác, PG là nhóm bảo vệ thông thường (ví dụ, BOC hoặc CBz cho nhóm amino, alkyl este cho axit carboxylic hoặc nhóm axit boronic); LG là nhóm rời chuyển (ví dụ, metansulfonyloxy); Nuc là ái nhân (ví dụ, N_3 hoặc piperidin); và R là nhóm bảo vệ hoặc một hoặc nhiều thành phần A, B, C, D được bảo vệ tùy ý.

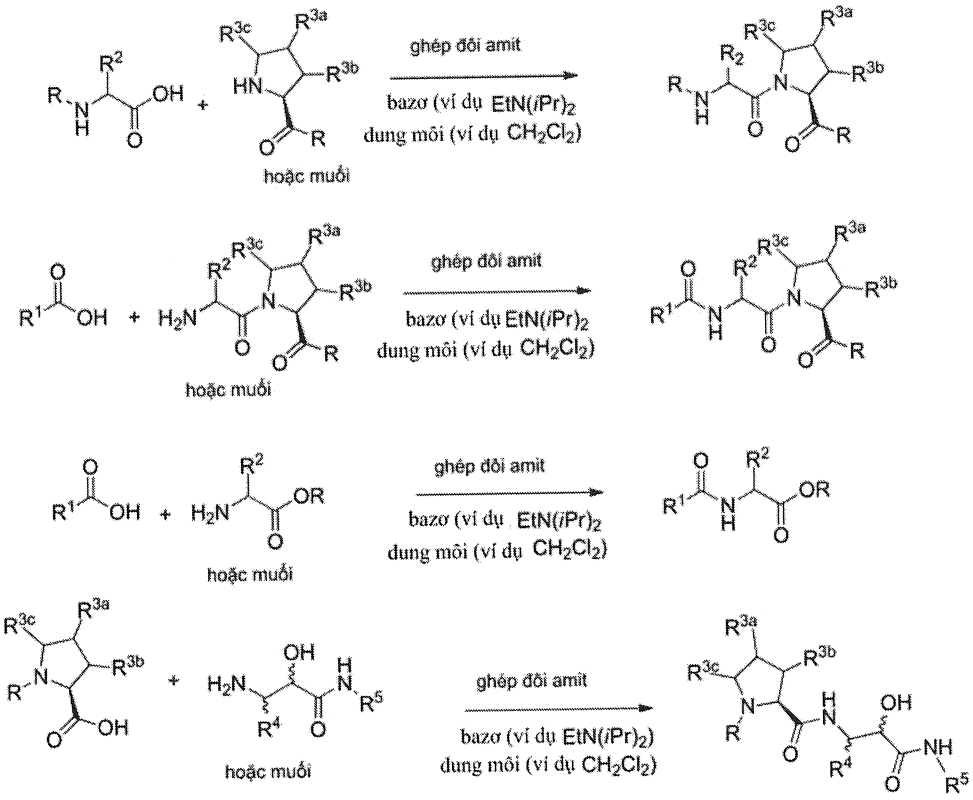
Phương pháp A: Tổng hợp amino-2-hydroxy-amit

Axit α-amino được bảo vệ thích hợp (có sẵn trên thị trường, hoặc được điều chế từ keton tương ứng sử dụng quy trình đã biết như Naydenova, E. D., *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1199-1205) có thể được khử thành rượu bậc nhất (nghĩa là bằng $LiAH_4$) và sau đó oxy hóa thành aldehyt bằng chất phản ứng oxy hóa thích hợp (nghĩa là Dess Martin Periodinan). Ngoài ra, axit α-amino có thể chuyển hóa thành aldehyt bằng cách khử. Ví dụ, axit có thể được ghép đôi với *N,O*-dimetylhydroxylamin thông qua các điều kiện ghép đôi amit được mô tả trong tài liệu (ví dụ Valeur, E., *et al. Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631), thu được amit Weinreb, mà được khử (nghĩa là bằng $LiAH_4$) để thu được α-amino aldehyt. α-amino aldehyt tạo thành được phản ứng với muối xyanit (ví dụ KCN) trong điều kiện dung dịch axit (như nước $NaHSO_3$) để thu được 1-amino 2-hydroxyxyanit. Xyanit được thủy phân thành hydroxyaxetamit (ví dụ nhờ điều kiện oxy hóa như hydro peroxit). 1-amino 2-hydroxyaxetamit đã được bảo vệ N sau đó được chuyển hóa thành 1-amino 2-hydroxyaxetamit hoặc muối của nó bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ nitơ (ví dụ bằng axit mạnh như HCl đối với nhóm Boc).



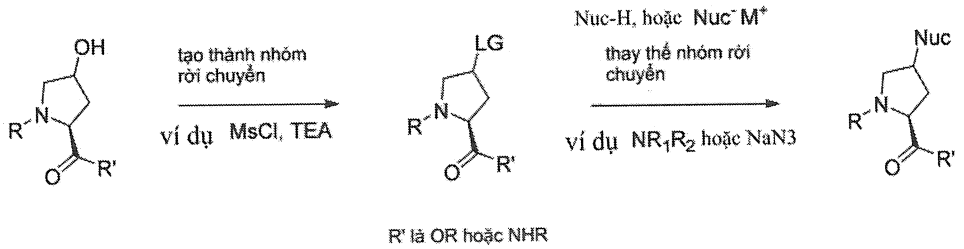
Phương pháp B: Ghép đôi amit

Trong nhiều ví dụ, liên kết chính trong các hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp thông qua hóa học ghép đôi amit tiêu chuẩn. Ví dụ chất tương tự prolin được thế (hoặc muối của nó) có thể được liên kết cùng với axit carboxylic thích hợp để thu được sản phẩm được ghép đôi trong các điều kiện ghép đôi amit tiêu chuẩn (ví dụ HATU, EtN(*i*Pr)$_2$, CH_2Cl_2). Các điều kiện ghép đôi amit điển hình được mô tả trong tài liệu, bao gồm tài liệu tham khảo bởi Eric Valeur và Mark Bradley trong *Chemical Society Reviews*, **2009**, *38*, 606-631.



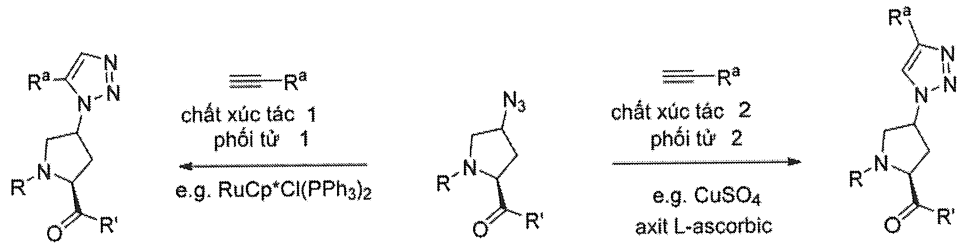
Phương pháp C: Tổng hợp chất tương tự prolin được thế ở vị trí 4 bằng cách chuyển vị ái nhân

Gốc rượu từ chất tương tự 4-hydroxyprolin được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ mesylat) trong điều kiện tiêu chuẩn và sau đó phản ứng với sự có mặt của chất ái nhân thích hợp (ví dụ amin, azit) với sự có mặt của bazơ (ví dụ Et_3N hoặc NaH) để thu được dẫn xuất prolin được thế ở vị trí 4. Prolin có thể được bảo vệ ở nitơ prolin (ví dụ Boc, Cbz) hoặc còn có thể được chức hóa bằng axit α-amin hoặc dẫn xuất. Prolin có thể chứa gốc 2-amit hoặc 2-este.



Phương pháp D: Tổng hợp chất tương tự prolin được thế 4-triazol

Chất tương tự 4-azido prolin thích hợp, được điều chế như trong **Phương pháp C**, được phản ứng với alkyn tận cùng (như 2-metyl-3-butyn-2-ol) trong điều kiện bổ sung xyclo được xúc tác kim loại chuyển tiếp (như $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$, được mô tả trong tài liệu: Boren, B. C., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930), tạo thành chất đồng phân 1,5-isome của chất tương tự prolin được thế 4-triazol. Theo cách khác, bằng cách áp dụng hệ thống xúc tác kim loại chuyển tiếp khác (như $CuSO_4$/axit L-ascorbic, như mô tả trong tài liệu: Rostovtsev, V. V., *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599) sản phẩm 1,4-xycloaddition có thể dễ dàng được tạo ra.

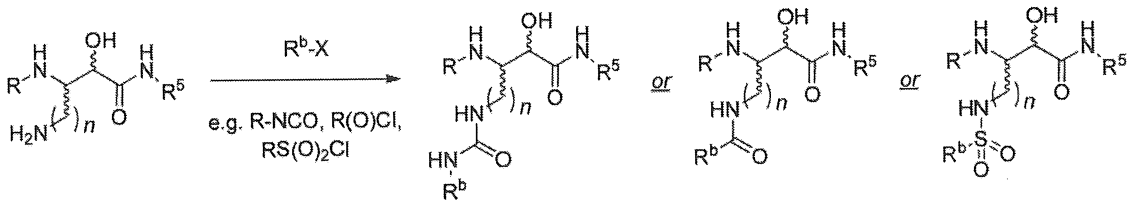


R^a là phần tử thế cho nhóm heteroaryl, như định nghĩa trong công thức (I)
R' là OR hoặc NHR

Phương pháp E: Sự biến đổi amin ở R^4

Trong các ví dụ cụ thể, phần tử thế gần với ketoamit hoặc amino 2-hydroxy amit còn có thể được chức hóa. Ví dụ, amin sau đó có thể phản ứng với các chất phản

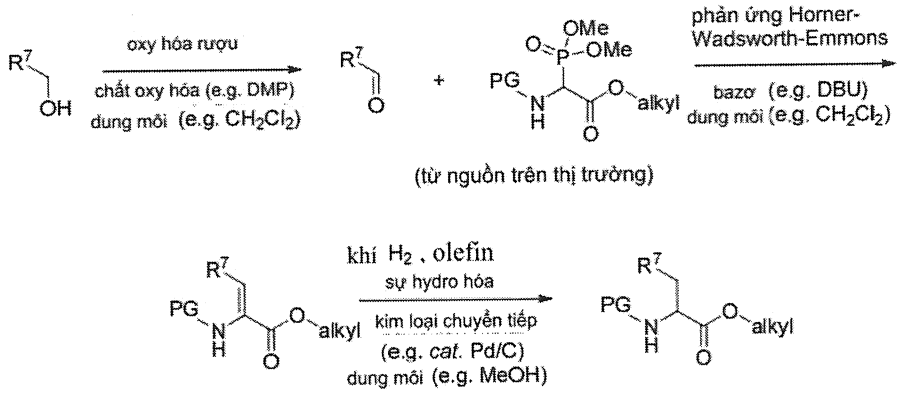
ứng axyl hóa, bao gồm isoxyanat, axyl clorua và sulfonyl clorua để tạo thành chất tương tự được được chức hóa.



R^b là nhóm đối với urê, amit và sulfonamit như thể hiện trong định nghĩa của R^9 đối với công thức (I)

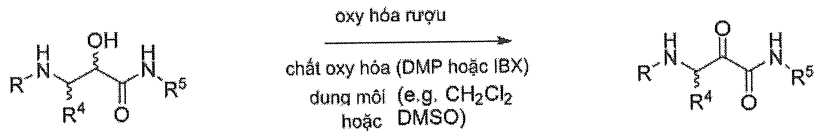
Phương pháp F: Tổng hợp dẫn xuất α-amino axit được thế đơn ở vị trí α

Các dẫn xuất α-amino axit được thế đơn ở vị trí α có thể thu được bằng cách tổng hợp ba bước từ rượu bậc một. Đầu tiên, rượu được oxy hóa thành aldehyt trong điều kiện oxy hóa rượu tiêu chuẩn (ví dụ sự oxy hóa DMP). Aldehyt tạo thành có thể phản ứng với dẫn xuất axit α-phosphoryl-α-amino bằng phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons theo quy trình tiêu chuẩn trong tài liệu (ví dụ St. Jean Jr. D. J., *et al. J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 309-324). Sự hydrat hóa olefin sau đó của α,β-không bão hòa β-amino este có thể dễ dàng được tạo ra trong điều kiện hydrat hóa xúc tác không đồng nhất thông thường (ví dụ Pd/C, bình chứa H_2), thu được dẫn xuất α-amino axit được thế đơn ở vị trí α.



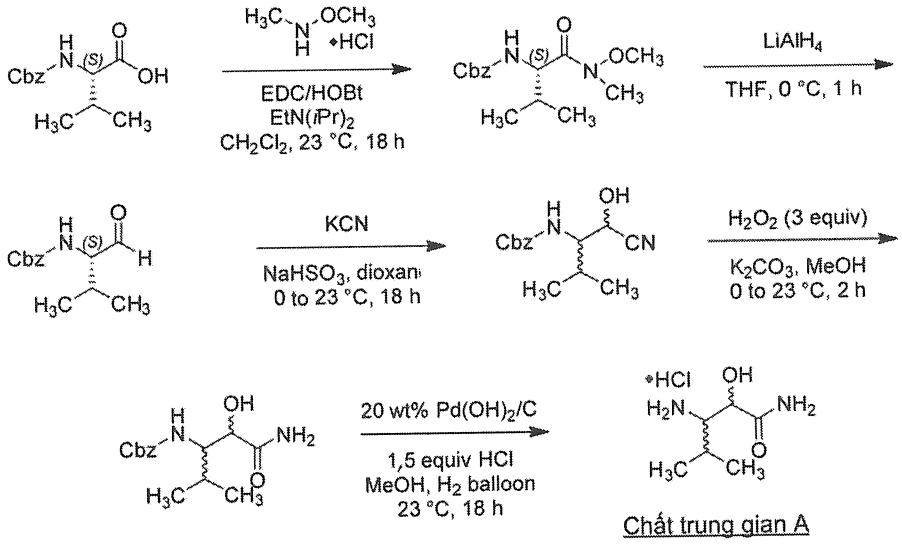
Phương pháp G: Sự oxy hóa của 2-hydroxy amit thành ketoamit

2-hydroxy-amit có thể được oxy hóa thành ketoamit tương ứng trong điều kiện oxy hóa rượu tiêu chuẩn, sử dụng chất oxy hóa như DMP hoặc IBX. Các điều kiện tiêu biểu để tổng hợp ketoamit có thể tìm thấy trong bài viết gần đây của Risi, Pollini và Zanirato trong *Chem. Rev.*, 2016, *116*, 3241–3305,



Điều chế chất trung gian

Chất trung gian A: 3-Amino-2-hydroxy-4-metylpentanamit hydroclorua



Bước 1: Điều chế benzyl (*S*)-(1-(metoxy(metyl)amino)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat

Bổ sung *N*-Cbz-*L*-valin (18,6 g, 74 mmol, 1,0 đương lượng), *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (8,6 g, 88 mmol, 1,2 đương lượng), EDC (17 g, 88 mmol, 1,2 đương lượng), HOBt (1,2 g, 8,8 mmol, 0,1 đương lượng) và CH_2Cl_2 (200 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 500 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (31 mL, 177 mmol, 2,0 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và được rót vào phễu tách dung tích 500mL chứa nước (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (2 × 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo (11,3 g).

Bước 2: Điều chế benzyl (*S*)-(3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat

Bổ sung $LiAlH_4$ rắn (3,6 g, 95 mmol, 1,5 đương lượng) và THF khan (100 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 500 mL đã được làm khô bằng ngọn lửa có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Huyền phù màu xám được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và đổ đầy vào bình bằng phễu bổ sung loại 200 mL. Dung dịch chứa benzyl (*S*)-(1-(metoxy(metyl)amino)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat (18,8 g, 64 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (100 mL) được điều chế và được bổ sung từng giọt bằng phễu bổ sung vào huyền phù màu xám trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ nữa và sau đó được làm lạnh đến -10 °C trong bồn nước muối/nước đá. Phản ứng được cô bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước $NaHSO_4$ (11,4 g trong 100 mL nước, 83 mmol, 1,3 đương lượng) trong 30 phút và huyền phù đặc được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được rửa nhanh bằng EtOAc (3 × 100 mL) mà được gạn từ chất rắn và chất hữu cơ kết hợp được đưa vào phễu tách loại 500mL. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), dung dịch nước HCl 1M (100 mL), nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được chất dầu hơi mờ đục mà được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế benzyl (1-xyano-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)carbamat

Bổ sung benzyl (*S*)-(3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat chưa tinh chế (64 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (66 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 500 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C và được xử lý bằng dung dịch nước natri bisulfit 40% (33 mL, 128 mmol, 2 đương lượng) tiếp theo là KCN (8,3 g, 128 mmol, 2 đương lượng). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (200 mL) và được rót vào phễu tách loại 500mL và được chiết bằng EtOAc (3 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhờ silica gel (150 g) được rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu trong (8,8 g).

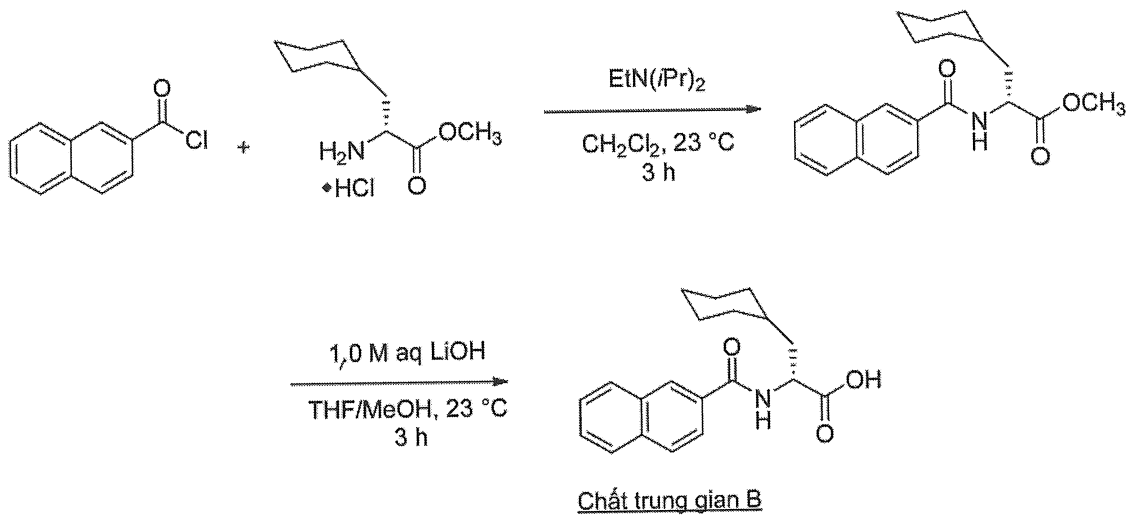
Bước 4: Điều chế benzyl (1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)carbamat

Bổ sung benzyl (1-xyano-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)carbamat (12,0 g, 46 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (7,0 g, 50 mmol, 1,1 đương lượng) và metanol (180 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Huyền phù màu cam được làm lạnh xuống 0 °C và được bổ sung dung dịch nước H_2O_2 35% trọng lượng (13,3 mL, 137 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong trong 1 giờ nữa. Phân tích TLC ở thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa của chất ban đầu. Phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C và natri thiosulfat (23 g, 146 mmol, 3,2 đương lượng) được bổ sung thành 4 phần trong 30 phút và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Hỗn hợp màu vàng được rót vào phễu tách loại 1 L chứa nước (600 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được chất dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (140 g) rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,25 g).

Bước 5: Điều chế 3-amino-2-hydroxy-4-metylpentanamit hydroclorua

Bổ sung benzyl (1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)carbamat (4,25 g, 1,5 mmol, 1,0 đương lượng) và metanol (20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định trong 10 phút và sau đó 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên cacbon (1,0 g) được bổ sung vào và quá trình làm sạch bằng N_2 được tiếp tục trong 10 phút nữa, sau đó đầu vào N_2 được thay bằng khí cầu H_2. Quá trình làm sạch hỗn hợp bên trong bình bằng H_2 tiếp tục trong 10 phút, và sau đó đầu ra của bọt khí được loại bỏ và phản ứng được khuấy trong bình chứa H_2 trong 18 giờ qua đêm. Phân tích LCMS thể hiện một số chất ban đầu còn lại, và vì thế dung dịch nước HCl 10 M được bổ sung (640 µL, 6,4 mmol, 1,5 đương lượng) vào và hỗn hợp được khuấy trong bình chứa H_2 trong 4 giờ đến khi tất cả chất ban đầu được sử dụng hết. Bình chứa H_2 được loại bỏ và huyền phù màu đen được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết và tấm celite được rửa bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Chất lọc màu vàng nhạt được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (2,23 g).

Chất trung gian B: axit (*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoic



Bước 1: Điều chế metyl (*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoat

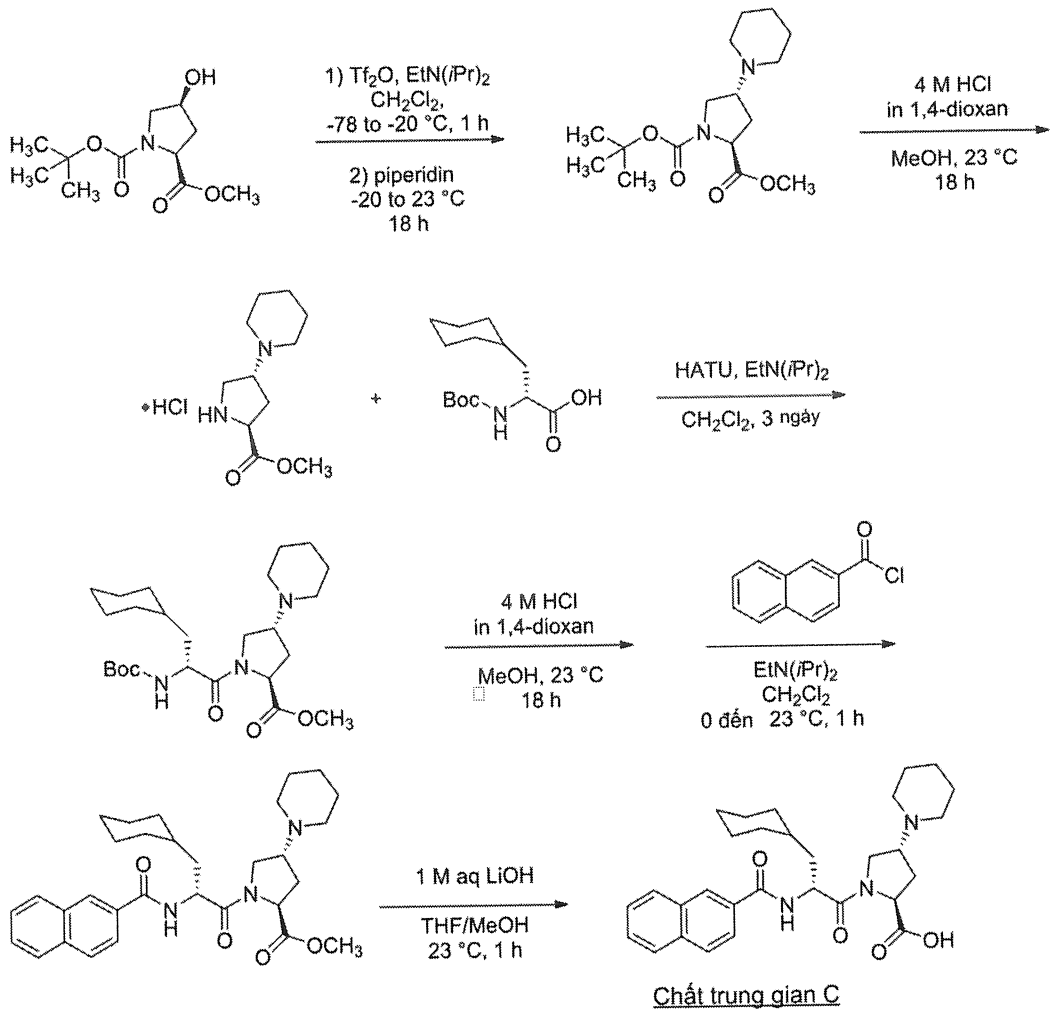
Bổ sung metyl (*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoat hydroclorua (2,50 g, 11,3 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (30 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và dưới môi trường khí nitơ. Huyền phù được xử lý bằng 2-naphthoyl clorua (2,36 g, 12,4 mmol, 1,1 đương lượng) sau đó bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (4,1 mL, 23,7 mmol, 2,1 đương lượng). Dung dịch màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phân tích TLC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Phản ứng được làm dừng bằng nước (25 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa dung dịch nước HCl 1M (100 mL) và lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 75 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 80:20 Hexan:EtOAc để thu được sản phẩm nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng (2,36 g).

Bước 2: Điều chế axit (*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoic

Bổ sung metyl (*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoat (2,35 g, 6,92 mmol, 1,0 đương lượng), THF (10 mL) và MeOH (10 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1M (10,4 mL, 10,4 mmol, 1,5 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phân tích TLC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất rắn tạo thành được cho vào 5 mL metanol và được axit hóa đến độ pH < 2 bằng dung dịch nước HCl 1M (khoảng 15 mL). Huyền phù màu trắng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ

và sau đó được lọc bằng phễu Buchner bao gồm giấy lọc Whatman # 1 trong chân không. Bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được chất rắn chảy tự do màu trắng (2,07 g).

Chất trung gian C: axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic



Bước 1: Điều chế 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxylat

Cho 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (10,0 g, 41 mmol, 1,0 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn loại 500 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Chất rắn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (160 mL) và được làm lạnh đến -78 °C trong Dewar axeton/đá khô. Dung dịch lạnh được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (8,6 mL, 49 mmol, 1,2 đương lượng) và sau đó anhydrit triflometansulfonic (7,4 mL, 45 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt trong 30 phút. Sau khi khuấy ở -78 °C trong 1 giờ, hỗn hợp được tăng nhiệt độ đến -20 °C

và piperidin (8,1 mL, 82 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung từng giọt trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ qua đêm. Phân tích LCMS thể hiện sự tạo thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách loại 500mL chứa nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (120 g), rửa giải bằng 90:10 đến 0:100 Hexan:EtOAc là gradien để thu được sản phẩm mong muốn(9,7 g).

Bước 2: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat hydroclorua

Cho 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxylat (9,7 g, 31 mmol, 1,0 đương lượng) và metanol (20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL, có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4 M trong dioxan (19 mL, 78 mmol, 2,5 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng giấy Whatman #1 trên phễu Hirsch, rửa bằng dioxan (20 mL). Bánh lọc tạo thành màu trắng được rửa thêm bằng dietyl ete (40 mL) và làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (8,2 g).

Bước 3: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat

Cho axit (*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoic (7,75 g, 29 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (16,3 g , 43 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (50 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được xử lý bằng metyl (2*S*,4*R*)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (8,2 g, 29 mmol, 1,0 đương lượng), sau đó bằng $EtN(iPr)_2$ (15 mL, 86 mmol, 3,0 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được rót vào phễu tách loại 500mL và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

(120 g), rửa giải bằng 75:25 đến 0:100 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt (12,5 g).

Bước 4: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat

Bổ sung metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexyl propanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat (10,2 g, 22 mmol, 1,0 đương lượng), 1,4-dioxan (15 mL) và metanol (15 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 200 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (13,7 mL, 55 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được tạo huyền phù lần nữa trong metanol (5 mL) và EtOAc (40 mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất dầu (7,8 g).

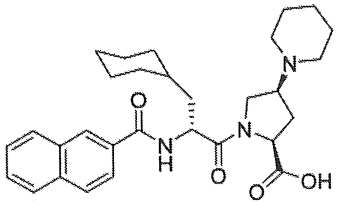
Một phần dầu thu được ở trên (5,7 g, 13 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 và được làm lạnh đến 0 °C trong bồn nước đá. Bổ sung 2-naphthoyl clorua(3,7 g, 20 mmol, 1,5 đương lượng) vào, sau đó là EtN(*i*Pr)$_2$ (6,8 mL, 39 mmol, 3 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện sự tạo thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và được rót vào phễu tách loại 500mL và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (120 g), rửa giải bằng 100:0 đến 93:7 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,96 g).

Bước 5: Điều chế axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat (5,9 g, 11,5 mmol, 1,0 đương lượng), metanol (30 mL) và THF (30 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1M (28,7 mL, 28,7 mmol, 2,5 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân tích LCMS sau thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm đến khoảng nửa thể tích ban đầu

và được pha loãng bằng 100 mL CH_2Cl_2, Hỗn hợp được xử lý bằng từng giọt dung dịch nước HCl 1M (29 mL) trong khoảng thời gian 20 phút và hỗn hợp được rót vào phễu tách 250 mL. Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (40 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng nhờ (5,95 g).

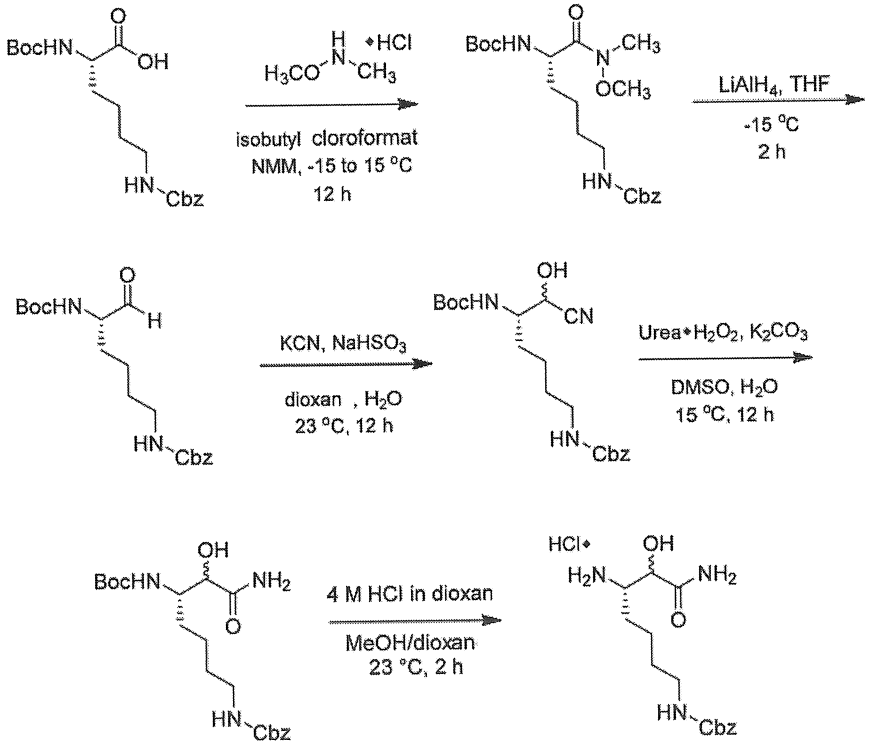
Chất trung gian D: axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic



Chất trung gian D

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian **C**, ngoại trừ 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat được dùng thay cho 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat trong bước 1 của chuỗi phản ứng.

Chất trung gian E: Benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua



Chất trung gian E

Bước 1: Điều chế benzyl *tert*-butyl (6-(metoxy(metyl)amino)-6-oxohexan-1,5-diyl)(*S*)-dicarbamat

Bổ sung isobutyl cloformat (108 g, 0,8 mol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa N^6-((benzyloxy)carbonyl)-N^2-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-lysin (300 g, 0,78 mol, 1,0 đương lượng) và *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (159 g, 1,6 mol, 2,0 đương lượng) và NMM (176 mL, 1,6 mol, 2,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (3,0 L) ở -15 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Phân tích TLC thể hiện sự chuyển hóa của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (2 L) ở 15 °C, được rót vào phễu tách rộng và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 1 L). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (1 L), làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 95:5 đến 90:10 ete dầu mỏ:EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (268 g).

Bước 2: Điều chế benzyl *tert*-butyl (6-oxohexan-1,5-diyl)(*S*)-dicarbamat

Bổ sung từng giọt benzyl *tert*-butyl (6-(metoxy(metyl)amino)-6-oxohexan-1,5-diyl)(*S*)-dicarbamat (100 g, 236,1 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa $LiAlH_4$ (17,9 g, 472 mmol, 2,0 đương lượng) trong THF (1,0 L) ở -15 °C trong khoảng 1 giờ. Sau khi hoàn tất việc bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Phân

tích LCMS thể hiện sự tiêu thụ hoàn toàn chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước $KHSO_4$ bão hòa (41,8 g, 306 mmol, 1,3 đương lượng) trong nước (200 mL) ở tỉ lệ sao cho nhiệt độ phản ứng dưới 0 °C trong khi duy trì nhiệt độ bồn dưới -10 °C. Sau khi hoàn tất việc bổ sung, loại bỏ bồn làm lạnh và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, huyền phù này được rót vào phễu tách rộng và được chiết bằng EtOAc (2 × 500 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (500 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu không màu. Chất này (90 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế benzyl *tert*-butyl ((5*S*)-6-xyano-6-hydroxyhexan-1,5-diyl)dicarbamat

Bổ sung benzyl *tert*-butyl (6-oxohexan-1,5-diyl)(*S*)-dicarbamat (90 g, 247 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (500 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 2L, có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm lạnh trong bồn nước đá đến 0 °C. Bổ sung vào dung dịch này, bằng phễu bổ sung, dung dịch chứa dung dịch nước $NaHSO_3$ 40% (194 g, 745 mmol, 3,0 đương lượng) trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trong bồn nước đá và sau đó dung dịch chứa KCN (48,4 g, 742,9 mmol, 3,0 đương lượng) trong H_2O (200 mL) được bổ sung bằng phễu hỗ trợ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó, EtOAc (2 L) và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (500 mL) được bổ sung vào và các lớp được phân chia trong phễu tách rộng. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (1 L) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (2 × 500 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 100:0 đến 95:5 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (59 g).

Bước 4: Điều chế benzyl *tert*-butyl ((5*S*)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptan-1,5-diyl)dicarbamat

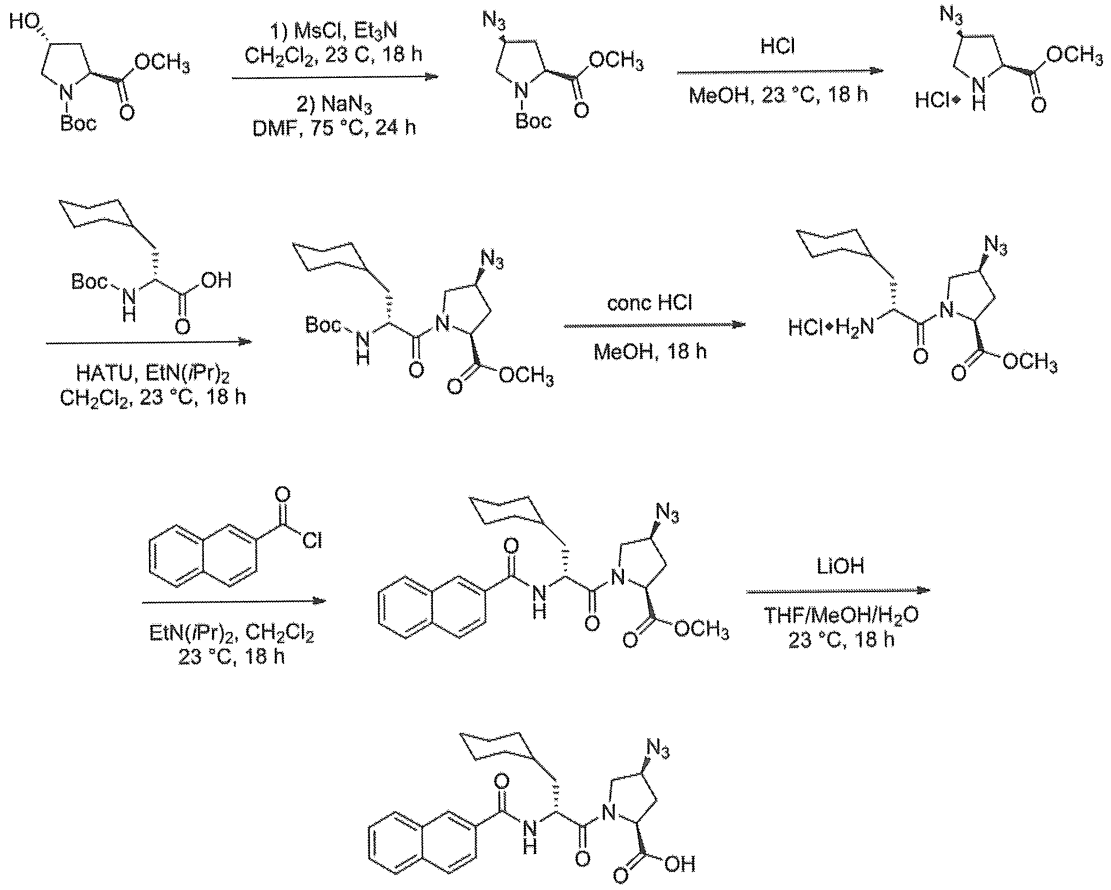
Bổ sung benzyl *tert*-butyl ((5*S*)-6-xyano-6-hydroxyhexan-1,5-diyl)dicarbamat (59 g, 150 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (10,4 g, 75 mmol, 0,5 đương lượng), H_2O (150 mL) và DMSO (450 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 1L, có lắp thanh khuấy từ và

trong môi trường nitơ. Huyền phù được làm lạnh xuống 0 °C và được xử lý bằng cách bổ sung từng phần urea hydro peroxit (71 g, 753 mmol, 5,0 đương lượng). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách thêm nước (400 mL) ở 15 °C, và hỗn hợp được rót vào phễu tách rộng và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 500 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ EtOAc (150 mL) và bánh lọc tạo thành được rửa bằng nước ấm (150 mL) và làm khô. Việc tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 100:0 đến 95:5 CH_2Cl_2:MeOH là gradien, để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (25,5 g).

Bước 5: Điều chế benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua

Bổ sung benzyl *tert*-butyl ((5*S*)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptan-1,5-diyl)dicarbamat (10,0 g, 24,4 mmol, 1,0 đương lượng), 1,4-dioxan (25 mL) và metanol (25 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (25 mL, 98 mmol, 4 đương lượng) và huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Huyền phù đặc được lọc trong chân không bằng giấy lọc Whatman #1 trên phễu Hirsch và bánh lọc tạo thành được rửa bằng EtOAc (2 × 25 mL), Et_2O (2 × 25 mL) và hexan (25 mL). Chất rắn màu trắng được làm khô trong chân không cao trong 18 giờ để thu được chất rắn màu trắng nhờ (8,3 g).

Chất trung gian F: axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic



Chất trung gian F

Bước 1: Điều chế 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-azidopyrolidin-1,2-dicarboxylat

Dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (33,8 g, 138 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (280 mL) được làm lạnh trong bồn nước đá và Et_3N (44 mL, 606 mmol, 4,4 đương lượng) và metansulfonyl clorua (23,5 mL, 303 mmol, 2,2 đương lượng) được bổ sung vào một cách tuần tự ở 0 °C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (200 mL) và được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (200 mL), nước (200 mL) và cuối cùng bằng nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu. Bổ sung NaN_3 (18,0 g, 276 mmol, 2,0 đương lượng) trong DMF (270 mL) vào dầu tạo thành và hỗn hợp được khuấy ở 75 °C trong bồn dầu trong môi trường nitơ. Sau 24 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 200 mL) sử dụng phễu tách. Lớp hữu

cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (660 g) rửa giải bằng 100:0 đến 70:30 Hexan:EtOAc là gradien để tạo ta hợp chất nêu ở đề mục (34,7 g).

Bước 2: Điều chế metyl (2S,4S)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua

Bổ sung dung dịch nước HCl 36% (38 mL, 456 mmol, 4,3 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-azidopyrolidin-1,2-dicarboxylat (28,4 g, 105 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (250 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn tạo thành được làm đồng bay hơi bằng MeOH (4 × 100 mL) để loại bỏ nước và HCl dư. Chất rắn tạo thành được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (21,9 g).

Bước 3: Điều chế metyl (2*S*,4*S*)-4-azido-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylat

Huyền phù chứa axit (*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoic (34,2 g, 126 mmol, 1,2 đương lượng) và HATU (48 g, 126 mmol, 1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (280 mL) được khuấy trong 10 phút và sau đó metyl (2*S*,4*S*)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (21,7 g, 105 mmol, 1,0 đương lượng) và EtN(*i*Pr)$_2$ (46 mL, 262 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và được làm dừng bằng dung dịch nước HCl 1M (500 mL). Hỗn hợp được chuyển vào phễu tách loại 1 L và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (660 g) rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien. Các phân đoạn được kiểm soát bằng TLC (7:3 Hexan:EtOAc, được quan sát bằng mắt thường bằng cách nhuộm ninhydrin). Các phần mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng thiết bị bay hơi quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,4 g).

Bước 4: Điều chế metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua

Bổ sung metyl (2*S*,4*S*)-4-azido-1-((*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylat (24,4 g, 57,5 mmol, 1,0 đương lượng) và MeOH (150 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước HCl 36% (42 mL, 402 mmol, 6,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, trở thành huyền phù đặc. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sử dụng MeOH bổ sung (4 × 100 mL) để làm đồng bay hơi nước và HCl dư. Chất rắn màu trắng nhờ tạo thành được làm khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (20,5 g).

Bước 5: Điều chế metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl) -4-azidopyrolidin-2-carboxylat

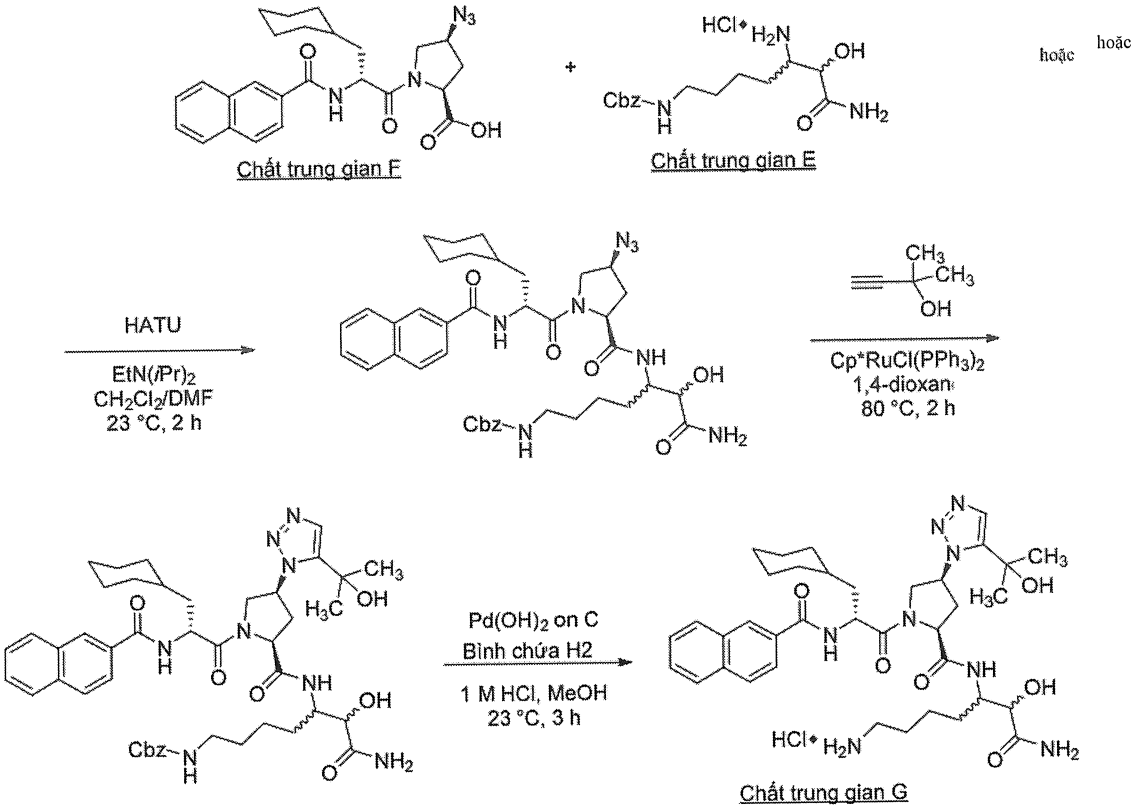
Bổ sung EtN(*i*Pr)$_2$ (25 mL, 142 mmol, 2,5 đương lượng) vào huyền phù chứa metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (20,5 g, 57 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-naphthoyl clorua (11,9 g, 62,6 mmol, 1,1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (300 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước (100 mL) và được phân bố giữa dung dịch nước HCl 1M (300 mL) và CH_2Cl_2 (3 × 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (330 g), rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien. Các phần mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,2 g).

Bước 6: Điều chế axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung dung dịch nước LiOH 1M (70 mL, 70 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl) -4-azidopyrolidin-2-carboxylat (22,2 g, 46,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (75 mL) và THF (75 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng trong EtOAc (70 mL) và được axit hóa để đạt độ pH < 2 bằng dung dịch nước HCl 1M (≈ 90 mL). Hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (100 mL) và

lớp nước được chiết bằng EtOAc (4 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (20,4 g).

Chất trung gian G: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế benzyl (5-((2S,4S)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **F**, 6,0 g, 13,0 mmol, 1,0 đương lượng), benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **E**, 4,5 g, 13,0 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (5,9 g, 15,5 mmol, 1,2 đương lượng), CH_2Cl_2 (26 mL) và DMF (3 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (9,1 mL, 51,9 mmol, 4,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban

đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (500 mL) và được rót vào phễu tách loại 1 L và được chiết bằng EtOAc (3 × 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (250 mL), nước muối (200 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (330 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu be (9,96 g).

Bước 2: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

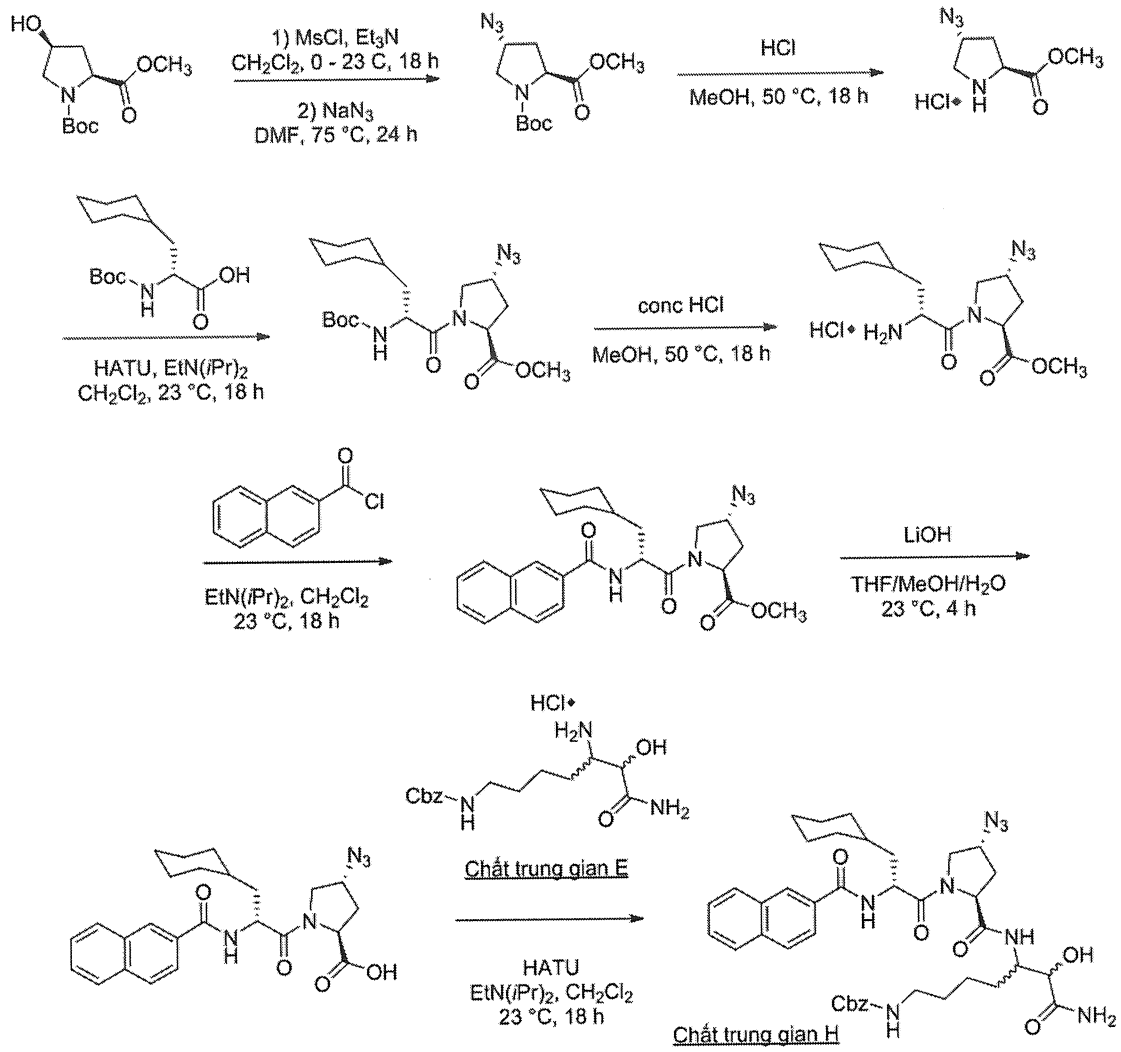
Bổ sung benzyl (5-((2S,4S)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (9,96 g, 13,2 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metylbut-3-yn-2-ol (5,12 mL, 53 mmol, 4,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (66 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định trong 10 phút, và sau đó Cp*RuCl(PPh_3)$_2$ (526 mg, 0,66 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và quá trình làm sạch được tiếp tục trong 15 phút nữa. Đầu ra khí nitơ được loại bỏ và hỗn hợp bên trong bình được gia nhiệt trong bồn dầu ở 80 °C trong 2 giờ, trở thành hỗn hợp có màu đen. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm và tải trực tiếp lên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (330 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 EtOAc:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu cam nhẹ (9,9 g).

Bước 3: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (9,9 g, 11,9 mmol, 1,0 đương lượng), MeOH (225 mL) và dung dịch nước HCl 1M (13,1 mL, 13,1 mmol, 1,1 đương lượng) được loại khí bằng dòng khí N_2 ổn định trong 15 phút. Sau đó, 20% trọng lượng Pd(OH)$_2$ trên cacbon (997 mg) được bổ sung vào và tiếp tục loại khí bằng dòng khí N_2 trong 15 phút nữa. Đầu vào N_2 được thay bằng khí cầu H_2 và hỗn hợp bên trong

bình được làm sạch trong 15 phút nữa sau đó đầu ra được loại bỏ. Huyền phù màu đen được khuấy dưới khí H_2 trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết, và hỗn hợp bên trong bình và bánh lọc được rửa bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). Chất lọc trong suốt được cô dưới áp suất giảm và hợp chất nêu ở đề mục được tách riêng dưới dạng muối hydroclorua (8,32 g).

Chất trung gian H: Benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat



Bước 1: Điều chế 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-azidopyrolidin-1,2-dicarboxylat

Bổ sung 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (5,0 g, 20,4 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (50 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và dưới khí N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C

trong bồn nước đá và Et_3N (12,5 mL, 90 mmol, 4,4 đương lượng) được bổ sung, tiếp theo là metansulfonyl clorua (3,5 mL, 45 mmol, 2,2 đương lượng). Dung dịch màu vàng- cam tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (50 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu tạo thành được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung mesylat được điều chế ở trên, NaN_3 (2,6 g, 41 mmol, 2,0 đương lượng) và DMF (40 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Huyền phù được khuấy ở 75 °C trong bồn dầu trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được làm dừng bằng nước (100 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng Et_2O (3 × 75 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (3,08 g).

Bước 2: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua

Bổ sung 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-azidopyrolidin-1,2-dicarboxylat (3,0 g, 11,1 mmol, 1,0 đương lượng) và metanol (15 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước HCl 37% (3,0 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C trong bồn dầu trong 18 giờ qua đêm. Phân tích LCMS hỗn hợp phản ứng thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu màu vàng tạo thành được làm khô trong chân không trong 4 giờ và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,3 g).

Bước 3: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-4-azido-1-((R)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylat

Bổ sung axit (*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoic (2,5 g, 9,3 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (4,22 g, 11,1 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2

(20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó bổ sung metyl (2*S*,4*R*)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (2,3 g, 11,1 mmol, 1,2 đương lượng) tiếp theo là EtN(*i*Pr)$_2$ (3,2 mL, 18,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (100 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 90:10 đến 40:60 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng (2,52 g).

Bước 4: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua

Bổ sung metyl (2*S*,4*R*)-4-azido-1-((R)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexyl propanoyl)pyrolidin-2-carboxylat (2,5 g, 5,9 mmol, 1,0 đương lượng), MeOH (20 mL) và dung dịch nước HCl 37% (2,5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C trong bồn dầu trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Một lượng bổ sung MeOH (2 × 10 mL) được dùng để loại bỏ nước hoặc HCl dư. Chất rắn tạo thành được làm khô trong chân không và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo (1,9 g).

Bước 5: Điều chế metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat

Bổ sung metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (1,9 g, 5,9 mmol, 1,0 đương lượng), 2-naphthoyl clorua (1,35 g, 7,1 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (2,1 mL, 11,8 mmol, 2 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (100 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50

mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 90:10 đến 40:60 Hexan:EtOAc là gradien. Thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,65 g).

Bước 6: Điều chế axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic

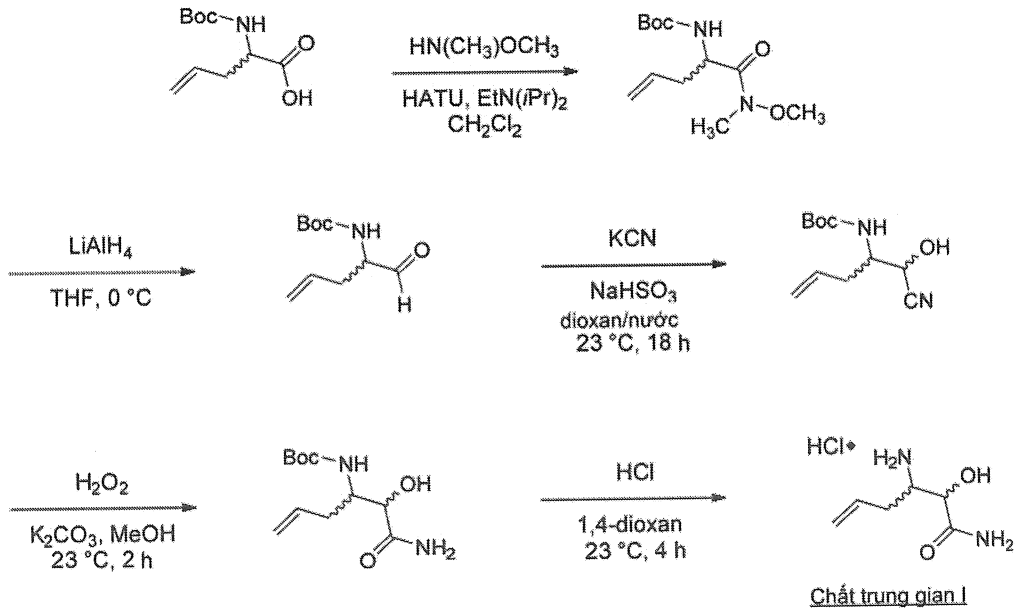
Bổ sung metyl (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylat (1,65 g, 3,45 mmol, 1,0 đương lượng), THF (10 mL) và MeOH (10 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1M (8,6 mL, 8,6 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. LCMS thể hiện không còn sót chất ban đầu ở thời điểm này. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được cho vào trong nước (10 mL) và được axit hóa để đạt độ pH < 2 bằng dung dịch nước HCl 1M. Hỗn hợp được rót vào phễu tách loại 125 mL và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Bọt trắng tạo thành được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,32 g).

Bước 7: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

Bổ sung axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic (458 mg, 0,99 mmol, 1,1 đương lượng), benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **E**, 310 mg, 0,90 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (444 mg, 1,17 mmol, 1,3 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $EtN(iPr)_2$ (480 µL, 2,7 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (30 mL) và được rót vào phễu tách loại 125 mL và được chiết bằng EtOAc (4 × 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô

dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (523 mg).

Chất trung gian I: 3-Amino-2-hydroxyhex-5-enamit hydroclorua



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopent-4-en-2-yl)carbamat

Bổ sung axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoic (5,00 g, 23,2 mmol, 1,0 đương lượng), *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,49 g, 25,5 mmol, 1,1 đương lượng), HATU (10,6 g, 27,8 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (50 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (8,1 mL, 46,4 mmol, 2 đương lượng) và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (50 mL), và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách kết tinh lại từ Et_2O nóng để thu được chất rắn màu vàng nhạt, mà được làm khô trong chân không (5,18 g).

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (1-oxopent-4-en-2-yl)carbamat

Bổ sung $LiAlH_4$ rắn (1,4 g, 38 mmol, 1,9 đương lượng) và THF khan (25 mL) đã được làm khô bằng ngọn lửa vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh

khuấy từ và trong môi trường N_2. Huyền phù màu xám được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopent-4-en-2-yl)carbamat (5,18 g, 20 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (25 mL) vào huyền phù màu xám trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ và được làm dừng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước $NaHSO_4$ (3,6 g, 26 mmol, 1,3 đương lượng trong 20 mL nước) trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 40 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (50 mL), nước (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (1-xyano-1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamat

Cho *tert*-butyl (1-oxopent-4-en-2-yl)carbamat (20 mmol, 1,0 đương lượng), 1,4-dioxan (50 mL), dung dịch nước $NaHSO_3$ 40% (21 mL, 80 mmol, 4 đương lượng) và KCN (5,2 g, 80 mmol, 4 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong bồn nước đá trong 1 giờ và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng cùng với khuấy trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (20 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 × 30 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (60 g), rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,15 g).

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (1-amino-2-hydroxy-1-oxohex-5-en-3-yl)carbamat

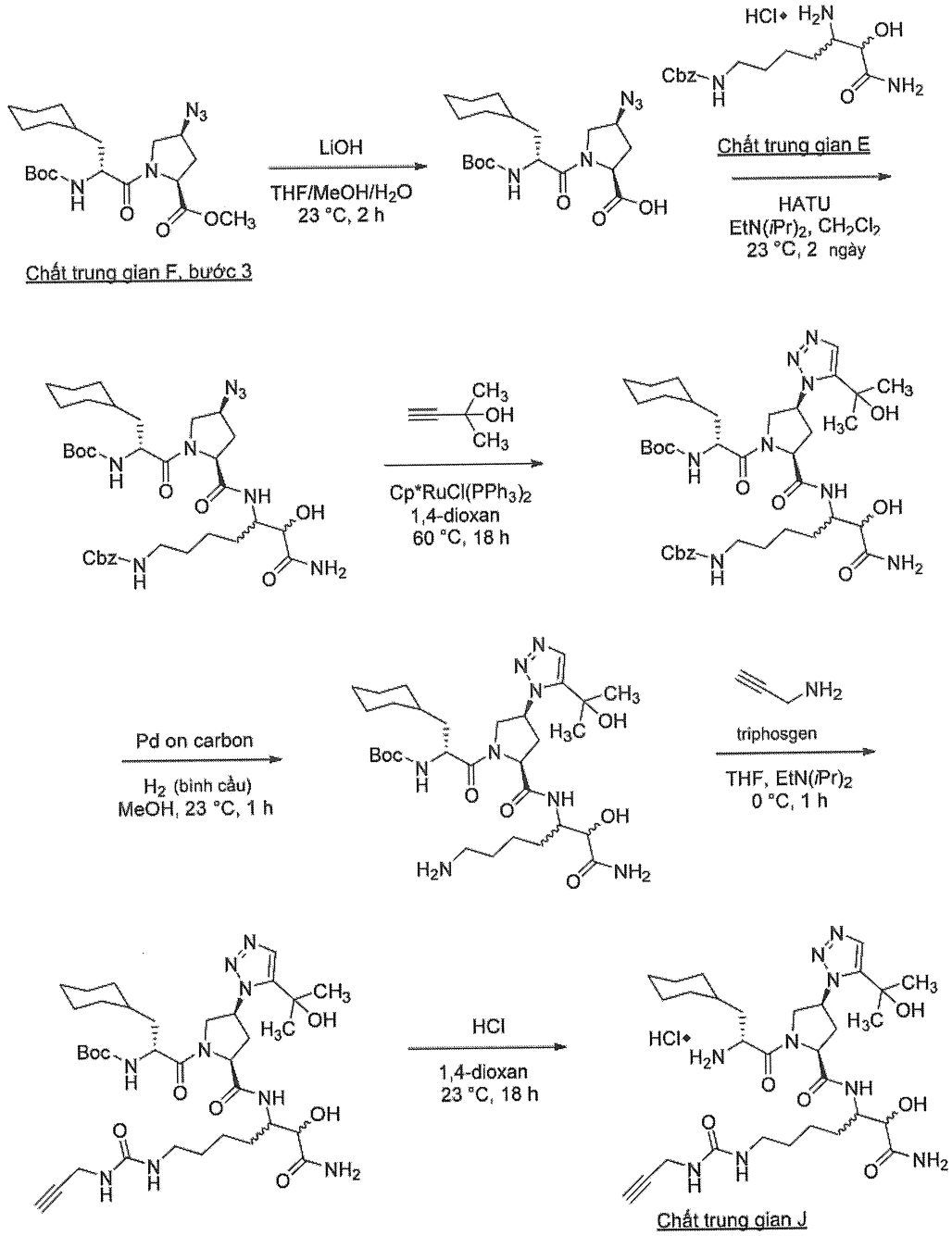
Cho *tert*-butyl (1-xyano-1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamat (1,15 g, 5,1 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (770 mg, 5,6 mmol, 1,1 đương lượng) và MeOH (20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước H_2O_2 30% (1,5 mL, 15,2 mmol, 3 đương lượng) và huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước

đá và được làm dừng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 80:20 đến 20:80 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất mong muốn (345 mg).

Bước 5: Điều chế 3-amino-2-hydroxyhex-5-enamit hydroclorua

Bổ sung *tert*-butyl (1-amino-2-hydroxy-1-oxohex-5-en-3-yl)carbamat (345 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (1 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (880 µL, 3,5 mmol, 2,5 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phân tích TLC ở thời điểm này thể hiện không có thêm chút chất ban đầu nào được giữ lại. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng nhờ mà được làm khô trong chân không trong 4 giờ (180 mg).

Chất trung gian J: (2*S*,4*S*)-*N*-(7-(3-Propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua



Bước 1: Điều chế axit (2*S*,4*S*)-4-azido-1-((*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung metyl (2*S*,4*S*)-4-azido-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylat (Chất trung gian **F**, bước 3, 7,0 g, 16,5 mmol, 1,0 đương lượng), MeOH (40 mL) và THF (40 mL vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2). Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1M (41 mL, 41 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới

áp suất giảm, được pha loãng bằng nước (25 mL) và được làm lạnh đến 0 °C trong bồn nước đá. Quá trình axit hóa bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước HCl 1M (khoảng 50 mL) tạo thành chất kết tủa màu trắng. Chất rắn thu được bằng cách lọc trong chân không bằng giấy lọc Whatman #1 trên phễu Hirsch, được rửa bằng nước (2 × 20 mL) và hexan (2 × 20 mL). Bánh lọc màu trắng tạo thành được làm khô trong chân không qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,4 g).

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-azidopyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Hỗn hợp bao gồm axit (2*S*,4*S*)-4-azido-1-((*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylic (992 mg, 2,43 mmol, 1,1 đương lượng), benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **E**, 761 mg, 2,20 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (1,1 g, 2,87 mmol, 1,3 đương lượng) và CH_2Cl_2 (11 mL) được khuấy trong môi trường N_2. Hỗn hợp được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (1,2 mL, 6,62 mmol, 3 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (20 mL) và được rót vào phễu tách loại 125 mL chứa nước (20 ml). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 MeOH:CH_2Cl_2 là gradien để thu được hợp chất mong muốn (1,54 g).

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Nạp *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-azidopyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (1,54 g, 2,21 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metyl-3-butyn-2-ol (860 μL, 8,84 mmol, 4 đương lượng), Cp*RuCl(PPh$_3$)$_2$ (88 mg, 0,11 mmol, 0,05 đương lượng) và 1,4-dioxan (10 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL. Dung dịch màu nâu nhạt được loại khí bằng dòng khí N_2 ổn định trong 10 phút và hỗn hợp được

gia nhiệt đến 60 °C trong bồn dầu trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng màu nâu đậm tạo thành được cô dưới áp suất giảm và tải trực tiếp lên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn có độ tinh khiết khoảng 80%. Việc tái tinh chế chất (≈1 g) bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn có độ tinh khiết đủ để sử dụng trong bước tiếp theo (560 mg).

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-3-xyclohexyl-1-((2*S*,4*S*)-2-((1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Bổ sung *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (560 mg, 0,71 mmol, 1 ,0 đương lượng) và MeOH (14 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định nhờ dung dịch bằng kim trong 10 phút. Ở thời điểm này, 10% trọng lượng paladi trên cacbon (60 mg) được bổ sung vào bình và việc làm sạch bằng N_2 được tiến hành tiếp trong 10 phút ở giai đoạn này đầu vào N_2 được thay bằng khí cầu H_2. Quá trình làm sạch huyền phù bằng H_2 được tiếp tục trong 10 phút, giai đoạn này đầu ra được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí H_2 trong 1 giờ. Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết, rửa bằng MeOH (2 × 10 mL) và chất lọc tạo thành được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (430 mg).

Bước 5: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2S,4S)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Bổ sung propargyl amin (127 µL, 1,3 mmol, 3 đương lượng) và THF (8 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL đã làm khô có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống -78 °C trong bồn axeton/đá khô và bổ sung dung dịch chứa triphosgen (219 mg, 0,73 mmol, 0,6 đương lượng) trong THF (2 mL).

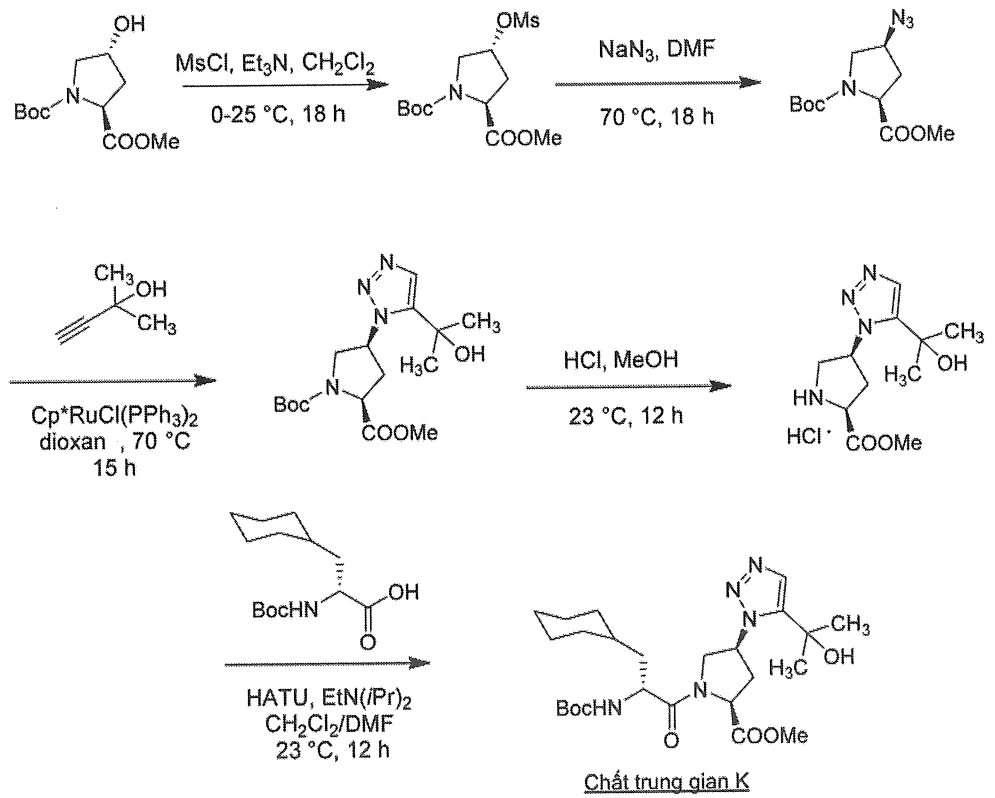
Ở giai đoạn này, EtN(*i*Pr)$_2$ (453 µL, 2,6 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và bồn -78 °C được thay bằng bồn nước đá 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút.

Bổ sung *tert*-butyl ((2*R*)-3-xyclohexyl-1-((2*S*,4*S*)-2-((1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (430 mg, 0,66 mmol, 1,0 đương lượng) và THF (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL riêng có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và 4,6 mL isoxyanat được điều chế ở trên (0,75 mmol, 1,1 đương lượng trên cơ sở chất phản ứng giới hạn propargyl amin) được bổ sung từng giọt ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (10 mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL) sử dụng phễu tách 50 mL và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (498 mg).

Bước 6: Điều chế (2*S*,4*S*)-*N*-(7-(3-propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua

Bổ sung *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (484 mg, 0,66 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (700 µL, 2,7 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, với MeOH (2 × 5 mL) được sử dụng để loại bỏ nước hoặc HCl dư. Chất rắn màu vàng nhạt tạo thành được làm khô trong chân không (480 mg).

Chất trung gian K: Metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat



Bước 1: Điều chế 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1,2-dicarboxylat

Bổ sung 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (100,0 g, 0,4 mol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (800 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 2L có lắp thanh khuấy rộng và trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và trietylamin (182 g, 1,8 mol, 4,5 đương lượng) được bổ sung theo phần duy nhất, tiếp đó bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (103 g, 0,9 mol, 2,3 đương lượng). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ qua đêm. Phân tích TLC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất rượu ban đầu. Phản ứng được làm dừng bằng cách rót hỗn hợp vào nước (2,0 L) và hỗn hợp được chuyển vào phễu tách rộng. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 1,0 L) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (1,0 L), nước (1,0 L) và nước muối (1,0 L), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu màu vàng tạo thành (130 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-azidopyrolidin-1,2-dicarboxylat

Bổ sung 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1,2-dicarboxylat (143 g, 442 mmol, 1,0 đương lượng), natri azit (53 g, 804 mmol, 1,8 đương lượng) và DMF (900 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 3L có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được gia nhiệt đến 70 °C trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (2,0 L). Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách rộng và lớp nước được chiết bằng MTBE (3 × 1,0 L). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (5 × 1,0 L), nước muối (2 × 1,0 L), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu (98 g).

Bước 3: Điều chế 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxylat

Dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-azidopyrolidin-1,2-dicarboxylat (Chất trung gian F, Bước 1, 60 g, 220 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metylbut-3-yn-2-ol (43 mL, 440 mmol, 2,0 đương lượng), $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ (8,8 g, 11 mmol, 0,05 đương lượng) và 1,4-dioxan (500 mL) được đổ vào bình thót cổ đáy tròn 1L. Dung dịch sủi bọt dưới luồng khí nitơ ổn định trong 1 giờ, và hỗn hợp phản ứng đổi màu từ màu vàng thành nâu đậm. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70 °C trong 15 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn dioxan và chất dầu tạo thành được tải trực tiếp lên cột silica gel (1 kg) và được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng 98:2 đến 96:4 CH_2Cl_2:MeOH là gradien. Thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (67 g).

Bước 4: Điều chế metyl (2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat hydroclorua

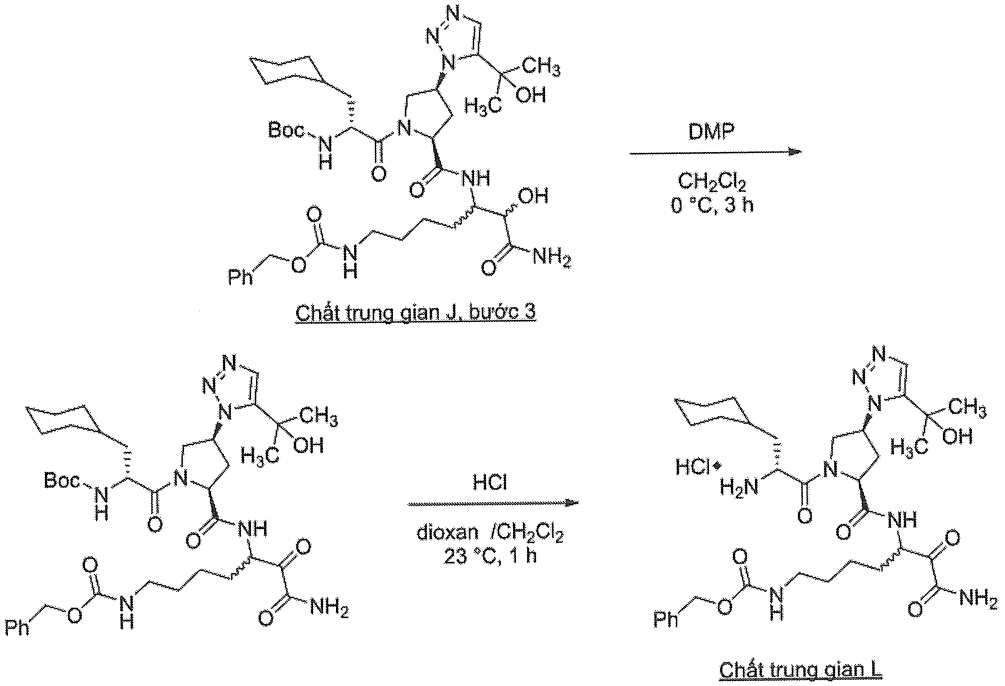
1-(*tert*-Butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxylat (98 g, 277 mmol, 1,0 đương lượng), MeOH (400 mL) và dung dịch HCl metanolic (khoảng 3,0 M, 800 mL) được bổ sung vào bình thót cổ đáy tròn 3L có lắp thanh khuấy từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ tại điểm đó phân tích TLC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để

loại bỏ chất cặn HCl hoặc metanol bất kỳ. Chất rắn màu nâu tạo thành được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (90 g).

Bước 5: Điều chế metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat

Bổ sung metyl (2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (70 g, 241 mmol, 1,0 đương lượng), axit (*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoic (70 g, 258 mmol, 1,07 đương lượng), HATU (110 g, 289 mmol, 1,2 đương lượng), CH_2Cl_2 (600 mL) và DMF (400 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 3L có lắp thanh khuấy từ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (126 g, 973 mmol, 4,0 đương lượng) từng giọt trong 30 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ để thu được dung dịch màu nâu đậm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (1,0 L) và được rót vào phễu tách rộng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (3 × 400 mL), nước muối (3 × 300 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất dầu. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (1 kg), rửa giải bằng 98:2 đến 96:4 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (77 g).

Chất trung gian L: Benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat hydroclorua



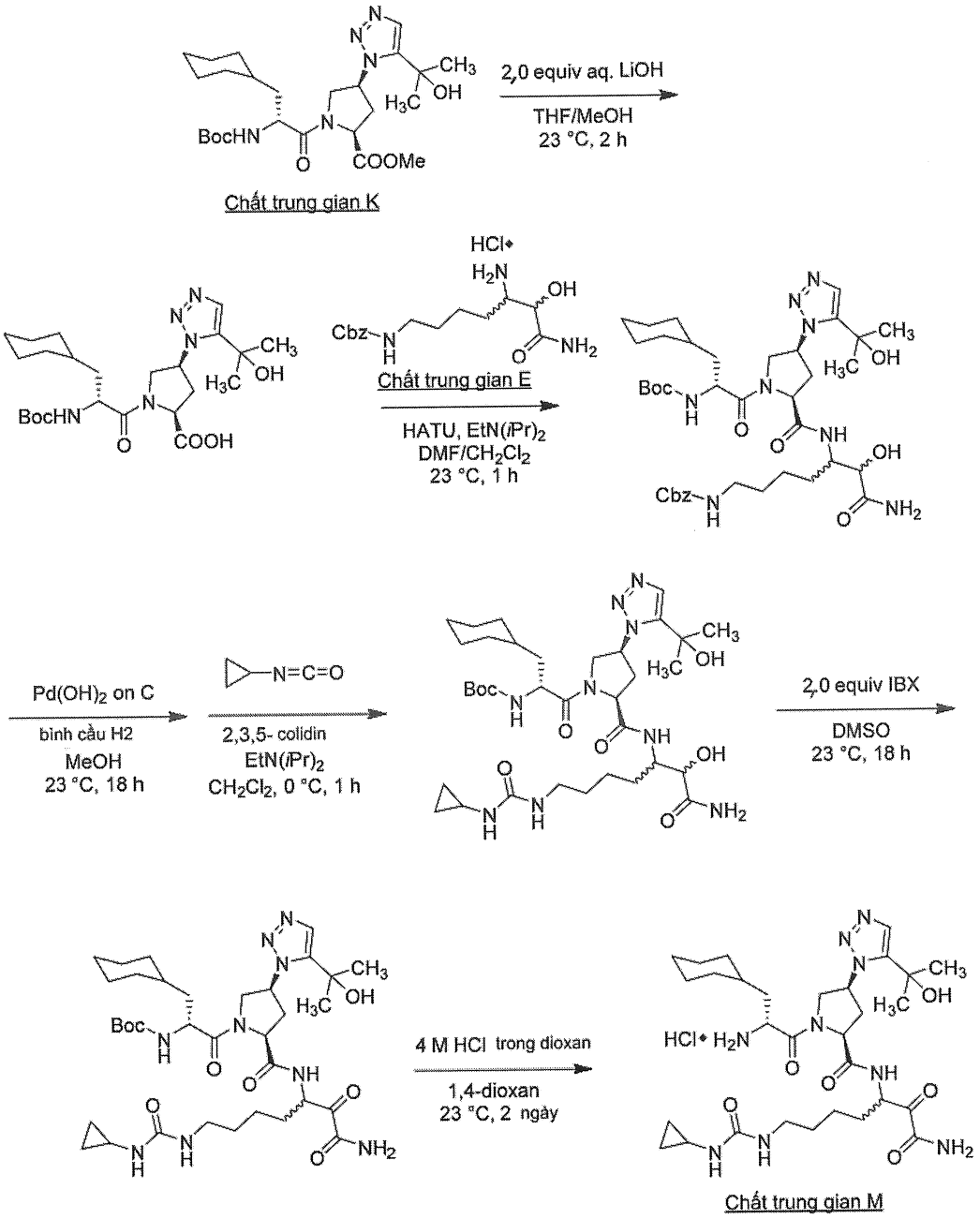
Bước 1: Điều chế benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (Chất trung gian **J**, bước 3, 2,8 g, 3,6 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (50 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 200 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch tạo thành được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (2,12 g, 5,0 mmol, 1,4 đương lượng) và huyền phù được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50 mL) và được làm dừng bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (20 mL). Hỗn hợp được rót vào phễu tách loại 250mL chứa dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (30 mL) và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp nước còn lại được chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (120 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien. Sản phẩm mong muốn chứa phần được cô dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để thu được chất bọt màu trắng nhờ (2,3 g).

Bước 2: Điều chế benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat hydroclorua

Bổ sung benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat (2,3 g, 2,9 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (2,9 mL, 11,8 mmol, 4 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Huyền phù được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (10 mL) và được lọc trong chân không bằng giấy lọc Whatman #1 trên phễu Hirsch, rửa bằng CH_2Cl_2 (2 × 5 mL). Chất rắn tương ứng được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,0 g).

Chất trung gian M: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-Amino-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung metyl (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexyl propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylat (Chất trung gian **K**, 15,0 g, 29,6 mmol, 1,0 đương lượng), THF (50 mL) và metanol (50 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 500 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1,0 M (59 mL, 59 mmol, 2,0 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tại điểm đó phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp

phản ứng được cô dưới áp suất giảm và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (50 mL) và được axit hóa để đạt độ pH ≈ 4,0 bằng axit formic được cô. Bổ sung thêm 2 mL dung dịch nước HCl 1,0 M để loại bỏ proton hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách loại 250mL và được chiết bằng EtOAc (3 × 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất bọt màu be (14,3 g).

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (2,76 g, 5,6 mmol, 1,0 đương lượng), benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (Chất trung gian **E**, 1,94 g, 5,62 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (2,74 g, 7,1 mmol, 1,3 đương lượng), CH_2Cl_2 (28 mL) và DMF (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (3,9 mL, 22,5 mmol, 4,0 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) sử dụng hộp tách pha và lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (120 g) rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,48 g).

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy) carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (5,84 g, 5,62 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (50 mL) trong bình thót cổ đáy tròn loại 100mL chứa thanh khuấy được làm sạch bằng khí nitơ trong 10 phút. Dung dịch sau đó được xử lý bằng 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên cacbon (800 mg) và việc

làm sạch khí nitơ được tiếp tục trong 10 phút nữa. Đầu vào khí nitơ được thay bằng bình chứa khí H_2, và quá trình làm sạch được tiếp tục trong 10 phút sau đó đầu ra của bọt khí được loại bỏ. Huyền phù màu đen được khuấy dưới khí hydro trong 18 giờ qua đêm. Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Bình chứa được loại bỏ và huyền phù được lọc qua tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết, rửa bằng CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được amin tự do.

Amin tự do thu được ở trên (5,62 mmol) được cho vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL chứa CH_2Cl_2 (50 mL), 2,3,5-colidin (1,4 mL, 11,2 mmol, 2,0 đương lượng) và EtN(*i*Pr)$_2$ (1,9 mL, 11,2 mmol, 2,0 đương lượng). Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và isoxyanatoxyclopropan (467 µL, 5,6 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, ở giai đoạn này phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng cách bổ sung metanol (10 mL) và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tải lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (2,58 g).

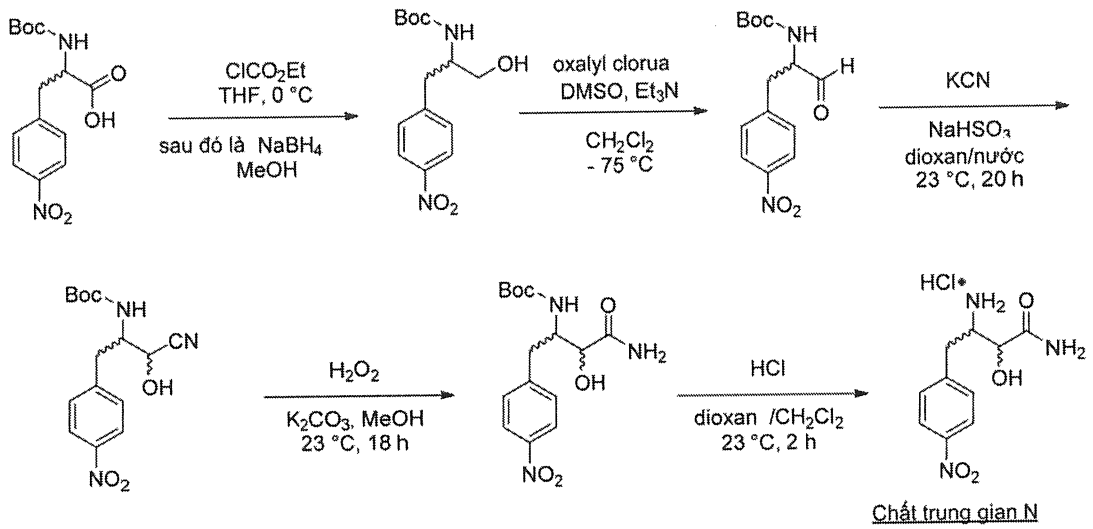
Bước 4: Điều chế *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Nạp *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (2,58 g, 3,5 mmol, 1,0 đương lượng) và DMSO (30 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng IBX (45% trọng lượng, 4,5 g, 7,0 mmol, 2,0 đương lượng) và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) sử dụng phễu tách. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100 g) rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (2,03 g).

Bước 5: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung *tert*-butyl ((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (2,03 g, 2,78 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (4 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (1,8 mL, 7,0 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. LCMS thể hiện khoảng 15% chất ban đầu còn lại và một phần HCl 4M khác trong dioxan được bổ sung vào (1,0 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ngày nữa. LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dioxan và HCl dư và hỗn hợp và làm khô trong chân không. Bọt màu trắng nhờ tạo thành được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm (2,03 g).

Chất trung gian N: 3-Amino-2-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butanamit hydroclorua



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (1-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat

Bổ sung axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-nitrophenyl)propanoic (10,0 g, 32,2 mmol, 1,0 đương lượng) và THF (80 mL) vào bình 500 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 30 phút, và etyl cloformat (3,1 mL, 32,2 mmol,

1,0 đương lượng) được bổ sung từng giọt trong 10 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 30 phút, natri borohydrua rắn (3,67 g, 96,6 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung theo một phần duy nhất. Trong khi duy trì hỗn hợp phản ứng ở 0 °C, MeOH (60 mL) được bổ sung từ từ trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ bồn nước đá sau khi hoàn thành việc bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (100 mL), được rót vào phễu tách và được chiết bằng EtOAc (2 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,2 g).

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (1-(4-nitrophenyl)-3-oxopropan-2-yl)carbamat

Bổ sung oxalyl clorua (1,27 g, 10 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (10 mL) vào bình 500 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được làm lạnh xuống -78 °C trong bồn axeton/đá khô và DMSO (0,95 mL, 13,4 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ này. Sau 40 phút ở nhiệt độ dưới -70 °C, dung dịch chứa *tert*-butyl (1-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat (2,0 g, 6,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được bổ sung từng giọt, trong khi giữ nhiệt độ phản ứng dưới -65 °C. Sau 30 phút ở nhiệt độ này, Et_3N (3,9 mL, 26,8 mmol, 4 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 giờ. Ở thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được cô bằng bổ sung từng giọt nước (300 mL). Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào phễu tách và lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (2 × 200 mL), dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (200 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Aldehyt thu được (1,9 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (1-xyano-1-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat

Bổ sung *tert*-butyl (1-(4-nitrophenyl)-3-oxopropan-2-yl)carbamat (1,9 g, 6,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (60 mL) vào bình 100 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được làm lạnh xuống dưới 4 °C và dung dịch nước chứa $NaHSO_3$ 40% (6 mL, 23 mmol, 3,5 đương lượng) được bổ sung trong khi giữ nhiệt độ phản ứng

dưới 7 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút, dung dịch chứa KCN (1,5 g, 24 mmol, 3,7 đương lượng) trong nước (5 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, trong khi giữ nhiệt độ của hàm lượng trong bình dưới 10 °C. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ qua đêm. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm, được rót vào phễu tách và được chiết bằng EtOAc (400 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 100:0 đến 0:100 Hexan:EtOAc+10% MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g).

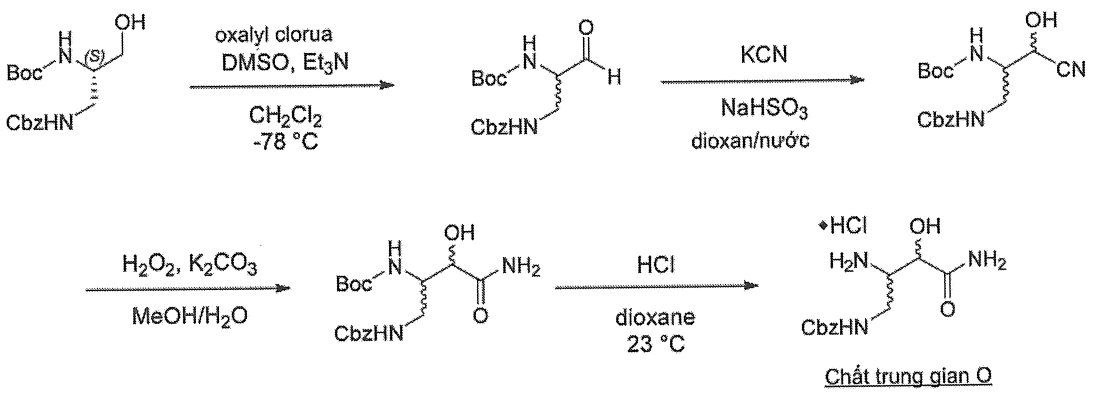
Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)carbamat

Bổ sung *tert*-butyl (1-xyano-1-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat (1,6 g, 5,0 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (757 mg, 5,5 mmol, 1,1 đương lượng) và MeOH (10 mL) vào bình 100 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được làm lạnh xuống dưới 4 °C trong bồn nước đá và bổ sung dung dịch nước hydro peroxit 35% (1,5 g, 15 mmol, 3 đương lượng). Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung $Na_2S_2O_3$ rắn (3,5 g, 22,5 mmol, 4,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách và được chiết bằng CH_2Cl_2 (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 100:0 đến 0:100 Hexan:EtOAc+10% MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,0 g).

Bước 5: Điều chế 3-amino-2-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butanamit hydroclorua

Bổ sung *tert*-butyl (4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)carbamat (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào bình 100mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (4,0 mL, 16 mmol, 32 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, chất rắn tạo thành được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm (138 mg).

Chất trung gian O: Benzyl (2,4-diamino-3-hydroxy-4-oxobutyl)carbamat



Bước 1: Điều chế benzyl *tert*-butyl (3-oxopropan-1,2-diyl)dicarbamat

Bổ sung CH_2Cl_2 (30 mL) và oxalyl clorua (1,9 mL, 22,7 mmol, 1,5 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống -78 °C trong bồn axeton/đá khô và DMSO (2,1 mL, 30,2 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung. Sau khuấy ở -78 °C trong 10 phút, dung dịch chứa benzyl *tert*-butyl (3-hydroxypropan-1,2-diyl)(*S*)-dicarbamat (4,9 g, 15,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 20 phút. Ở thời điểm này, Et_3N (8,5 mL, 60,4 mmol, 4 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở -78 °C trong 20 phút nữa. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10 mL) vào dung dịch ở -78 °C và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào phễu tách loại 125 mL. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (2 × 10 mL), dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Aldehyt được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế (4,3 g).

Bước 2: Điều chế benzyl *tert*-butyl (3-xyano-3-hydroxypropan-1,2-diyl)dicarbamat

Bổ sung benzyl *tert*-butyl (3-oxopropan-1,2-diyl)dicarbamat (3,9 g, 12 mmol, 1,0 đương lượng), 1,4-dioxan (20 mL) và dung dịch nước $NaHSO_3$ 40% (12 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0 °C và KCN rắn (2,8 g, 45 mmol, 3,7 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (150 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL và được rửa bằng dung dịch nước bão

hòa $NaHCO_3$ (3 × 15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 100:0 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất mong muốn (3,6 g).

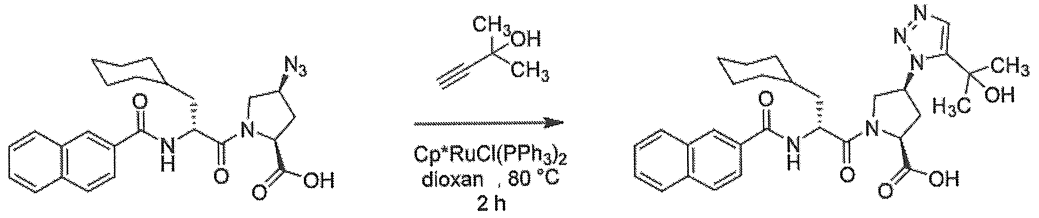
Bước 3: Điều chế benzyl *tert*-butyl (4-amino-3-hydroxy-4-oxobutan-1,2-diyl)dicarbamat

Dung dịch chứa benzyl *tert*-butyl (3-xyano-3-hydroxypropan-1,2-diyl)dicarbamat (3,6 g, 10,3 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (1,6 g, 11,3 mmol, 1,1 đương lượng) trong MeOH (40 mL) được cho vào bình đáy tròn loại 250ml chứa thanh khuấy từ và được khuấy trong môi trường N_2, Dung dịch được xử lý bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước H_2O_2 30% (3,5 mL, 31 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, ở giai đoạn này phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 20% (10 mL) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào MeCN (20 mL) và được lọc trong chân không bằng phễu nhựa thiêu kết và chất lọc tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 100:0 đến 40:60 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (800 mg).

Bước 4: Điều chế benzyl (2,4-diamino-3-hydroxy-4-oxobutyl)carbamat

Bổ sung benzyl *tert*-butyl (4-amino-3-hydroxy-4-oxobutan-1,2-diyl)dicarbamat (800 mg, 2,2 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch tạo thành được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (1 mL, 4,0 mmol, 1,8 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để thu được chất dầu mà được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm (650 mg).

Chất trung gian P: axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic

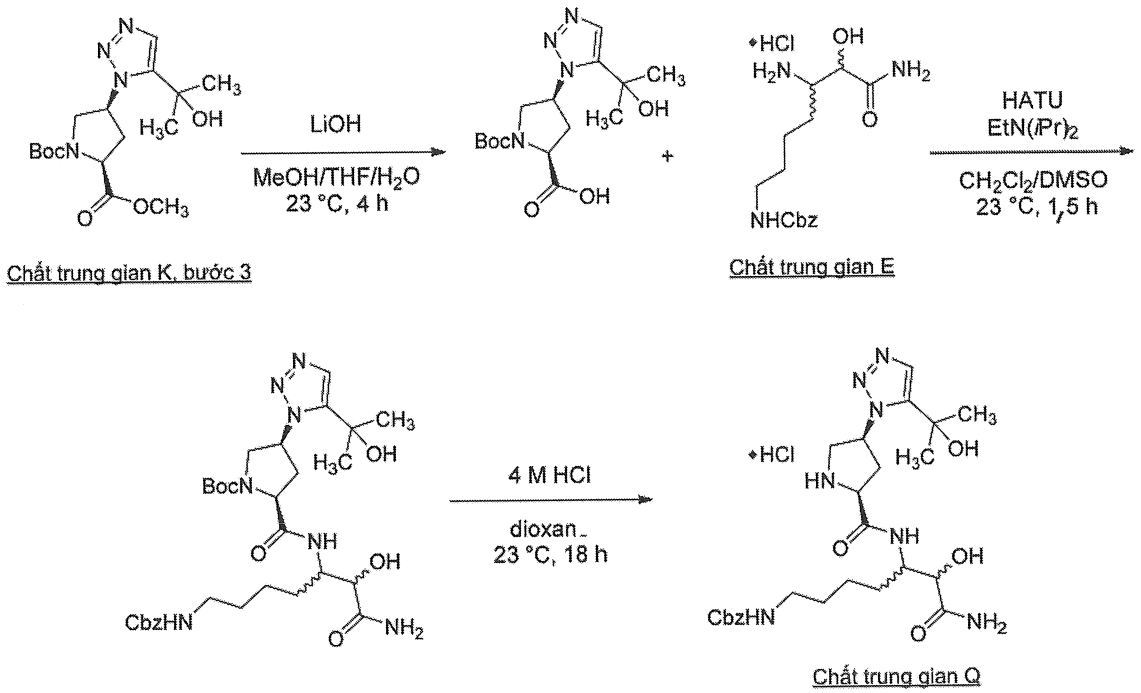


Chất trung gian F

Chất trung gian P

Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **F**, 2,0 g, 4,32 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metyl-3-butyn-2-ol (857 µL, 8,64 mmol, 2,0 đương lượng), Cp*RuCl(PPh_3)$_2$ (342 mg, 0,43 mmol, 0,1 đương lượng) và 1,4-dioxan (20 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định bằng kim vào dung dịch màu vàng nhạt trong 20 phút. Ở giai đoạn này hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bồn dầu ở 80 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và dừng bằng dung dịch nước HCl 1M (50 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH + 1% AcOH là gradien để thu được sản phẩm mong muốndưới dạng chất bọt màu be (1,13 g).

Chất trung gian Q: Benzyl (7-amino-6-hydroxy-5-((2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua



Bước 1: Điều chế axit (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung dung dịch nước LiOH 1M (26 mL, 26 mmol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxylat (3,7 g, 10,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (26 mL) và THF (26 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 23 °C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn tạo thành được hòa tan trong THF (30 mL) và được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1M để đạt độ pH ≈ 1, hỗn hợp này được pha loãng thêm bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 40 mL) sử dụng phễu tách. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g).

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat

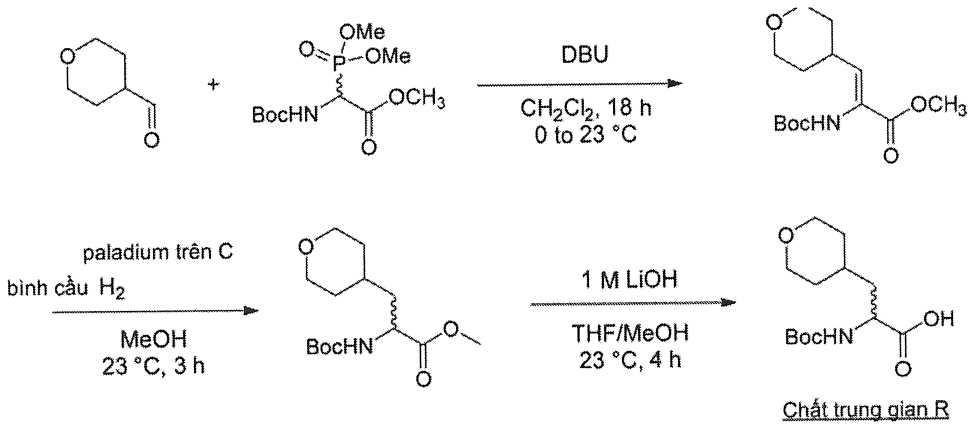
Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (2,0 g, 6,0 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (2,7 g, 7,2 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (30 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Huyền phù tạo thành được xử lý bằng benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất

trung gian **E**, 2,2 g, 7,2 mmol, 1,2 đương lượng) trong DMSO (2 mL). Bổ sung EtN(*i*Pr)$_2$ (3,3 mL, 18,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp và huyền phù màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa thành sản phẩm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) sử dụng phễu tách loại 250mL. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu màu vàng tạo thành được tải lên precartridge C18 5g. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (40 g cột C18) rửa giải bằng 100:0 đến 60:40 H_2O:MeCN + 0,1% HCOOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (1,9 g).

Bước 3: Điều chế benzyl (7-amino-6-hydroxy-5-((2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua

Nạp *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (1,9 g, 3,1 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (5,7 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL, có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (1,9 mL, 7,7 mmol, 2,5 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm (1,5 g).

Chất trung gian R: axit 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoic



Bước 1: Điều chế metyl (*Z*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acrylat

Hỗn hợp bao gồm tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt (1,0 g, 8,8 mmol, 1,2 đương lượng), metyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(dimetoxyphosphoryl)axetat (2,2 g, 7,3 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (20 mL) được bổ sung vào bình thót cổ đáy tròn đã được làm khô bằng ngọn lửa chứa thanh khuấy từ và được khuấy trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt DBU (1,1 mL, 7,3 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp trong khi giữ nhiệt độ phản ứng khoảng 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm trong 18 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (40 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (80 g), rửa giải bằng 95:5 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất mong muốn (2,43 g).

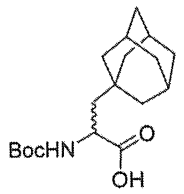
Bước 2: Điều chế metyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoat

Bổ sung metyl (*Z*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acrylat (2,43 g, 8,76 mmol, 1,0 đương lượng) và MeOH (25 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định trong 15 phút, ở giai đoạn này 10% trọng lượng paladi trên cacbon (354 mg) được bổ sung vào và bình được làm sạch bằng N_2 trong 15 phút. Đầu vào N_2 được thay bằng khí cầu H_2 và quá trình làm sạch được tiếp tục trong 15 phút, ở giai đoạn này đầu ra được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H_2 trong 3 giờ. Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết, rửa bằng MeOH (3 × 10 mL). Chất lọc trong suốt được cô dưới áp suất giảm và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo (≈2,4 g).

Bước 4: Điều chế axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoic

Bổ sung metyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoat (2,4 g, 8,7 mmol, 1,0 đương lượng), THF (22 mL), MeOH (22 mL) và dung dịch nước LiOH 1M (22 mL, 22 mmol, 2,5 đương lượng) vào lọ mẫu loại 20 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ sau đó phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất dầu tạo thành được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (25 mL) và được axit hóa để đạt độ pH ≈ 2 bằng dung dịch nước HCl 1M (khoảng 25 mL). Hỗn hợp được rót vào phễu tách loại 125 mL chứa nước (40 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được chất dầu màu xám mà được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm (≈2,0 g).

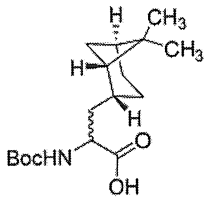
Chất trung gian S: axit 3-(Adamantan-1-yl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoic



Chất trung gian S

Hợp chất được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian **R**, sử dụng (adamantan-1-yl)carbaldehyt thay vì tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt trong Bước 1.

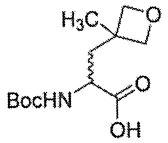
Chất trung gian T: axit 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)propanoic



Chất trung gian T

Hợp chất được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian **R**, sử dụng ((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)carbaldehyt thay vì tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt trong Bước 1,

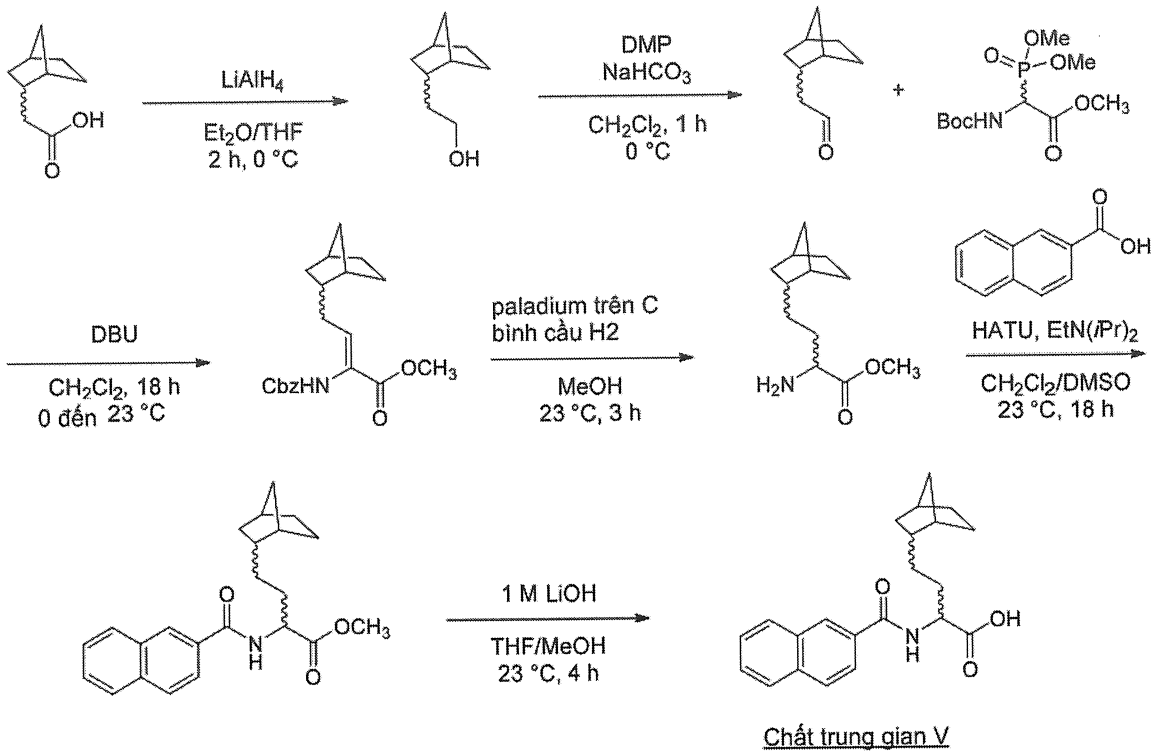
Chất trung gian U: axit 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-(3-metyloxetan-3-



yl)propanoic Chất trung gian U

Hợp chất được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian **R**, sử dụng (3-metyloxetan-3-yl)carbaldehyt thay vì tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt trong Bước 1.

Chất trung gian V: axit 2-(2-Naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoic



Chất trung gian V

Bước 1: Điều chế 2-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)ethan-1-ol

Bổ sung bột $LiAlH_4$ (2,4 g, 64,8 mmol, 4,0 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn loại 250 mL đã làm khô bằng ngọn lửa có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Chất rắn được pha loãng bằng Et_2O khan (32 mL) và được làm lạnh đến 0 °C trong bồn nước đá. Bổ sung axit 2-norbornanaxetic có sẵn trên thị trường (2,5 g, 16,2 mmol, 1,0 đương lượng) và THF khan (32 mL) vào cốc mỏ vịt 200 mL. Hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm để tạo ra dung dịch, mà được bổ sung từng giọt vào chất pha trộn loãng $LiAlH_4/Et_2O$ bằng phễu bổ sung trong 1 giờ. Huyền phù màu xám được khuấy ở

0 °C trong 1 giờ và sau đó được làm dừng chậm bằng cách bổ sung tuần tự từng giọt H_2O (2,5 mL), dung dịch nước NaOH 15% (2,5 mL) và H_2O (7,5 mL). Huyền phù màu trắng xám tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 20 phút và sau đó được lọc trong chân không bằng tấm celite trên phễu kính thiêu kết, rửa bằng EtOAc (3 × 50 mL). Chất lọc được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu thô được làm khô trong chân không trong 2 giờ và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế (840 mg).

Bước 2: Điều chế 2-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)axetaldehyt

Bổ sung 2-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)ethan-1-ol (840 mg, 6,0 mmol, 1,0 đương lượng), CH_2Cl_2 (12 mL) và $NaHCO_3$ (1,0 g, 12,0 mmol, 2 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Huyền phù được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá và Dess-Martin Periodinan (3,8 g, 9,0 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng phần trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 40 phút ở thời điểm đó phân tích TLC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Phản ứng được cô bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước natri thiosulfat 10% (10 mL) và được rót vào phễu tách loại 125 mL chứa nước (20 mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (45 g), rửa giải bằng 98:2 đến 70:30 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (434 mg).

Bước 3: Điều chế metyl (*Z*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1] heptan-2-yl)but-2-enoat

Bổ sung metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-(dietoxyphosphoryl)axetat (691 mg, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 khan (2 mL) vào bình đáy tròn loại 25 mL đã được làm khô bằng ngọn lửa có lắp thanh khuấy từ trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá. Bổ sung từ từ DBU (312 µL, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 20 phút, sau đó được xử lý bằng dung dịch chứa 2-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)axetaldehyt (434 mg, 3,1 mmol, 1,5 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Phân tích LCMS thể

hiện sự tạo thành sản phẩm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (20 mL) và được rót vào phễu tách loại 125 mL và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (30 g), rửa giải bằng 100:0 đến 70:30 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (720 mg).

Bước 4: Điều chế metyl 2-amino-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoat

Bổ sung metyl (*Z*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1] heptan-2-yl)but-2-enoat (720 mg, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) và MeOH (6 mL) vào bình đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm sạch dưới dòng khí N_2 ổn định bằng kim dài trong 30 phút. Bổ sung 10% trọng lượng paladi trên cacbon (85 mg) vào bình và quá trình làm sạch bằng N_2 tiếp tục trong 10 phút. Ở thời điểm này, nguồn khí nitơ sau đó được thay bằng khí cầu Hydro. Hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng hydro, sau đó loại bỏ bọt khí đầu ra. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường H_2, Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện sự hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa đã thiêu kết, rửa bằng CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). Chất lọc trong suốt được cô và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Điều chế metyl 2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoat

Bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2 được bổ sung axit 2-naphthoic (359 mg, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (950 mg, 2,5 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (10 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó metyl 2-amino-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoat (khoảng 440 mg, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung sau đó là $EtN(iPr)_2$ (365 μL, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) và DMSO (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) sử dụng phễu tách. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được

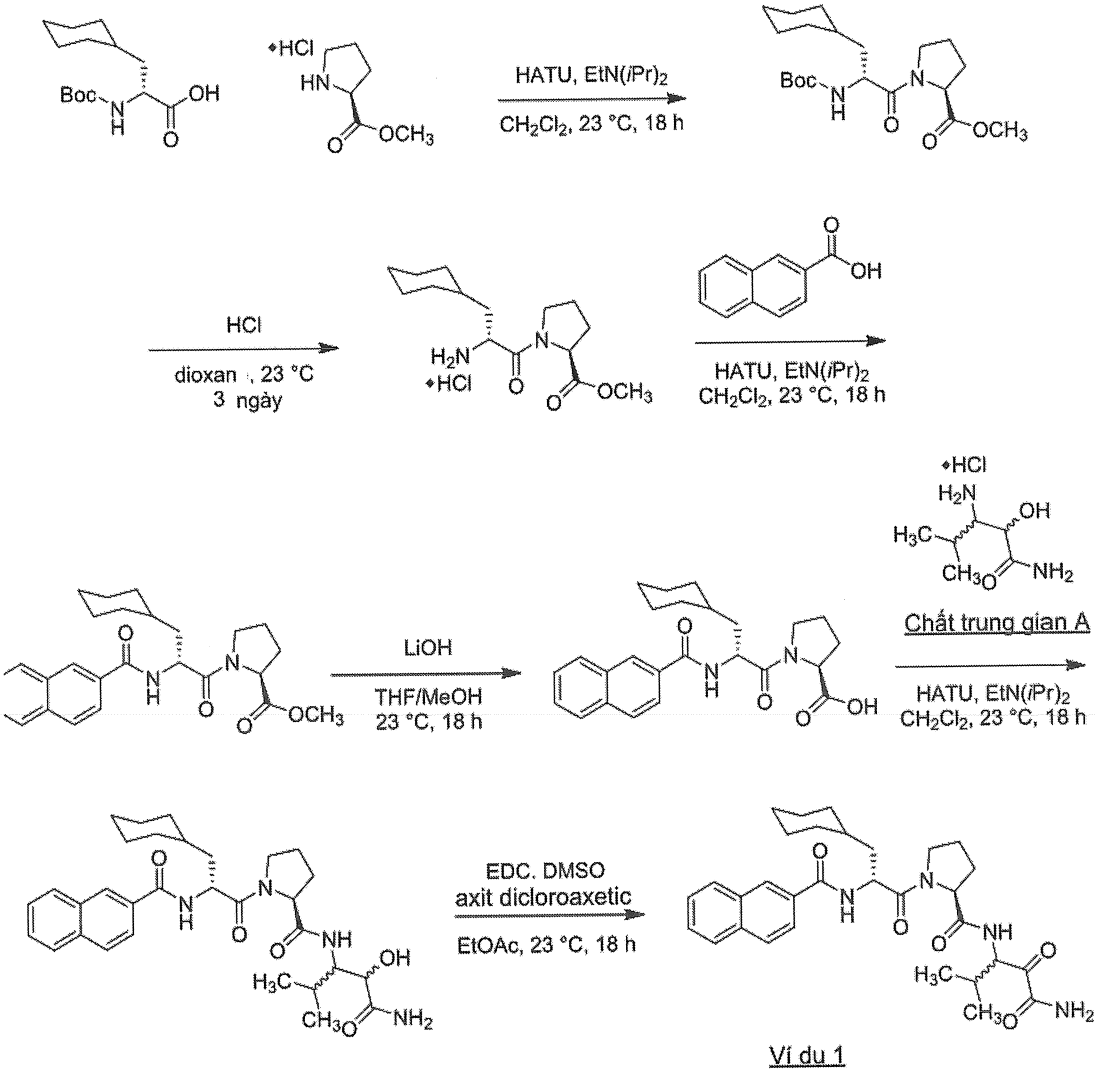
lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (25 g), rửa giải bằng 95:5 đến 50:50 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (518 mg).

Bước 6: Điều chế axit 2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoic

Dung dịch chứa metyl 2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoat (518 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (3,6 mL) và THF (3,6 mL) được bổ sung dung dịch nước LiOH 1M (3,6 mL, 3,6 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Ở thời điểm này, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn tạo thành được hòa tan trong THF (30 mL) và được axit hóa để đạt độ pH <2 bằng dung dịch nước HCl 1M. Hỗn hợp còn được pha loãng bằng nước (20 mL), được rót vào phễu tách loại 125 mL và được chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (459 mg).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: (2*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế metyl ((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolinat

Bình thót cổ đáy tròn loại 100mL, có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ được bổ sung axit (*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoic (2,05 g, 7,6 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (4,31 g, 11,3 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (20 mL). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó *L*-prolin metyl ester hydroclorua (1,50 g, 9,1 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung sau đó là EtN(*i*Pr)$_2$ (2,6 mL, 15,1 mmol, 2 đương lượng). Dung dịch màu vàng nhạt tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách loại 250mL chứa dung dịch nước HCl 1M (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc

ký cột silica gel (65 g), rửa giải bằng 95:5 đến 40:60 Hexan:EtOAc là gradien trong 25 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn (2,62 g).

Bước 2: Điều chế metyl ((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolinat hydroclorua.

Bổ sung metyl ((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolinat (2,5 g, 6,6 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,4-dioxan (8 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (4,0 mL, 16 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Ở giai đoạn này, hỗn hợp trở nên dày đặc, và vì thế MeOH (5 mL) được bổ sung vào. Sau khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và hợp chất tạo thành được làm khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,1 g).

Bước 3: Điều chế metyl ((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolinat

Bổ sung axit 2-naphthoic (533 mg, 3,1 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (1,41 g, 3,7 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (10 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó metyl ((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolinat hydroclorua (1,18 g, 3,7 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung sau đó là EtN(*i*Pr)$_2$ (810 µL, 4,6 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (65 g) rửa giải bằng 80:20 đến 20:80 Hexan:EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng (1,1 g)

Bước 4: Điều chế ((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolin

Bổ sung metyl ((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolinat (1,0 g, 2,3 mmol, 1,0 đương lượng), THF (5 mL) và metanol (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1M (5,8 mL, 5,8 mmol, 2,5 đương lượng) và dung

dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất dầu tạo thành được pha loãng bằng nước (50 mL) và được axit hóa để đạt pH < 2 bằng dung dịch nước HCl 1M (≈ 6 mL). Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) sử dụng hộp tách pha và phần hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được chất bọt màu trắng (810 mg).

Bước 5: Điều chế (2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung ((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolin (134 mg, 0,32 mmol, 1,0 đương lượng), 3-amino-2-hydroxy-4-metylpentanamit hydroclorua (Chất trung gian **A**, 87 mg, 0,48 mmol, 1,5 đương lượng), HATU (180 mg, 0,48 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (166 µL, 0,95 mmol, 3,0 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h qua đêm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl dung dịch (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) sử dụng hộp tách pha. Phần hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (29 g) rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt tan (150 mg).

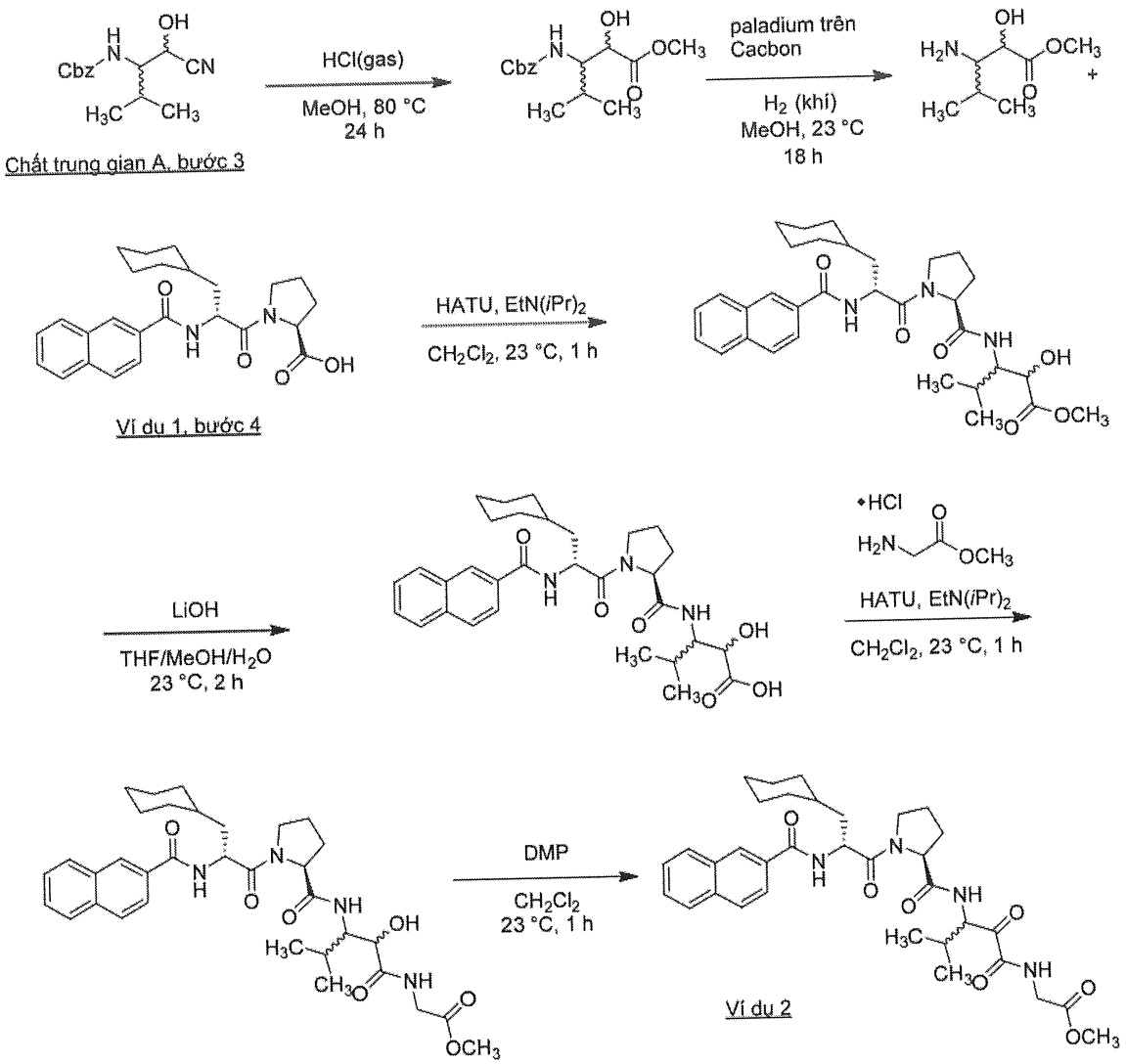
Bước 6: Điều chế (2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit (200 mg, 0,36 mmol, 1,0 đương lượng) và EtOAc (2 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng DMSO (258 µL, 3,64 mmol, 10 đương lượng) và được làm lạnh đến 0 °C trong bồn nước đá. Dung dịch được nạp EDC (350 mg, 1,82 mmol, 5 đương lượng) sau đó là axit dicloaxetic (150 µL, 1,82 mmol, 5 đương lượng) và dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 10 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân tích LCMS ở thời điểm này thể hiện khoảng 20% chất ban đầu còn lại, nên 5 đương lượng EDC nữa được bổ sung sau đó là 5 đương lượng axit dicloaxetic và hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 15 mL) sử dụng hộp tách

pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (15 g) rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 EtOAc:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (67 mg). **MS (ESI+)** 549 $(M+1)^{\oplus}$

1H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96-7,89 (3H, m), 7,72-7,58 (3H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,52-6,37 (1H, m), 5,41-5,28 (1H, m), 5,06-4,99 (2H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 4,14-4,08 (2H, m), 3,62-3,57 (1H, m), 2,42-2,21 (1H, m), 1,99-0,72 (23H, m) ppm.

Ví dụ 2: Metyl (3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-metyl-2-oxopentanoyl)glyxinat



Bước 1: Điều chế metyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-4-metylpentanoat

Bổ sung benzyl (1-xyano-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)carbamat (Chất trung gian **A**, Bước 3, 2,6 g, 10,0 mmol, 1,0 đương lượng) và MeOH (50 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 200 mL có lắp thanh khuấy từ và thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng sủi bọt trong HCl (khí) được đưa vào bằng ống thủy tinh xốp. Hỗn hợp giữ trong môi trường HCl (khí) và được gia nhiệt để hồi lưu trong 24 giờ. Ở thời điểm này, phân tích LCMS thể hiện không còn chất ban đầu nào còn lại. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl 3-amino-2-hydroxy-4-metylpentanoat

Bổ sung metyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-4-metylpentanoat (5,0 g, 17 mmol, 1,0 đương lượng) và metanol (25 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định trong 10 phút và sau đó 10% trọng lượng paladi trên cacbon (250 mg) được bổ sung và N_2 quá trình làm sạch được tiếp tục trong 10 phút nữa. Ở thời điểm này, đầu vào N_2 được thay bằng khí cầu H_2 và quá trình làm sạch bằng H_2 được thực hiện trong 10 phút, ở giai đoạn này, đầu ra được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H_2 trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết, rửa bằng CH_2Cl_2 (25 mL). Chất lọc thu được được cô dưới áp suất giảm và sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế metyl 3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-metylpentanoat

Nạp ((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*L*-prolin (Ví dụ **1**, Bước 4, 106 mg, 0,25 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (114 mg, 0,3 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Chất phản ứng được xử lý bằng metyl 3-amino-2-hydroxy-4-metylpentanoat (48 mg, 0,3 mmol, 1,2 đương lượng) và EtN(*i*Pr)$_2$ (82 µL, 0,6 mmol, 2,4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) sử dụng phễu tách 25 mL. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$,

được lọc và được cô. Hợp chất được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (≈140 mg).

Bước 4: Điều chế axit 3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-metylpentanoic

Dung dịch chứa metyl 3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl) pyrolidin-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-metylpentanoat (≈140 mg, 0,25 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (2 mL) và MeOH (2 mL) được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 1M (630 μL, 0,63 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào trong nước (5 mL) và được axit hóa để đạt độ pH <2 bằng dung dịch nước HCl 1M. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) sử dụng phễu tách loại 25 mL. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. Hợp chất được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (≈100 mg).

Bước 5: Điều chế metyl (3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-metylpentanoyl)glyxinat

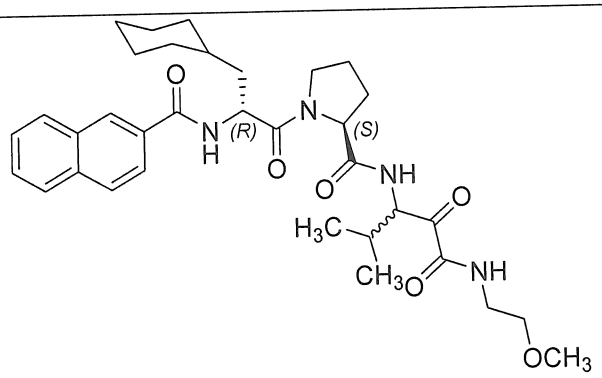
Bổ sung axit 3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-metylpentanoic (50 mg, 0,09 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (38 mg, 0,1 mmol, 1,1 đương lượng) và CH_2Cl_2 (3 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó metyl glyxinat hydroclorua (12 mg, 0,1 mmol, 1,1 đương lượng) và EtN(*i*Pr)$_2$ (41 μL, 0,23 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (12 g, C18 column), rửa giải bằng 90:10 đến 0:100 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg).

Bước 6: Điều chế metyl (3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-metyl-2-oxopentanoyl)glyxinat

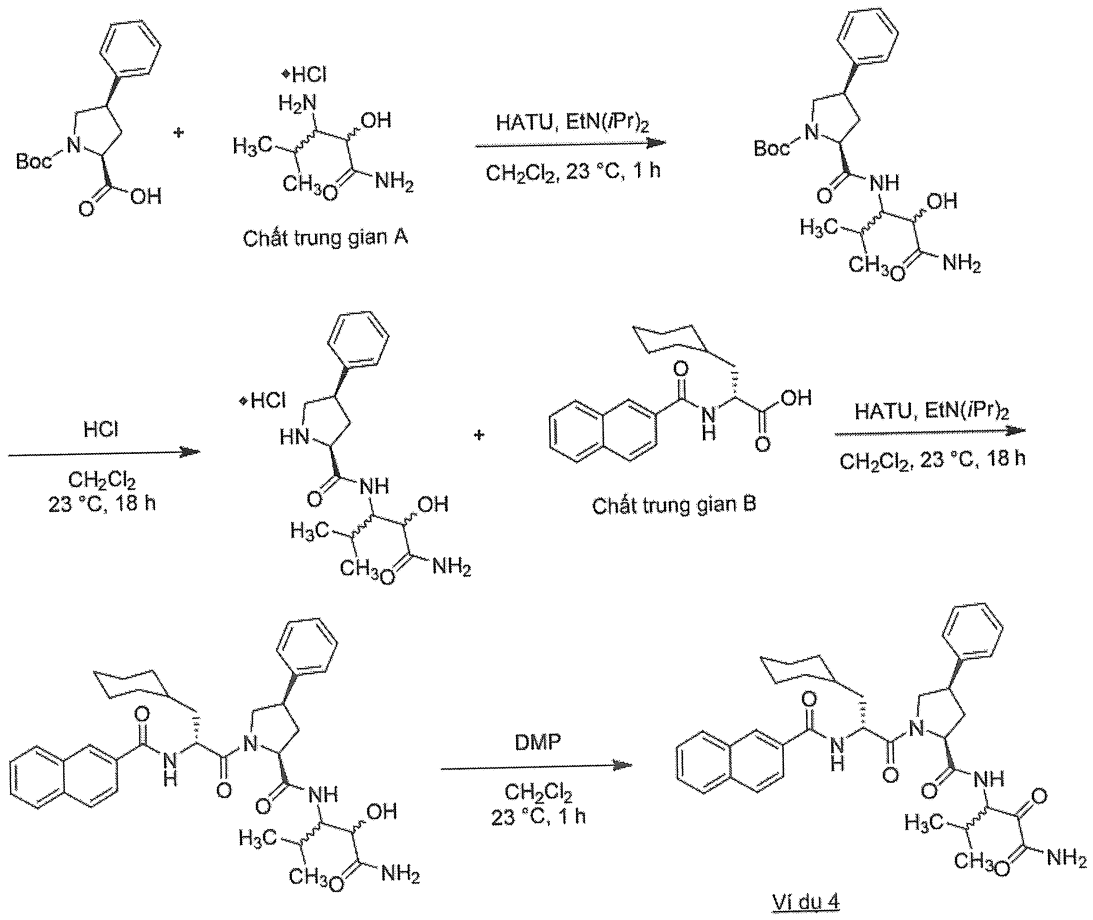
Dung dịch chứa metyl (3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl) pyrolidin-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-metylpentanoyl)glyxinat (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 đương lượng) in CH_2Cl_2 (3 mL) được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (37 mg,

0,09 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột 12 g, C18), rửa giải bằng 90:10 đến 10:90 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg). **MS (ESI+)** 621 $(M+1)^{\oplus}$

Hợp chất ở ví dụ **3** được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ **2**, trong đó metyl glyxinat hydroclorua trong Bước 5 được thay bằng 2-metoxyetan-1-amin.

Ví dụ	**Cấu trúc**	**MW**	**MS (ESI+)**
3	 (2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-((2-metoxyetyl)amino)-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit	606,76	607 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 4: (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (2*S*,4*R*)-2-((1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)carbamoyl)-4-phenylpyrolidin-1-carboxylat

Nạp axit (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxylic (88 mg, 0,3 mmol, 1,0 đương lượng), 3-amino-2-hydroxy-4-metylpentanamit hydroclorua (Chất trung gian **A**, 44 mg, 0,3 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (125 mg, 0,33 mmol, 1,1 đương lượng) và CH_2Cl_2 (3 mL) vào bình thót cổ đáy tròn. Phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (104 µL, 0,6 mmol, 2,0 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và được rót vào phễu tách loại 125 mL và được rửa bằng dung dịch nước HCl 0,5M (25 mL), dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ dung dịch (25 mL), nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhờ silica gel, rửa giải bằng 100:0 đến 0:100 Hexan:10% MeOH trong EtOAc là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*R*)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa *tert*-butyl (2*S*,4*R*)-2-((1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)carbamoyl)-4-phenylpyrolidin-1-carboxylat (0,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (0,5 mL, 0,8 mmol, 2,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhờ (136 mg).

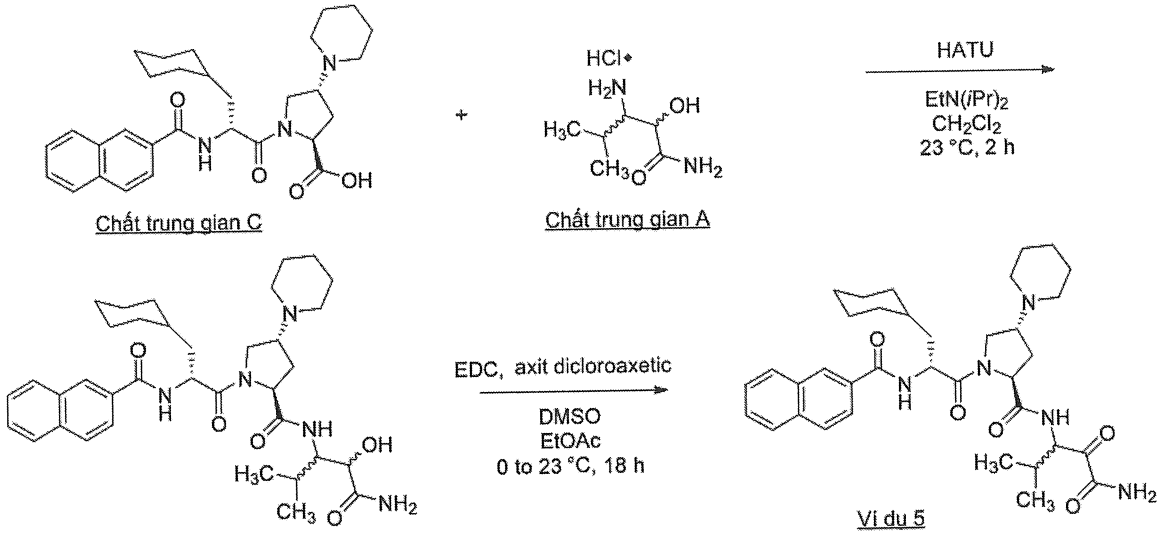
Bước 3: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit

Hỗn hợp bao gồm (2*S*,4*R*)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (136 mg, 0,3 mmol, 1,0 đương lượng) và axit (*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoic (Chất trung gian **B**, 117 mg, 0,36 mmol, 1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được xử lý bằng HATU (125 mg, 0,33 mmol, 1,1 đương lượng) tiếp theo là EtN(*i*Pr)$_2$ (156 µL, 0,9 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được rót vào phễu tách chứa CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng HCl nước 0,5 M (25 mL), nước (2 × 25 mL), nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất thu được (230 mg) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit

Dung dịch chứa (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit (225 mg, 0,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (4 mL) được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (153 mg, 0,36 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm dừng bằng nước (5 mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo trên cột C18, rửa giải bằng 90:10 đến 0:100 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp bao gồm chất đồng phân không đối quang (52 mg). **MS (ESI+)** 625 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 5: (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((R)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **C**, 466 mg, 0,9 mmol, 1,0 đương lượng), 3-amino-2-hydroxy-4-metylpentanamit hydroclorua (Chất trung gian **A**, 253 mg, 1,4 mmol, 1,5 đương lượng), HATU (456 mg, 1,2 mmol, 1,3 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (322 µL, 1,8 mmol, 2 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp bao gồm chất đồng phân không đối quang (544 mg).

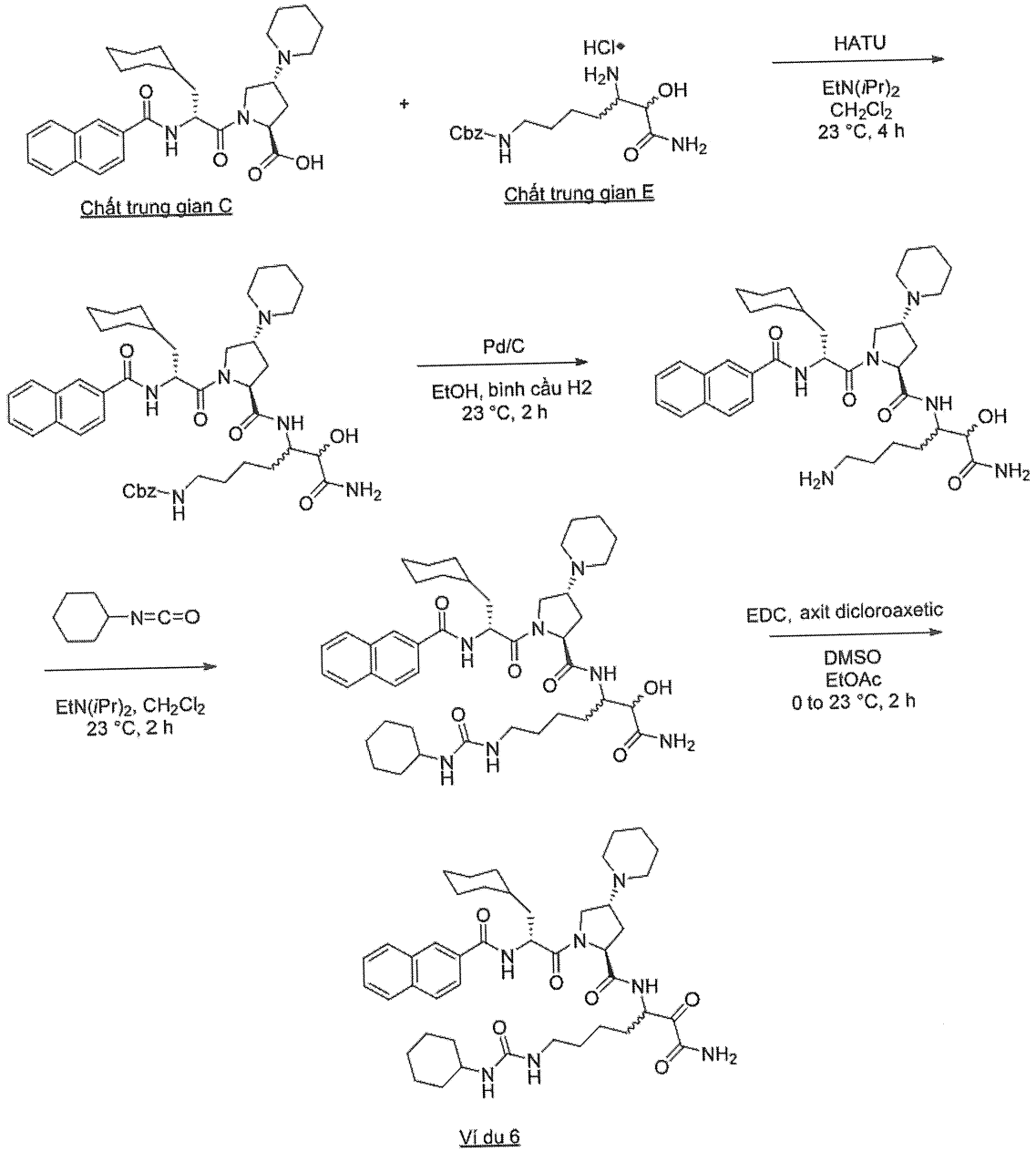
Bước 2: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Dung dịch chứa (2*S*,4*R*)-1-((R)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-4-metyl-1-oxopentan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (544 mg, 0,86 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (5 mL) được xử lý bằng DMSO (609 µL, 8,6 mmol, 10 đương lượng) và được làm lạnh đến 0 °C trong

bồn nước đá. Dung dịch được xử lý bằng EDC (821 mg, 4,3 mmol, 5 đương lượng), được khuấy trong 10 phút và sau đó được xử lý bằng axit dicloaxetic (353 µL, 4,3 mmol, 5 đương lượng) và được khuấy ở 0 ° trong 10 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp bao gồm chất đồng phân không đối quang (351 mg). **MS (ESI+)** 632 $(M+1)^{\oplus}$

1H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 8,33-8,30 (1H, m), 7,91-7,77 (4H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 6,80-6,78 (1H, bs), 6,06-6,05 (1H, bs), 5,08-5,04 (2H, m), 4,79-4,76 (1H, m), 4,40-4,36 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,70-3,65 (1H, m), 2,80-2,61 (4H, m), 2,21-2,16 (2H, m), 1,81-1,75 (1H, m), 1,69-0,63 (25H, m) ppm.

Ví dụ 6: (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

Bổ sung axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **C**, 226 mg, 0,47 mmol, 1,0 đương lượng), benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **E**, 232 mg, 0,67 mmol, 1,4 đương lượng), HATU (255 mg, 0,47 mmol, 1,4 đương lượng) và CH_2Cl_2 vào bình thót cổ đáy tròn 50 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (3 mL, 1,34 mmol, 2,9 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được làm dừng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) sử dụng phễu tách. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (280 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Dung dịch chứa benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexyl propanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (279 mg, 0,35 mmol, 1,0 đương lượng) trong etanol (10 mL) được điều chế. Dung dịch này được bổ sung vào bình đáy tròn 100 mL, bình đã được làm sạch bằng khí nitơ chứa 10% trọng lượng paladi trên cacbon (140 mg) và hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng dòng khí nitơ ổn định. Đầu vào khí nitơ được thay bằng khí cầu H_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa đã thiêu kết, rửa bằng MeOH (2 × 10 mL). Chất lọc được cô dưới áp suất giảm và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo (200 mg).

Bước 3: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

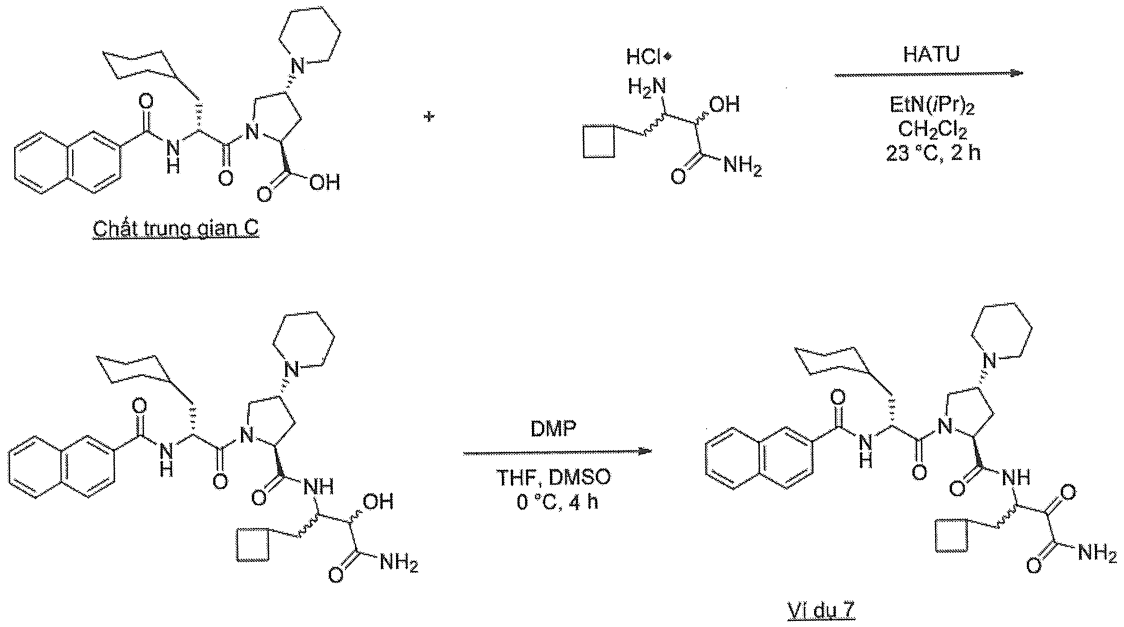
Bổ sung (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (200 mg, 0,3 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng xyclohexyl isoxyanat (43 µL, 0,338 mmol, 1,12 đương lượng) tiếp theo bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (59 µL, 0,338 mmol, 1,12 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (5 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) sử dụng hộp tách pha. Các chất hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải

bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (181 mg).

Bước 4: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Dung dịch chứa (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (181 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (1,5 mL) và DMSO (163 µL, 2,3 mmol, 10 đương lượng) được làm lạnh xuống 0 °C trong bồn nước đá. Dung dịch được xử lý bằng EDC (221 mg, 1,15 mmol, 5 đương lượng) và được khuấy ở 0° trong 15 phút. Sau đó, axit dicloaxetic (95 µL, 1,15 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 0° trong 30 phút và sau đó làm ấm và khuấy đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và nước (5 mL) và được rót vào phễu tách 50 mL. Lớp hữu cơ được loại bỏ và còn được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (2 mL). Lớp nước được kết hợp và còn được chiết bằng EtOAc (2 × 4 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (100 mg). **MS (ESI+)** 787 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 7: (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

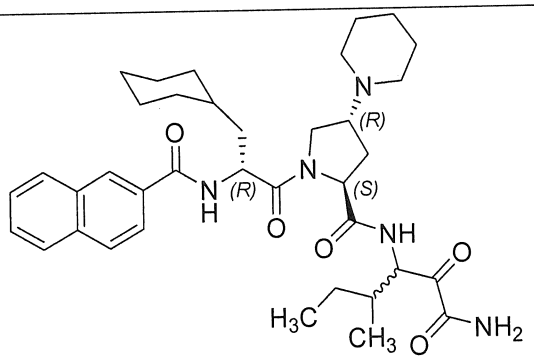
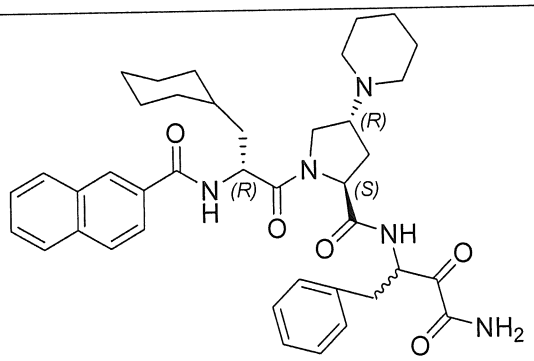
Bổ sung axit (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **C**, 200 mg, 0,40 mol, 1,0 đương lượng), 3-amino-4-xyclobutyl-2-hydroxybutanamit hydroclorua (99 mg, 0,48 mmol, 1,2 đương lượng), HATU (183 mg, 0,59 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 50 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó dừng bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (5 mL). Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu be (268 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bình được nạp (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (268 mg, 0,41 mmol, 1,0 đương lượng), THF (5 mL) và DMSO (500 µL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (516 mg, 1,22 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng

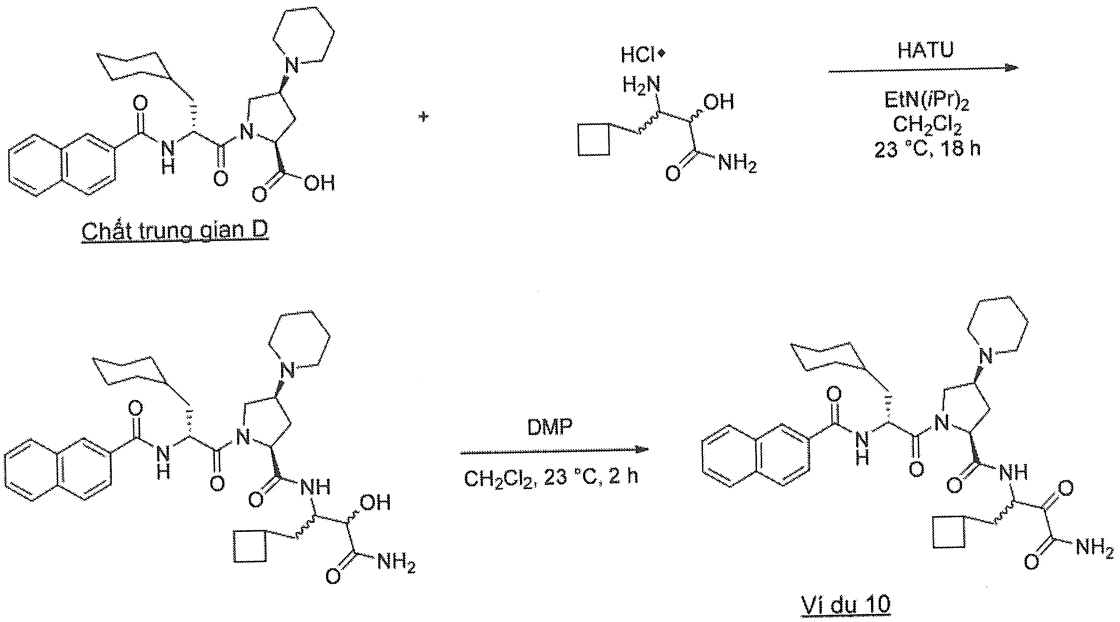
được khuấy ở 0°C trong 4 giờ đến khi phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL). Lớp hữu cơ còn được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu be (85 mg). **MS (ESI+)** 658 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ **8** và **9** được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ **7**, sử dụng 3-amino-2-hydroxy-4-metylhexanamit (Ví dụ **8** – xem Công bố quốc tế số WO 2008106139 A1 với quy trình điều chế tương tự) hoặc 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamit (Ví dụ **9** – chất phản ứng có trên thị trường) thay vì 3-amino-4-xyclobutyl-2-hydroxybutanamit hydroclorua trong Bước 1.

Ví dụ	**Cấu trúc**	**MW**	**MS (ESI+)**
8	 (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxohexan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	645,85	646 $(M+1)^{\oplus}$
9	 (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-	679,86	680 $(M+1)^{\oplus}$

	xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		

Ví dụ 10: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

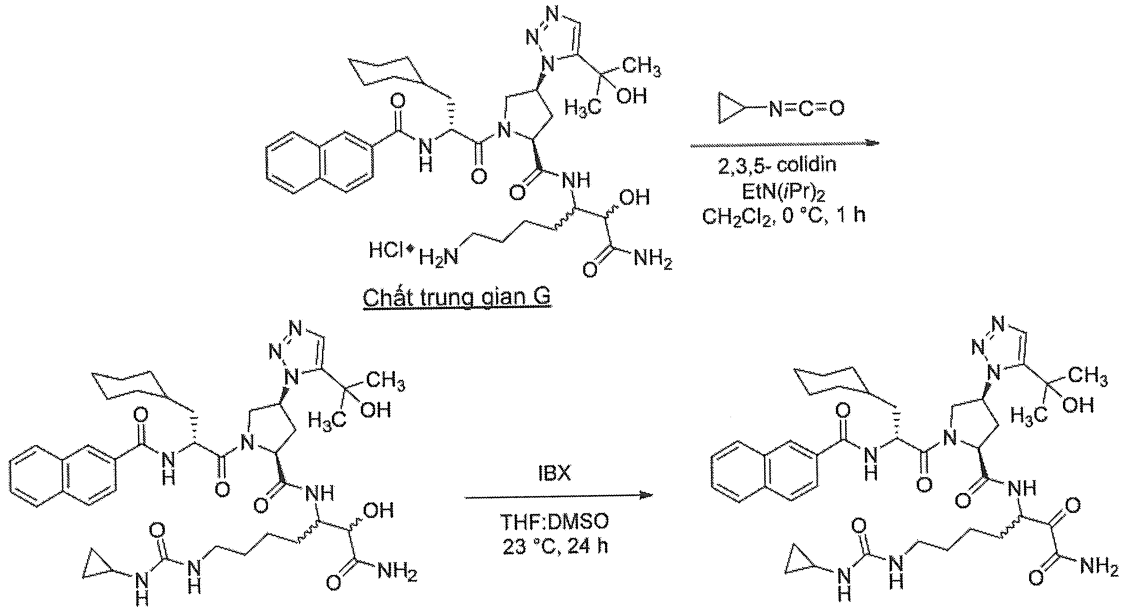
Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **D**, 1,0 g, 1,98 mmol, 1,0 đương lượng), 3-amino-4-xyclobutyl-2-hydroxybutanamit hydroclorua (417 mg, 1,98 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (1,13 g, 2,97 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp vách ngăn teflon, thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (700 µL, 4,0 mmol, 2,0 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (40 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 25 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15

CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng màng màu be (129 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (120 mg, 0,182 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (93 mg, 0,22 mmol, 1,2 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (5 mL) và dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) sử dụng hộp tách pha và lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột C18 13 g) rửa giải bằng 90:10 đến 20:80 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien. Các phần mong muốn được cô, hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL) và được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (2 × 5 mL). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt (18 mg). **MS (ESI+)** 659 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 11: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 11

Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

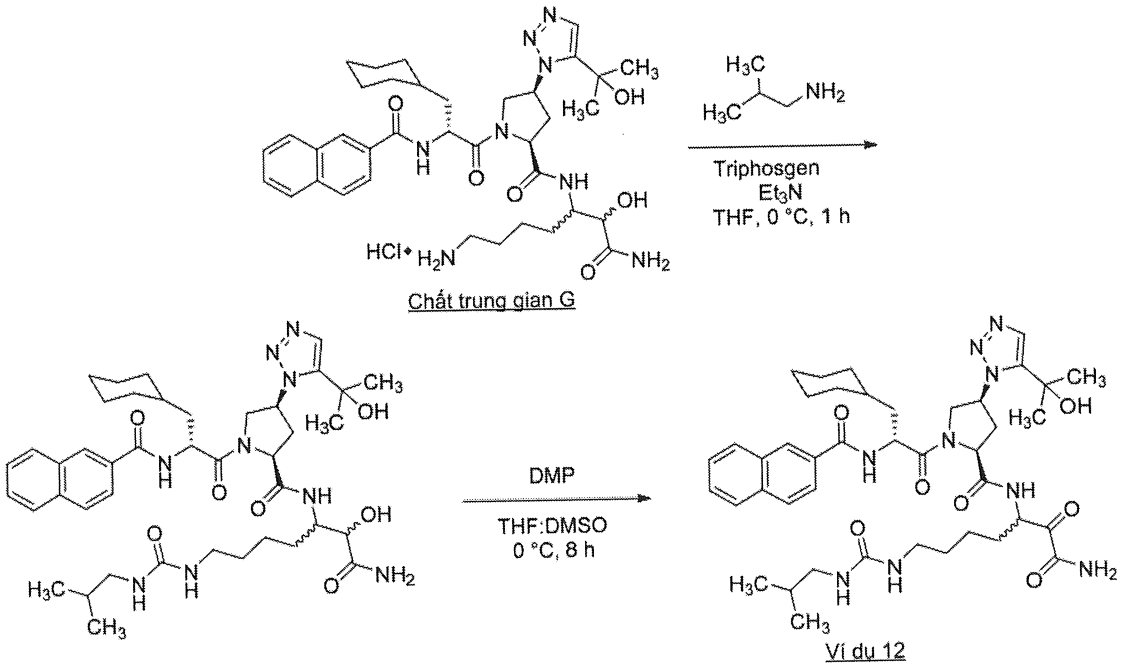
Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (Chất trung gian **G**, 8,22 g, 11,2 mmol, 1,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (140 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C và 2,3,5-colidin (2,93 mL, 22,5 mmol, 2 đương lượng) và EtN(*i*Pr)$_2$ (3,93 mL, 22,5 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào tiếp theo là isoxyanotoxyclopropan (1,03 mL, 12,4 mmol, 1,1 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được làm dừng bằng dung dịch nước HCl 0,5M (200 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (6 × 100 mL) sử dụng phễu tách loại 500mL. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (330 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt (6,44 g).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (1,50 g, 1,9 mmol, 1,0 đương lượng), THF (8 mL) và DMSO (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng IBX 45% trọng lượng (2,37 g, 3,8 mmol, 2,0 đương lượng) và huyền phù màu trắng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (50 mL) và được rót vào phễu tách loại 250mL chứa nước (75 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (120 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 EtOAc:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng (584 mg). **MS (ESI+)** 786 $(M+1)^{\oplus}$

1H NMR (CD3OD, 300 MHz): δ 8,23-8,19 (1H, m), 8,00-7,89 (4H, m), 7,62-7,45 (3H, m), 5,84-5,78 (1H, m), 5,28-5,18 (1H, m), 4,66-4,43 (1H, m), 4,40-4,06 (2H, m), 3,18-2,97 (4H, m), 2,40-2,19 (1H, m), 1,97-0,36 (30 H, m) ppm.

Ví dụ 12: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-isobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-7-(3-isobutylureido)-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung isobutyl amin (36,9 mg, 0,5 mmol, 11 đương lượng) và THF (10 mL) vào lọ mẫu loại 20 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và triphosgen (45,3 mg, 0,17 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào, theo sau bởi Et_3N (200 µL, 1,4 mmol, 2,8 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 1 giờ để thu được isoxyanat chưa được tinh chế.

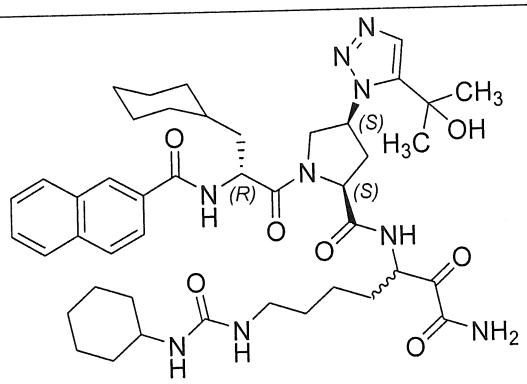
Lọ mẫu tách 20mL chứa (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Chất trung gian **G**, 34 mg, 0,046 mmol, 1,0 đương lượng), Et_3N (20 µL, 0,138 mmol, 3 đương lượng) và THF (2 mL) được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá. Phần 1,0 mL isoxyanat được điều chế ở trên (1,0 mL = 0,050 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào lọ nhỏ và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 EtOAc:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 mg).

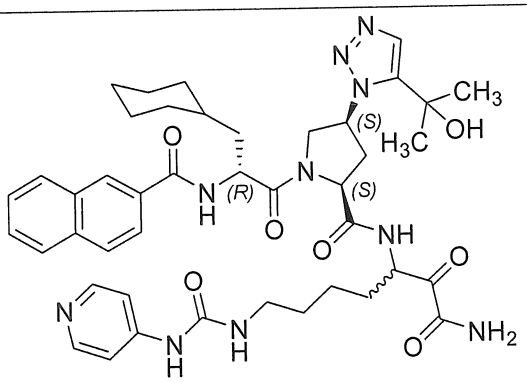
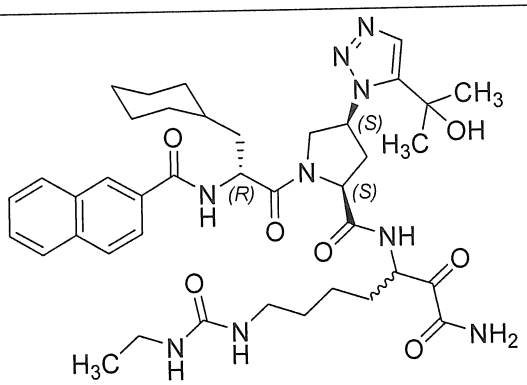
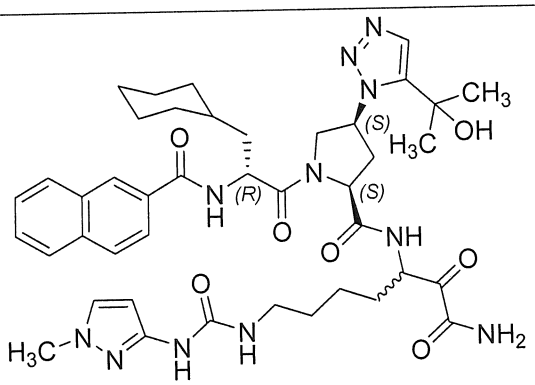
Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-isobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

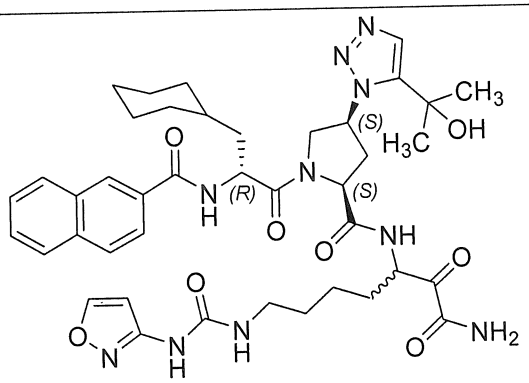
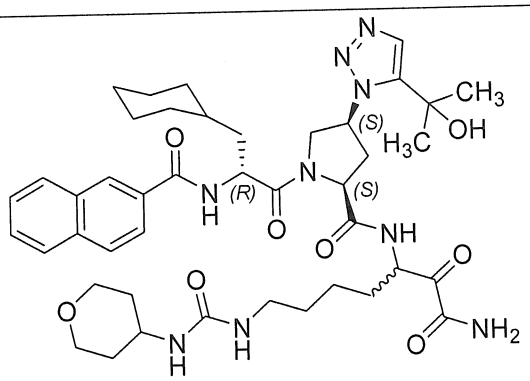
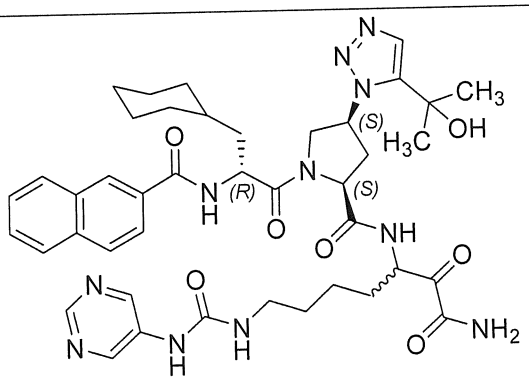
Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-7-(3-isobutylureido)-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (17 mg, 0,021 mmol, 1,0 đương lượng), THF (4 mL) và DMSO (0,5 mL) vào lọ mẫu loại 20 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (54 mg, 0,126 mmol, 6,0 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 8 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc

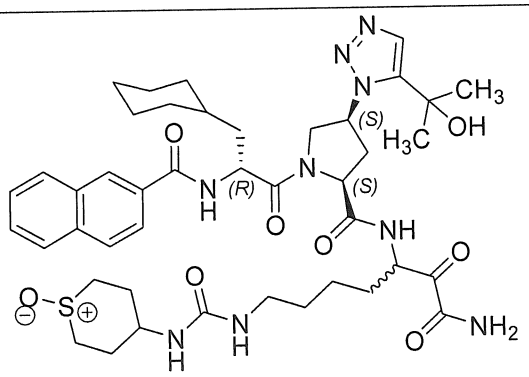
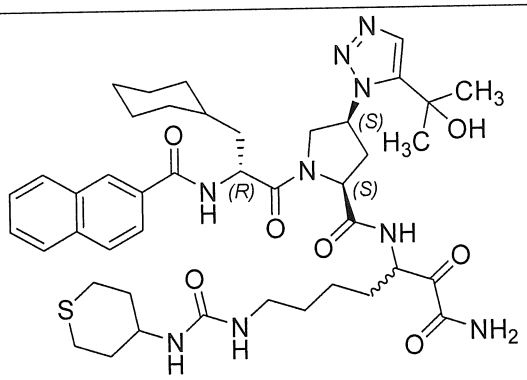
(25 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 EtOAc:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (6,1 mg). **MS (ESI+)** 802 $(M+1)^{\oplus}$

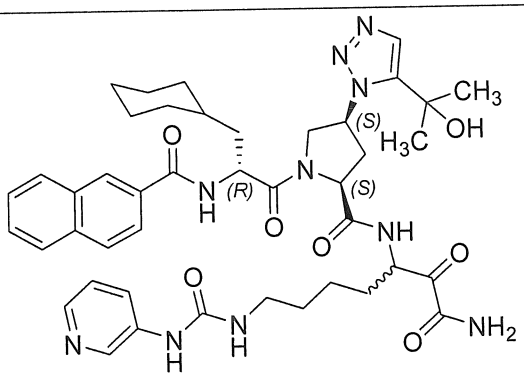
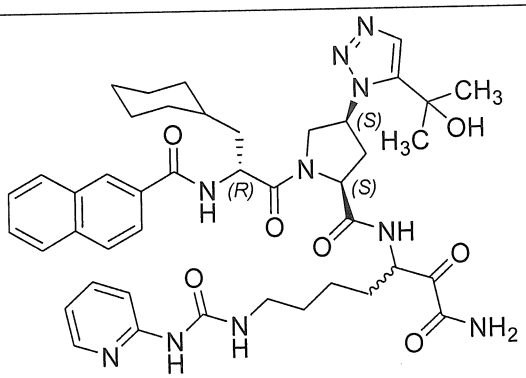
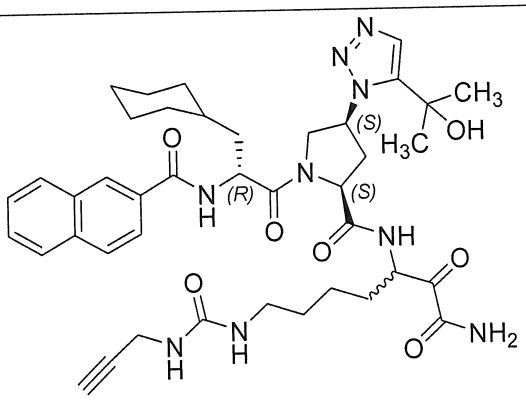
Hợp chất trong ví dụ **13-29** được điều chế theo cách tương tự như trong ví dụ **12**, sử dụng amin thích hợp trong Bước 1 để tạo thành isoxyanat. Trong trường hợp ví dụ **13**, xyclohexylisoxyanat tương ứng là có bán sẵn trên thị trường. Trong trường hợp ở ví dụ **15**, etylisoxyanat tương ứng là có bán sẵn trên thị trường. Trong trường hợp ở ví dụ **20**, tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-amin được sử dụng làm amin trong Bước 1 và quá trình oxy hóa thành sulfoxit diễn ra trong suốt quá trình oxy hóa DMP trong bước 2, Ví dụ **21**, thời gian phản ứng trong bước oxy hóa DMP giảm xuống 1 giờ để tách sulfua. Ví dụ **29**, triflometansulfonyl clorua được dùng thay cho isoxyanat.

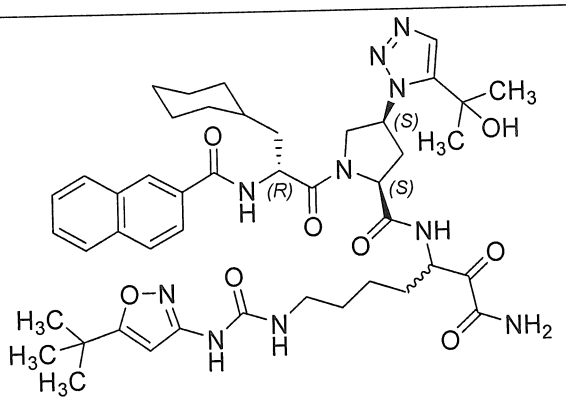
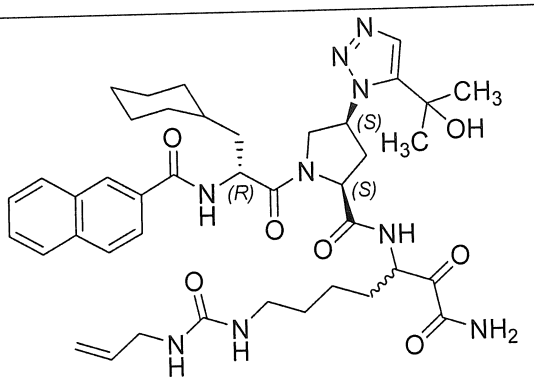
Ví dụ	**Cấu trúc**	**MW**	**MS (ESI+)**
13	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	828,03	829 $(M+1)^{\oplus}$

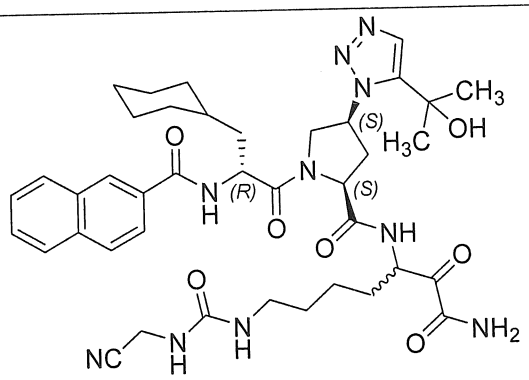
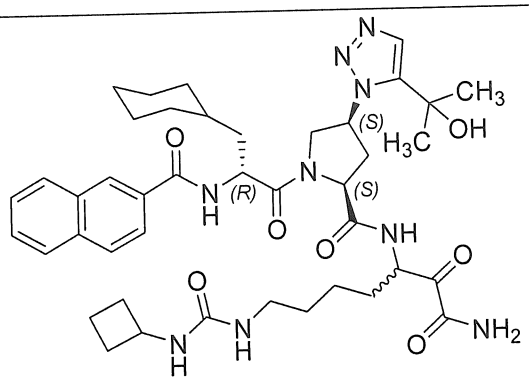
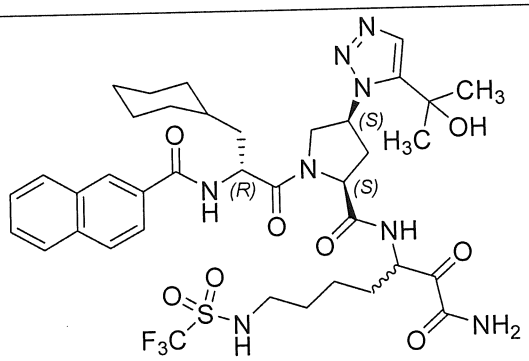
14	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	822,97	823 $(M+1)^{\oplus}$
15	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-etylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	773,94	774 $(M+1)^{\oplus}$
16	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-	825,97	826 $(M+1)^{\oplus}$

	(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		
17	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(isoxazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	812,93	813 $(M+1)^{\oplus}$
18	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	830,00	830 $(M+1)^{\oplus}$
19		823,96	824 $(M+1)^{\oplus}$

	(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyrimidin-5-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		
20	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(1-oxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	862,06	862 $(M+1)^{\oplus}$
21	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	846,06	846 $(M+1)^{\oplus}$

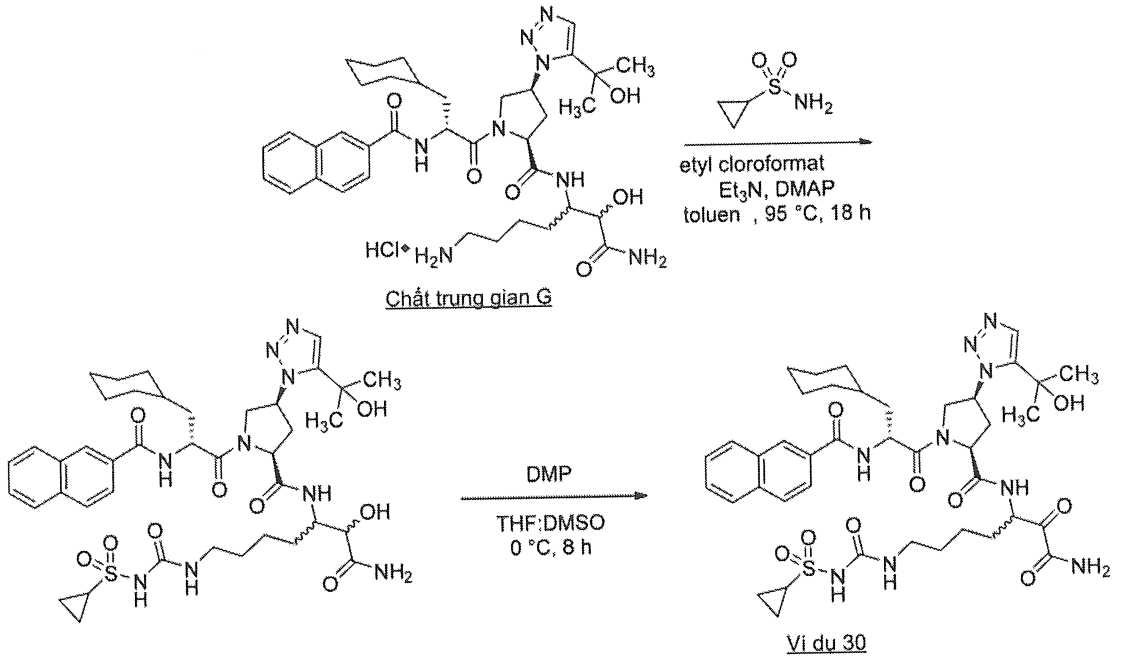
22	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-3-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	822,97	823 $(M+1)^{\oplus}$
23	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-2-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	822,97	823 $(M+1)^{\oplus}$
24	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-	783,93	784 $(M+1)^{\oplus}$

	(prop-2-yn-1-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		
25	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	869,04	869 $(M+1)^{\oplus}$
26	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(7-(3-allylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	785,95	787 $(M+1)^{\oplus}$

27	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyanometyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	784,92	785 $(M+1)^{\oplus}$
28	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	799,97	800 $(M+1)^{\oplus}$
29	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-((triflometyl)sulfonamido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-	834,91	835 $(M+1)^{\oplus}$

	hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		

Ví dụ 30: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyclopropylsulfonyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyclopropylsulfonyl)ureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

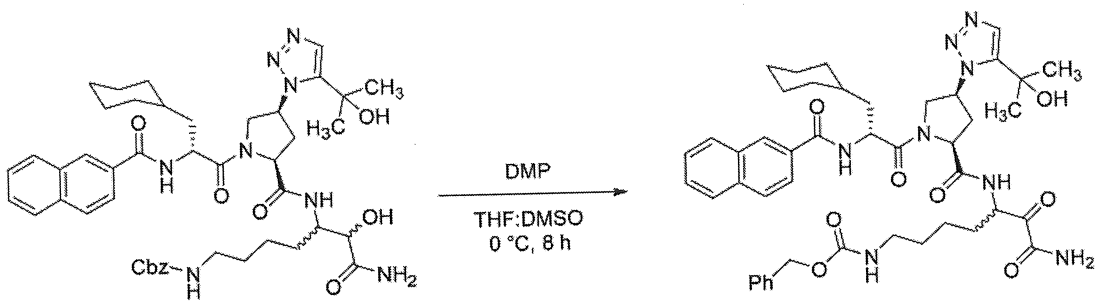
Bổ sung xyclopropyl sulfonamit (121 mg, 1,0 mmol, 15 đương lượng), Et_3N (430 µL, 3,0 mmol, 45 đương lượng) và CH_2Cl_2 (6 mL) vào lọ mẫu loại 20 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và etyl cloformat (170 µL, 1,7 mmol, 26 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 h. Phản ứng được làm dừng bằng nước (5 mL) và được axit hóa để đạt độ pH ≈ 4 bằng cách thêm từng giọt axit axetic băng. Lớp hữu cơ được loại bỏ và được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu tạo thành được hòa tan trong toluen (3 mL) và được bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1,7-diamino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Chất

trung gian **G**, 50 mg, 0,07 mmol, 1,0 đương lượng), DMAP (200 mg) và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 95°C trong bồn dầu trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và dừng bằng nước (5 mL). Lớp nước được rửa bằng EtOAc (2 × 2 mL). Lớp nước tạo thành được axit hóa để đạt độ pH <1 bằng dung dịch nước HCl 1M và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 2 mL). Lớp CH_2Cl_2 được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyclopropylsulfonyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyclopropylsulfonyl)ureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (14 mg, 0,016 mmol, 1,0 đương lượng), THF (4 mL) và DMSO (0,5 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (50 mg, 0,120 mmol, 7,5 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 8 h. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (25 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (2 mg). **MS (ESI+)** 851 $(M+1)^{\oplus}$

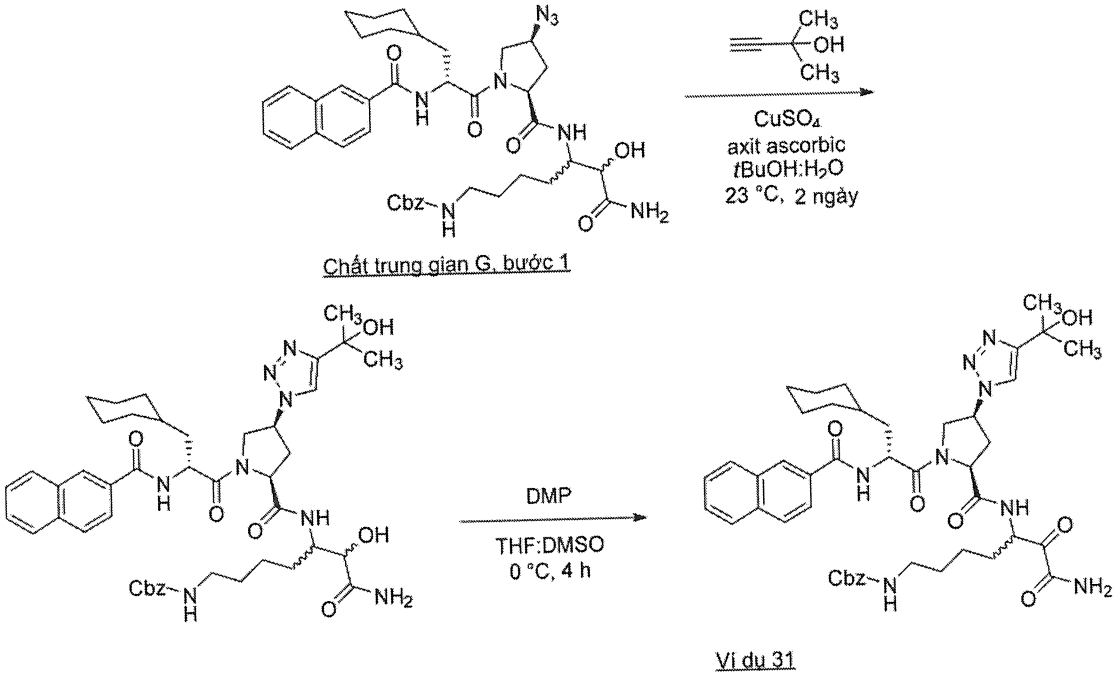
Ví dụ 31: Benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat



Chất trung gian G, bước 2 — Ví dụ 31

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (Chất trung gian **G**, Bước 2, 60 mg, 0,070 mmol, 1,0 đương lượng), THF (4 mL) và DMSO (0,5 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (180 mg, 0,42 mmol, 6 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 8 h. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (25 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (35 mg). **MS (ESI+)** 837 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 32: Benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat



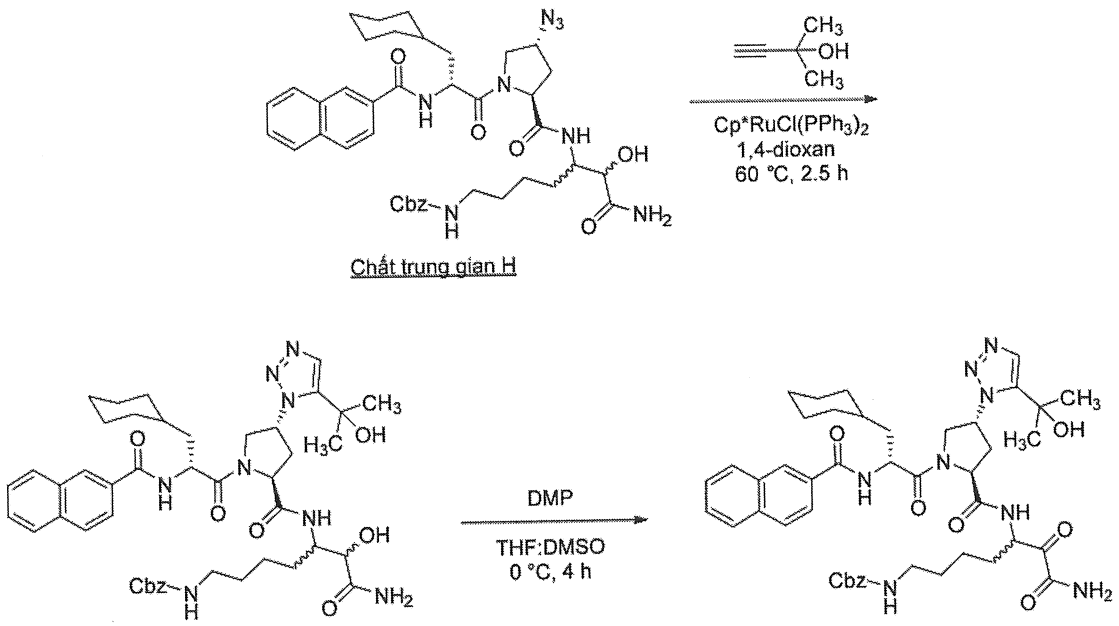
Bước 1: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (Chất trung gian **G**, Bước 1, 242 mg, 0,32 mmol, 1,0 đương lượng), $CuSO_4$ (10 mg, 0,06 mmol, 0,2 đương lượng), axit *L*-ascorbic (56 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng), *t*-BuOH (2 mL) và nước (2 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được xử lý bằng 2-metyl-3-butyn-2-ol (78 µL, 0,80 mmol, 2,5 đương lượng) và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 × 5 mL) sử dụng phễu tách. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất bọt (128 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (128 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng), THF (4 mL) và DMSO (1 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (390 mg, 0,92 mmol, 6 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 × 10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (32 mg). **MS (ESI-)** 835 $(M-1)^{\ominus}$

Ví dụ 33: Benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat



Bước 1: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

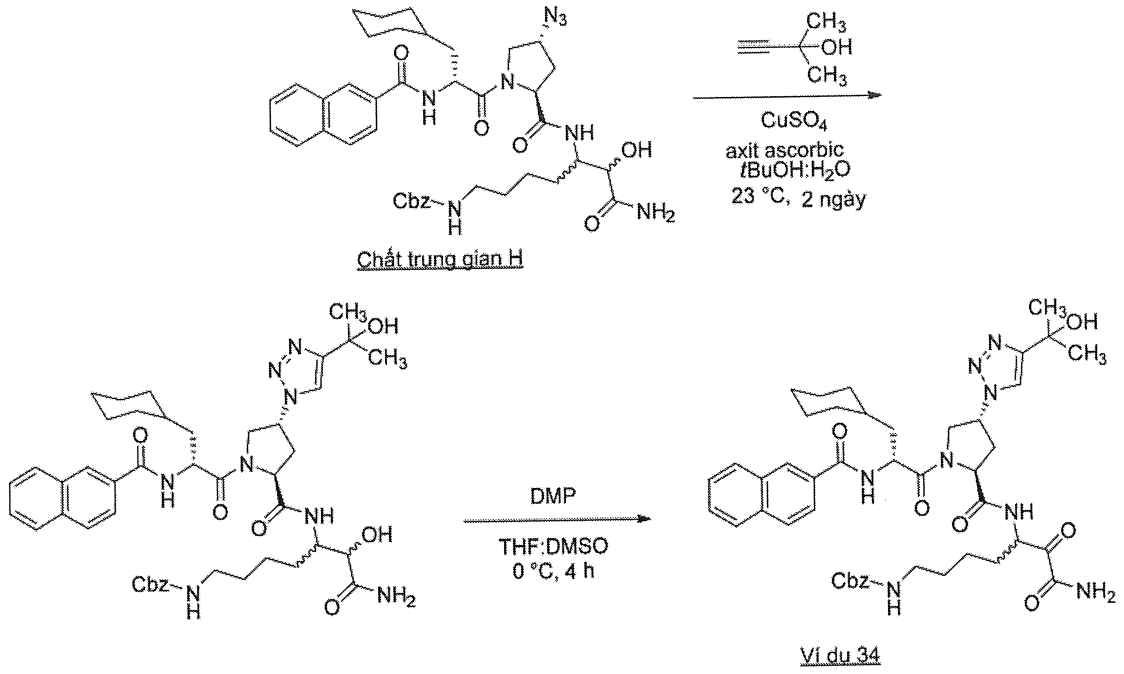
Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (Chất trung gian **H**, 230 mg, 0,31 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metyl-3-butyn-2-ol (118 µL, 1,22 mmol, 4 đương lượng) và Cp*RuCl(PPh_3)$_2$ (12 mg, 0,015 mmol, 0,05 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp bên trong bình được làm sạch bằng dòng khí N_2 ổn định trong 10 phút và sau đó dung dịch được gia nhiệt đến 60°C trong bồn dầu trong 2,5 h. Phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và tải trực tiếp lên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt tan được (155 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-

amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (155 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng), THF (2 mL) và DMSO (0,6 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và Dess-Martin Periodinan (470 mg, 1,1 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 × 10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (70 mg). **MS (ESI+)** 837 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 34: Benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat



Bước 1: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

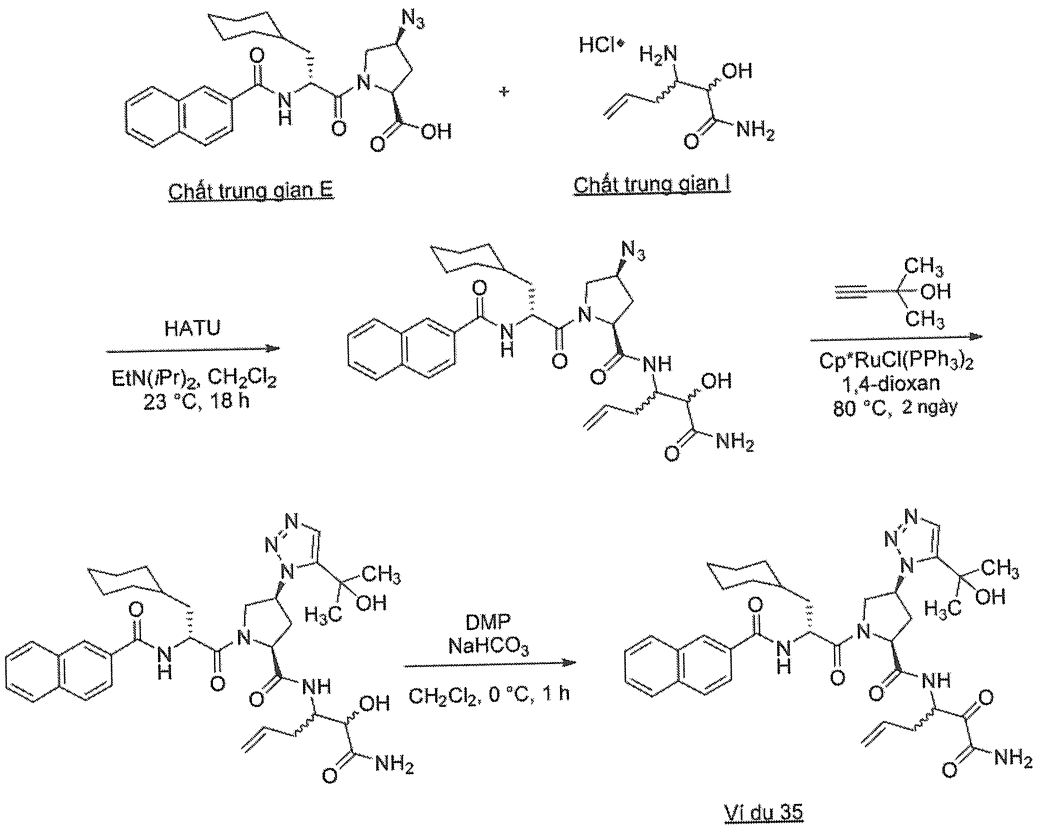
Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (Chất

trung gian **H**, 293 mg, 0,39 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metyl-3-butyn-2-ol (90 µL, 0,97 mmol, 2,5 đương lượng), $CuSO_4$ (12 mg, 0,08 mmol, 0,2 đương lượng) và axit *L*-ascorbic (68 mg, 0,31 mmol, 0,8 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Chất rắn được cho vào *t*-BuOH (2 mL) và nước (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h qua đêm. LCMS thể hiện một số chất ban đầu còn lại, vì vậy phần khác của 2-metyl-3-butyn-2-ol (90 µL, 0,97 mmol, 2,5 đương lượng), $CuSO_4$ (12 mg, 0,08 mmol, 0,2 đương lượng) và axit *L*-ascorbic (68 mg, 0,31 mmol, 0,8 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp bên trong bình được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h nữa. Phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 × 10 mL) sử dụng phễu tách. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất bọt (90 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (90 mg, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng), THF (2,5 mL) và DMSO (1 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và Dess-Martin Periodinan (273 mg, 0,64 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 × 10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (19 mg). **MS (ESI-)** 835 $(M-1)^{\ominus}$

Ví dụ 35: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxohex-5-en-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-1-oxohex-5-en-3-yl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **F**, 590 mg, 1,27 mmol, 1,0 đương lượng), 3-amino-2-hydroxyhex-5-enamit hydroclorua (Chất trung gian **I**, 203 mg, 1,40 mmol, 1,1 đương lượng), HATU (580 mg, 1,52 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (3 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó EtN(*i*Pr)$_2$ (666 µL, 3,81 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. LCMS ở thời điểm này thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước HCl 1M (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc

ký cột silica gel (45 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (740 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-1-oxohex-5-en-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

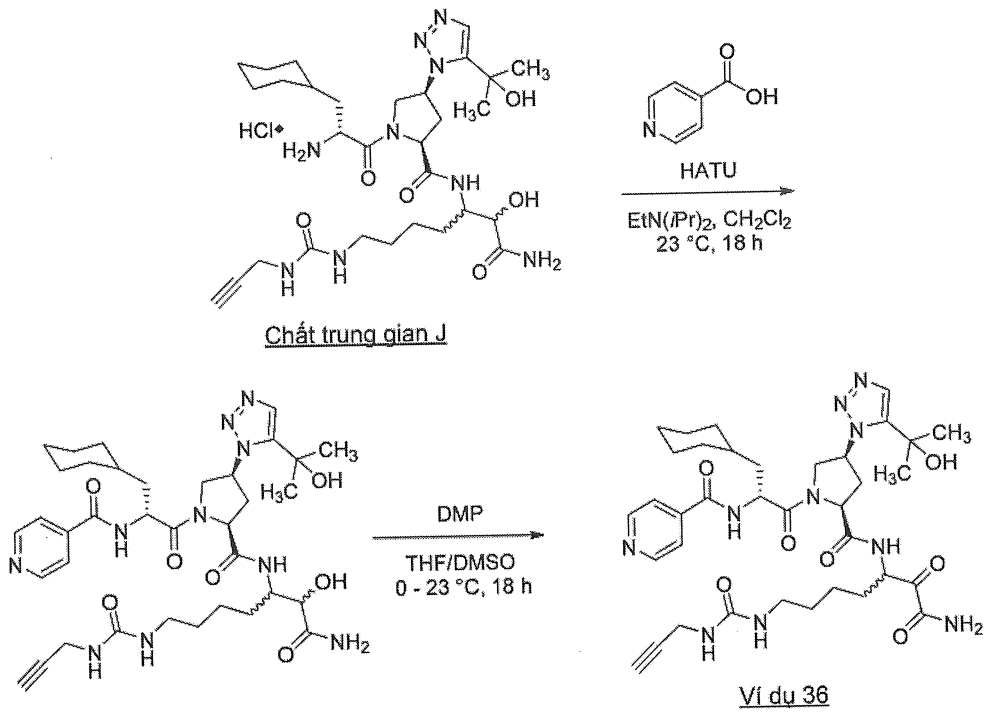
Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-1-oxohex-5-en-3-yl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamit (750 mg, 1,27 mmol, 1,0 đương lượng), 2-metyl-3-butyn-2-ol (185 µL, 1,91 mmol, 1,5 đương lượng), Cp*RuCl(PPh_3)$_2$ (101 mg, 0,13 mmol, 0,1 đương lượng) và 1,4-dioxan (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn 50 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng dòng khí N_2 ổn định trong 20 phút và sau đó được gia nhiệt đến 80 °C trong bồn dầu trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và tải trực tiếp lên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (60 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất bọt tan được màu nâu nhạt (253 mg).

Bước 3: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxohex-5-en-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-2-hydroxy-1-oxohex-5-en-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (75 mg, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng), $NaHCO_3$ (19 mg, 0,22 mmol, 2,0 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Huyền phù được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và Dess-Martin Periodinan (57 mg, 0,13 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút tại giai đoạn này phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa 30%. 1,0 đương lượng nữa của DMP được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa 60%, vì thế 1,0 đương lượng nữa của DMP được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút nữa. Phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu

cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột C18 15g), rửa giải bằng 80:20 đến 20:80 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (15 mg). **MS (ESI+)** 672 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 36: *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)isonicotinamit



Bước 1: Điều chế *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)isonicotinamit

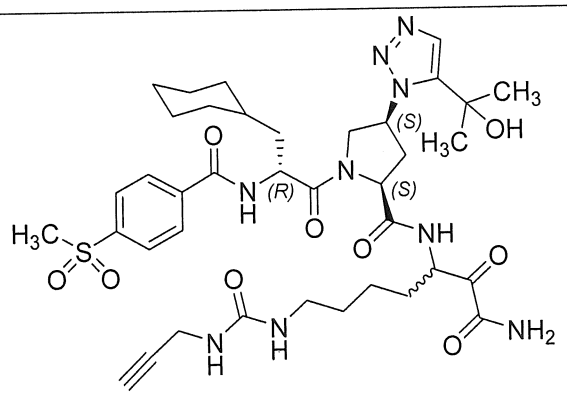
Bổ sung axit isonicotinic (14 mg, 0,11 mmol, 1,5 đương lượng), HATU (42 mg, 0,11 mmol, 1,5 đương lượng) và CH_2Cl_2 (0,5 mL) vào lọ mẫu 4 mL chứa thanh khuấy từ và dưới N_2. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó (2*S*,4*S*)-*N*-(7-(3-propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Chất trung gian **J**, 49 mg, 0,07 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp theo là EtN(*i*Pr)$_2$ (38 µL, 0,22 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (1 mL) và MeOH (2,5 mL). Hỗn

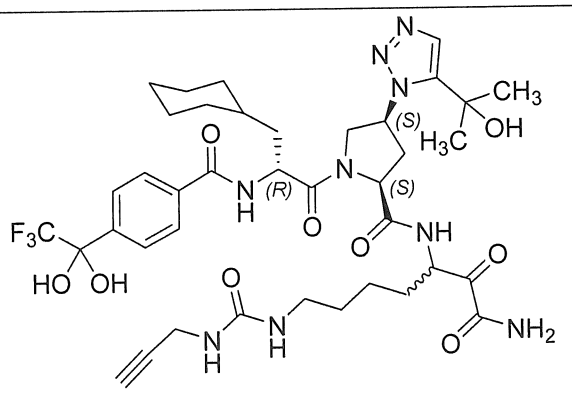
hợp được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tải trực tiếp lên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (8 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (47 mg).

Bước 2: Điều chế *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)isonicotinamit

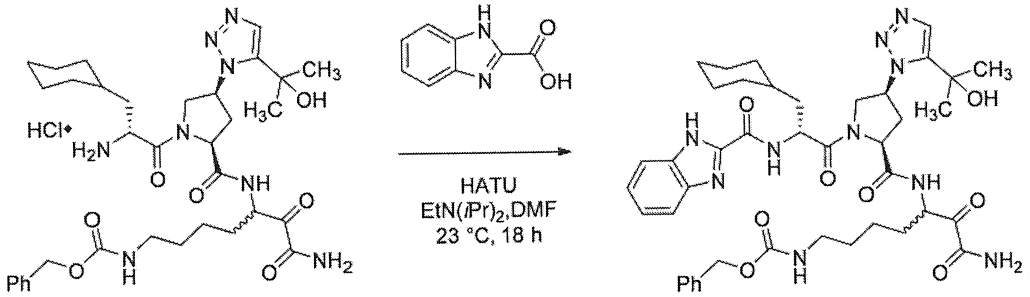
Bổ sung *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)isonicotinamit (47 mg, 0,06 mmol, 1,0 đương lượng), THF (2 mL) và DMSO (1 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (162 mg, 0,38 mmol, 6 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 4 giờ và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột C18, 4g), rửa giải bằng 90:10 đến 30:70 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3 mg). **MS (ESI+)** 736 $(M+1)^{\oplus}$

Hợp chất nêu ở ví dụ **37** và **38** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất nêu ở ví dụ **36**, trong đó axit isonicotinic trong Bước 1 được thay thế bằng axit 4-(metylsulfonyl)benzoic (ví dụ **37**) hoặc axit 4-(trifloaxetyl)benzoic (ví dụ **38**).

Ví dụ	Cấu trúc	MW	MS (ESI+)
37		811,96	812 $(M+1)^{\oplus}$

	(2*S*,4*S*)-*N*-(7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		
38	 (2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(prop-2-yn-1-yl)ureido)heptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	847,89	848 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 39: Benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat

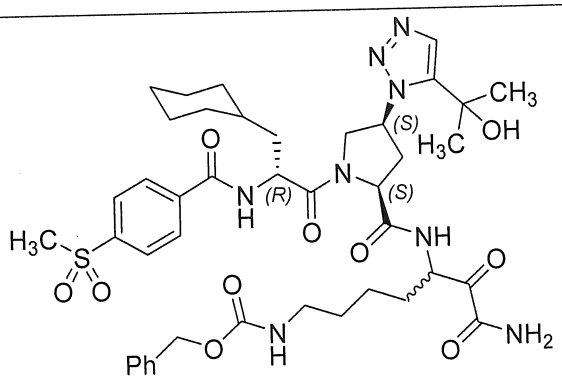


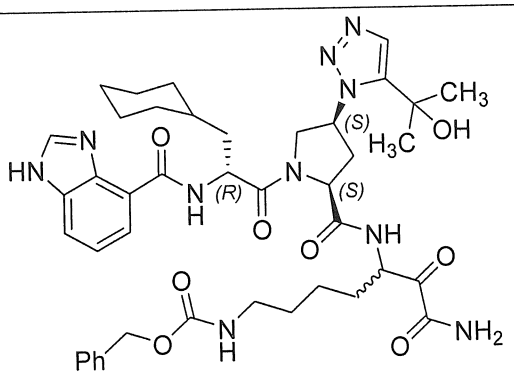
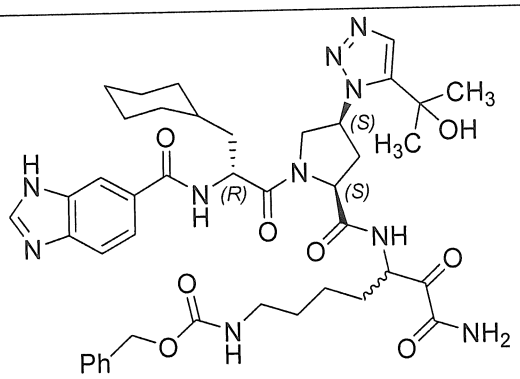
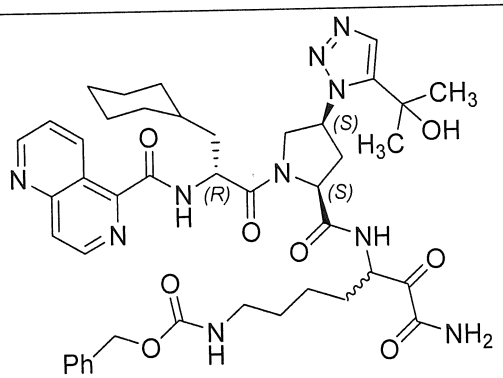
Chất trung gian L — Ví dụ 39

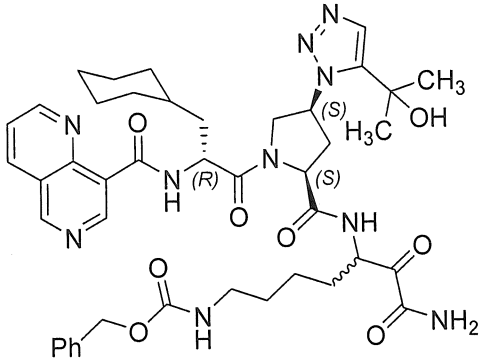
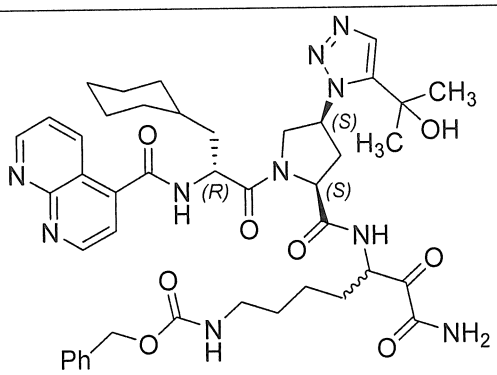
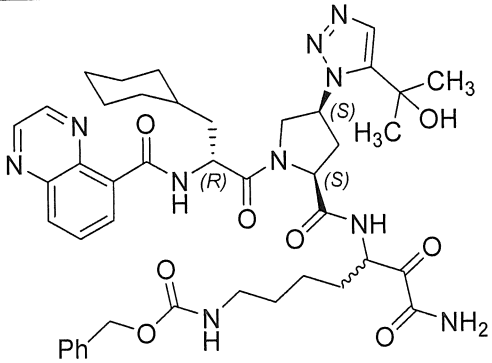
Cho benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat (Chất trung gian **L**, 20 mg, 0,028 mmol, 1,0 đương lượng), axit

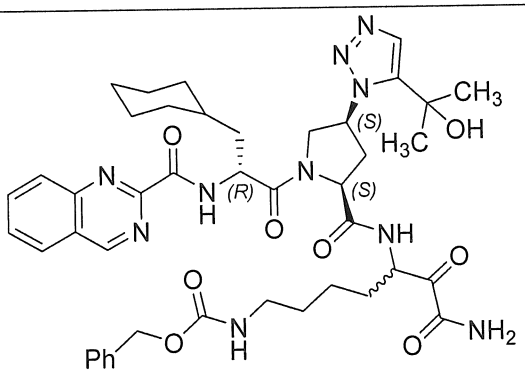
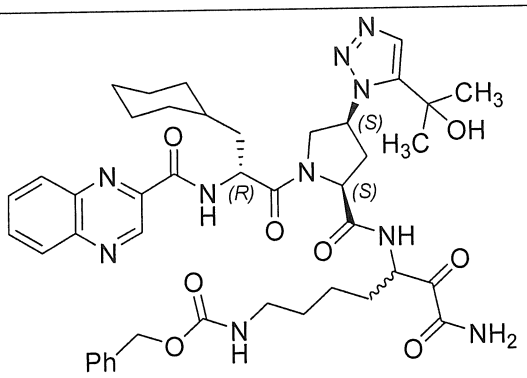
1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxylic (10 mg, 0,062 mmol, 2,2 đương lượng), HATU (12,7 mg, 0,033 mmol, 1,2 đương lượng) và DMF (400 µL) vào lọ mẫu 4 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (15 µL, 0,083 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng thiết bị lọc hình ống tiêm PFTE 13 mm 0,45 µM và thu được chất lọc. Quá trình tinh chế chất lọc bằng sắc ký cột pha đảo (Waters XSelect CSH Prep C18, 5 µm, 30 × 75 mm) sử dụng 60:40 đến 35:65 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien trong 10 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục. **MS (ESI+)** 826 $(M+1)^{\oplus}$

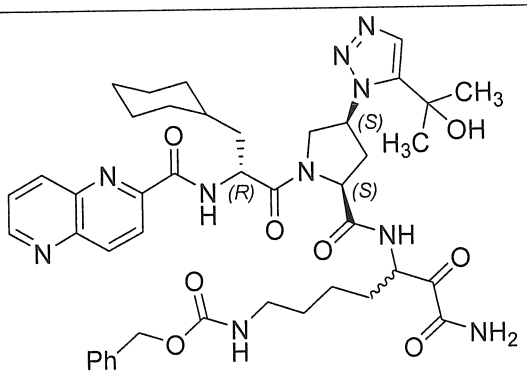
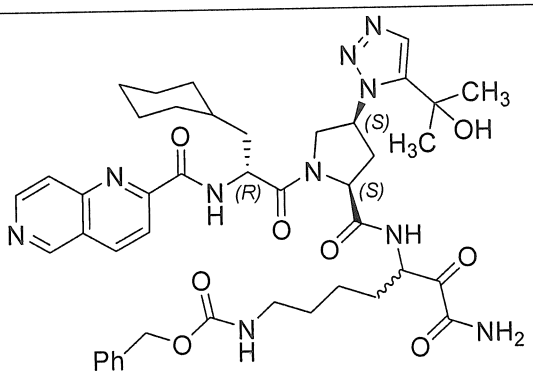
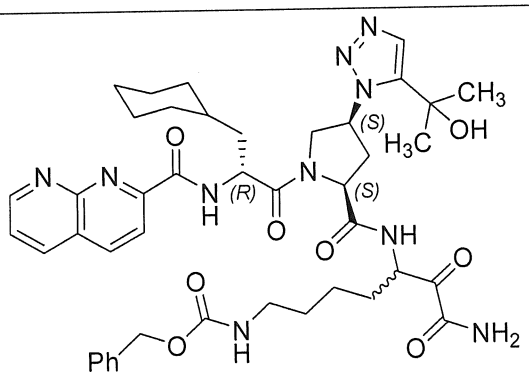
Hợp chất trong ví dụ **40-111** được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ **39**, thay thế axit 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxylic bằng axit carboxylic tương ứng thích hợp. Trong một số trường hợp, việc tinh chế pha đảo được thực hiện sử dụng Phenomenex Gemini-NX cột C18 (5 µm, 30 × 50 mm) hoặc Waters Xselect HSS PFP cột (5 µm, 30 × 75 mm) và gradien là trong khoảng 80:20 đến 30:70 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H.

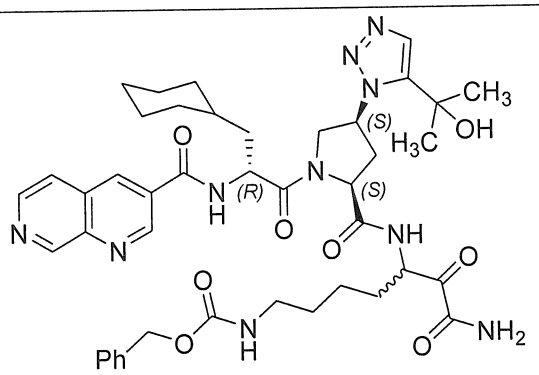
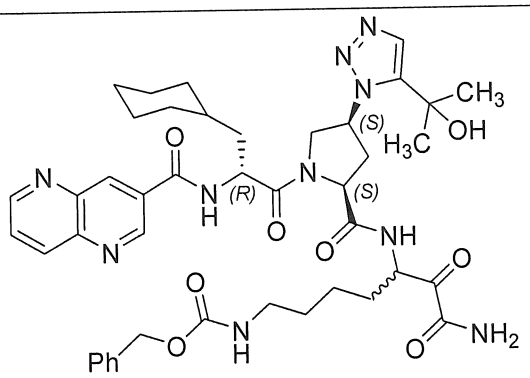
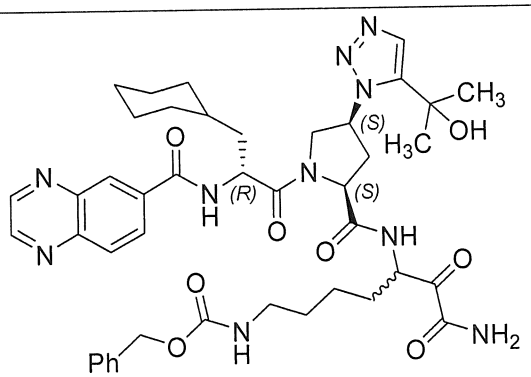
Ví dụ	**Cấu trúc**	**MW**	**MS (ESI+)**
40	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	865,02	865 $(M+1)^{\oplus}$

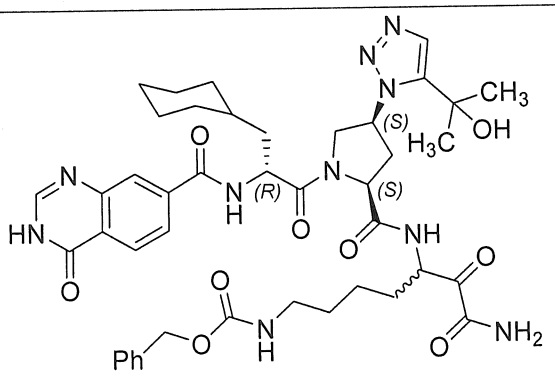
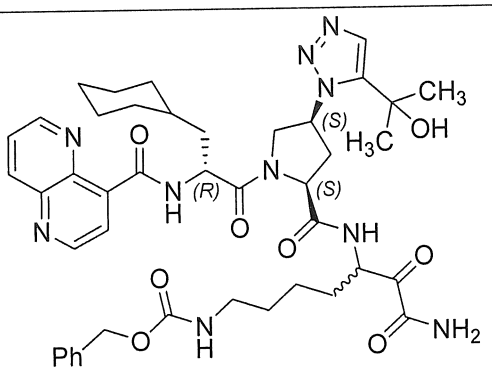
41	 benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$
42	 benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$
43	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	838,97	839 $(M+1)^{\oplus}$

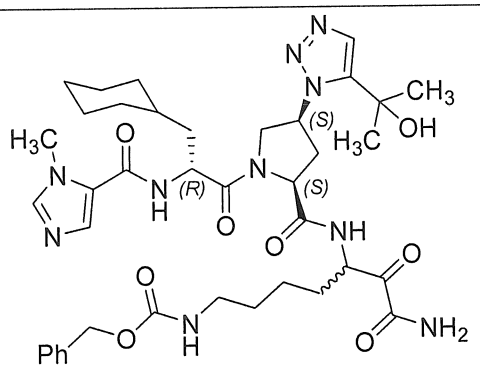
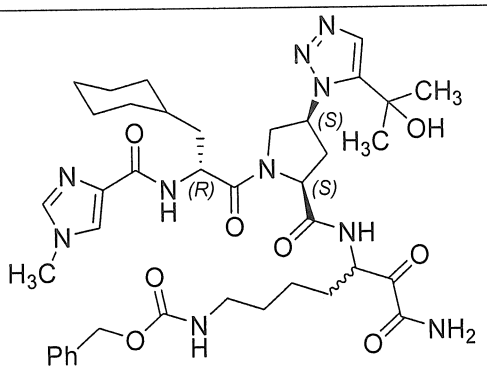
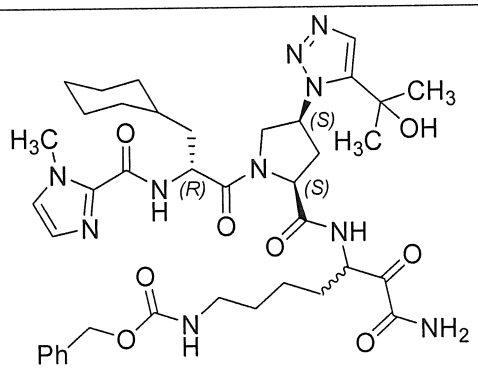
	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
44	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	839 $(M+1)^{\oplus}$
45	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,8-naphtyridin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	839 $(M+1)^{\oplus}$
46	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$

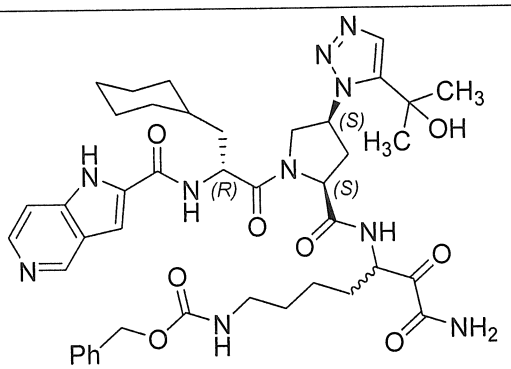
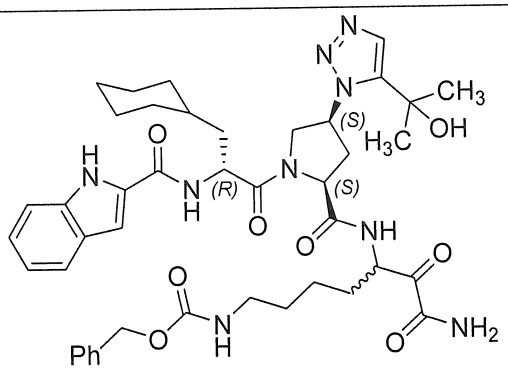
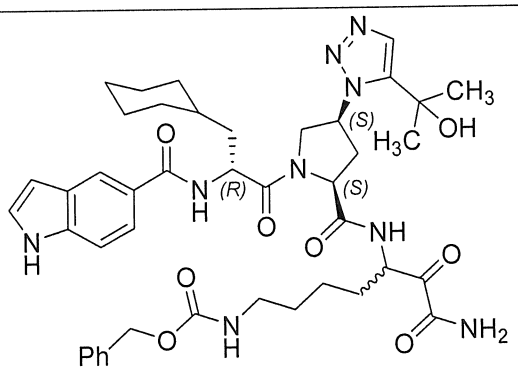
	(quinoxalin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
47	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinazolin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$
48	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$

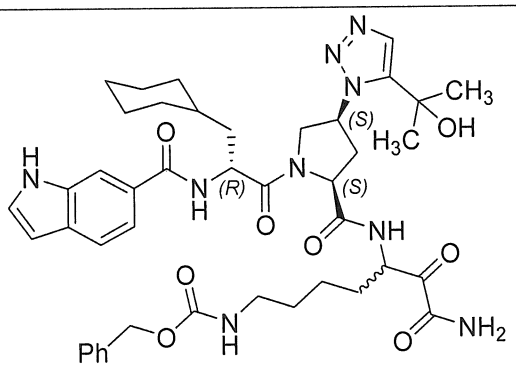
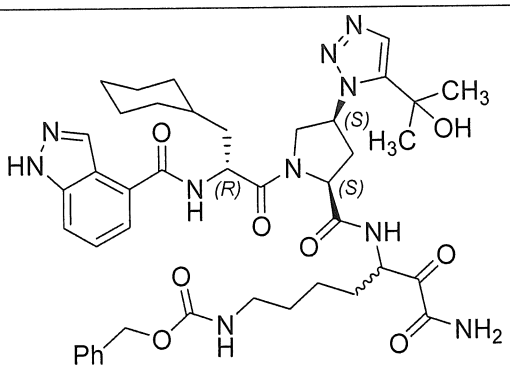
49	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$
50	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$
51	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,8-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$

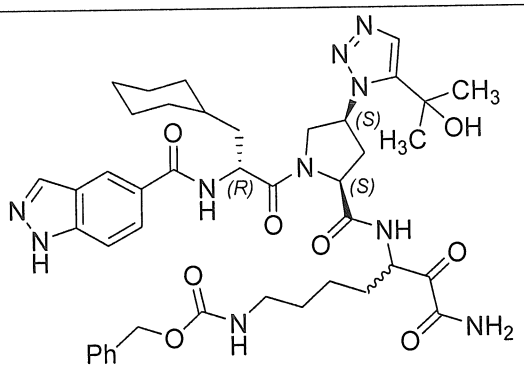
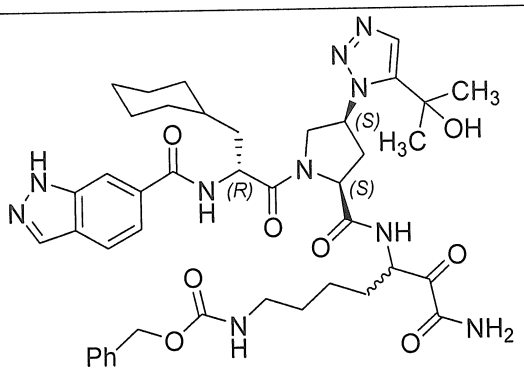
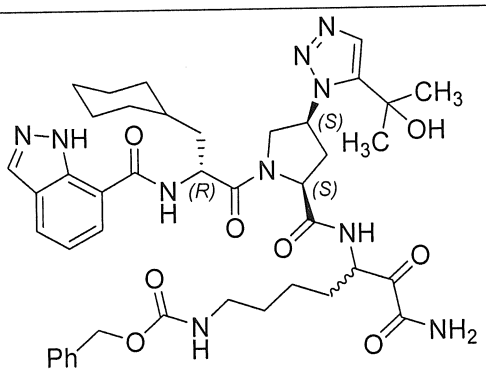
	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
52	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,7-naphtyridin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$
53	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$
54	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$

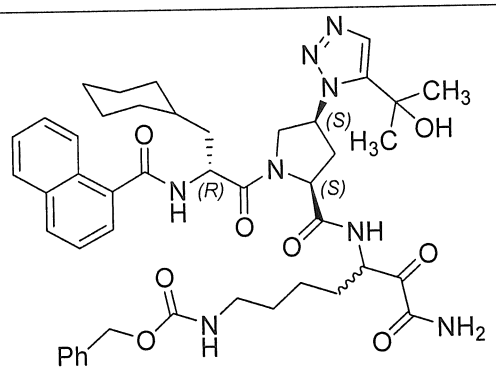
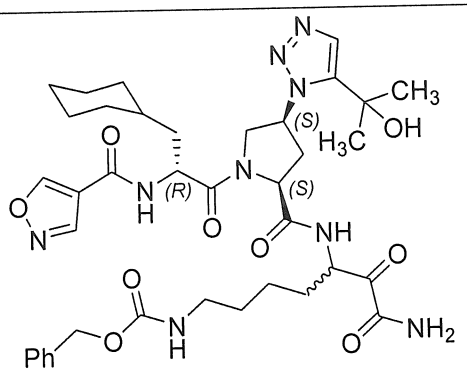
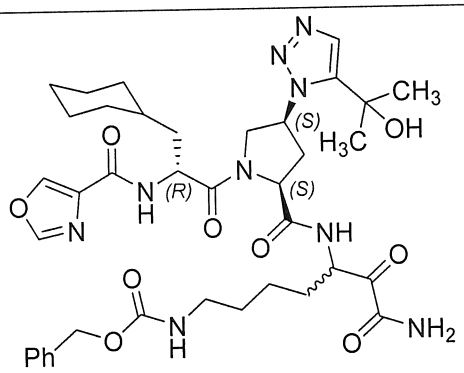
	(quinoxalin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
55	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	854,97	855 $(M+1)^{\oplus}$
56	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	838,97	840 $(M+1)^{\oplus}$

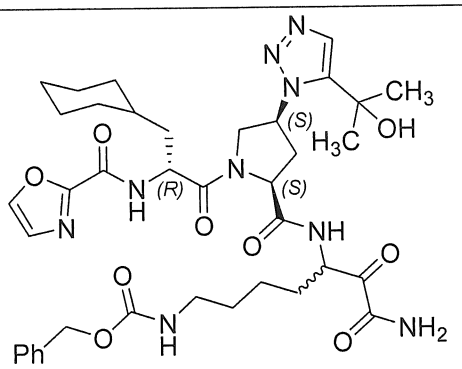
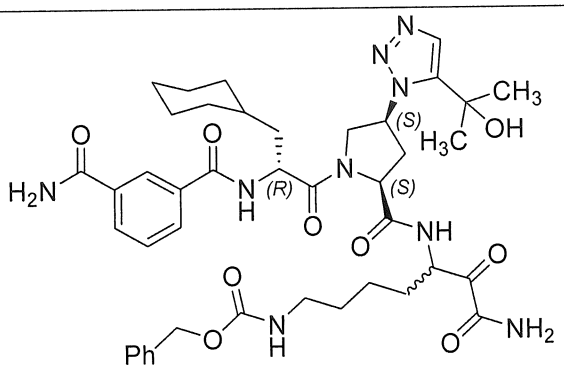
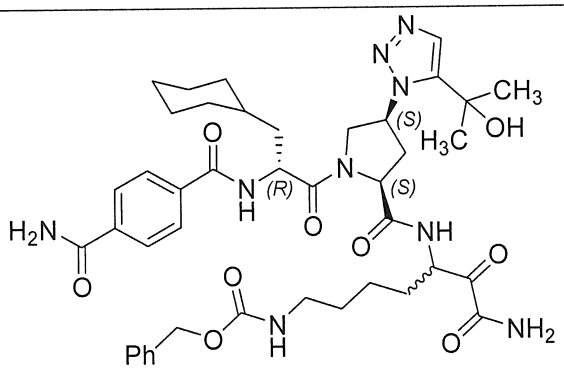
57	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	790,92	791 $(M+1)^{\oplus}$
58	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	790,92	791 $(M+1)^{\oplus}$
59	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	790,92	791 $(M+1)^{\oplus}$

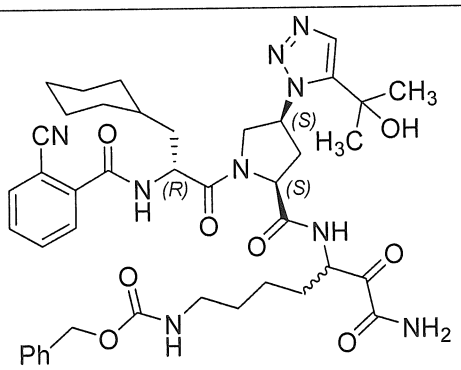
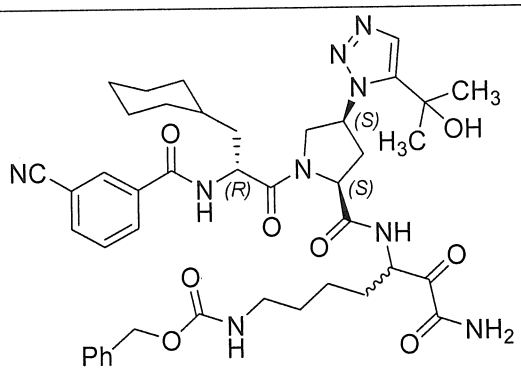
	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
60	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$
61	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	825,97	827 $(M+1)^{\oplus}$
62	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	825,97	827 $(M+1)^{\oplus}$

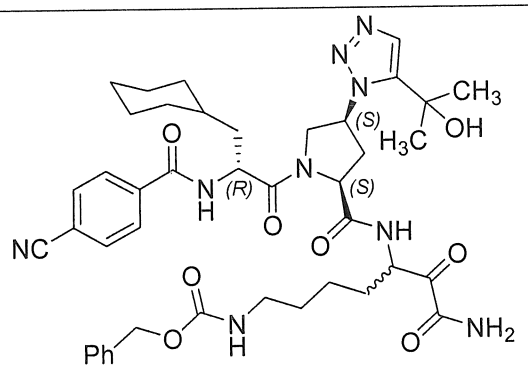
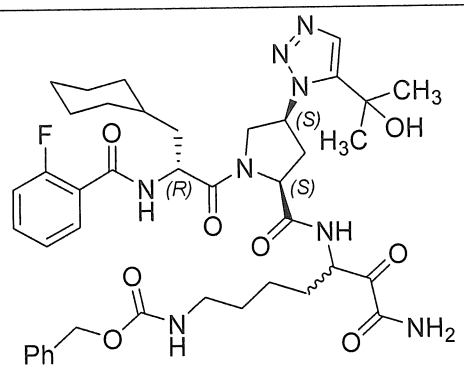
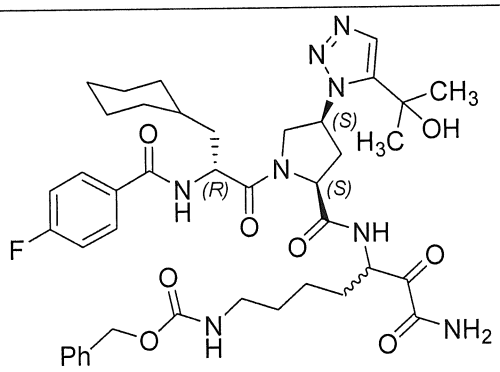
	(1*H*-indol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
63	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	825,97	827 $(M+1)^{\oplus}$
64	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$

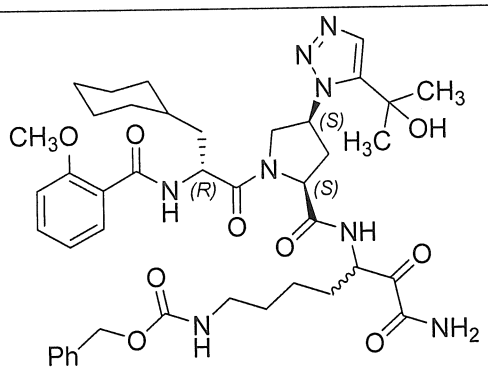
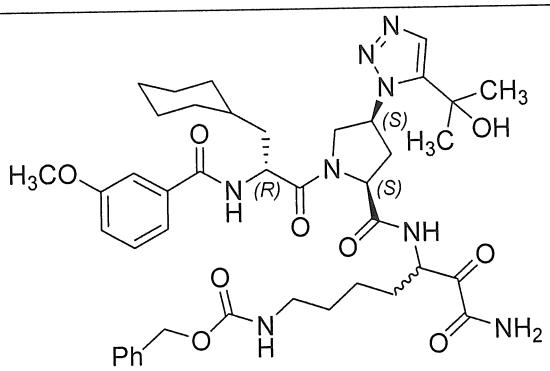
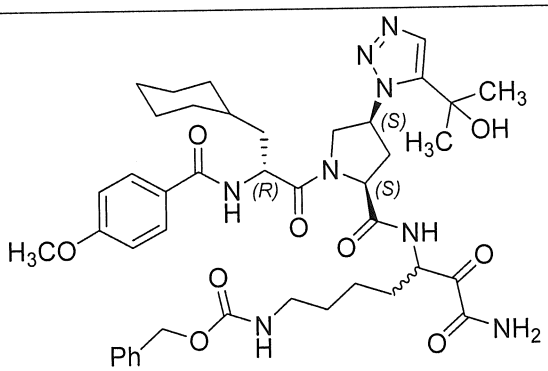
65	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$
66	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$
67	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$

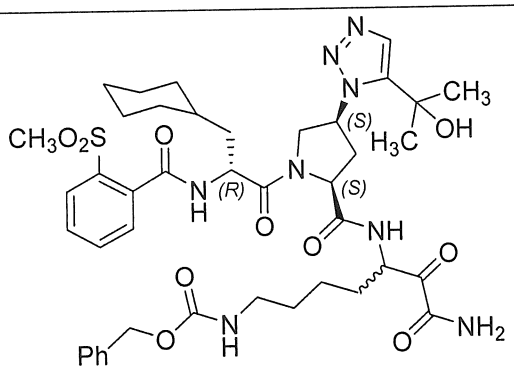
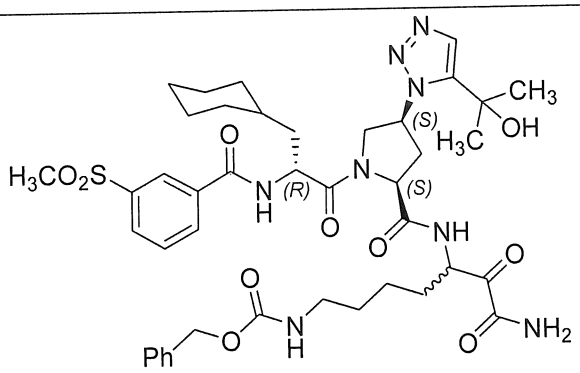
	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
68	 benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1-naphthamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat	836,99	837 $(M+1)^{\oplus}$
69	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoxazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	777,88	778 $(M+1)^{\oplus}$
70	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(oxazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-	777,88	778 $(M+1)^{\oplus}$

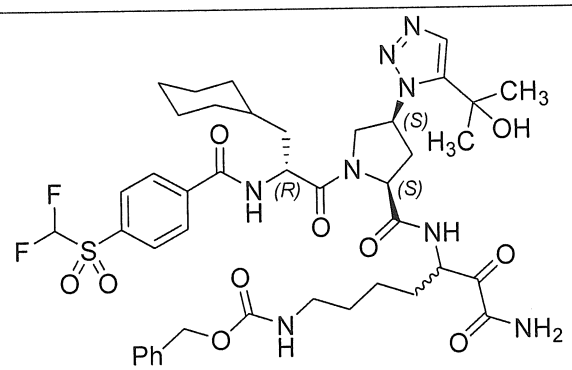
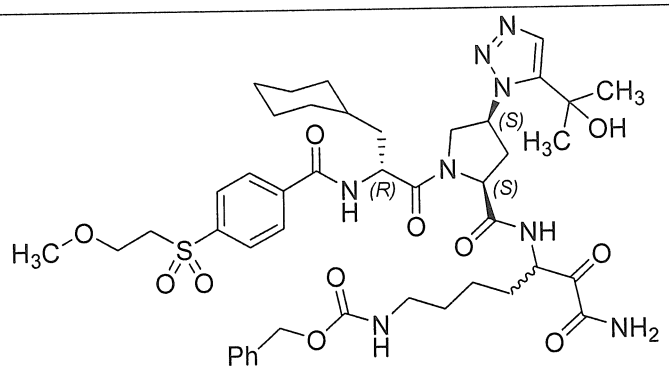
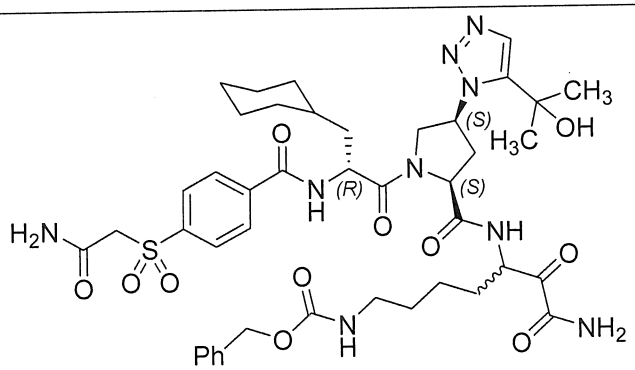
	hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
71	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(oxazol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	777,88	778 $(M+1)^{\oplus}$
72	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(3-carbamoylbenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	829,96	830 $(M+1)^{\oplus}$
73		829,96	830 $(M+1)^{\oplus}$

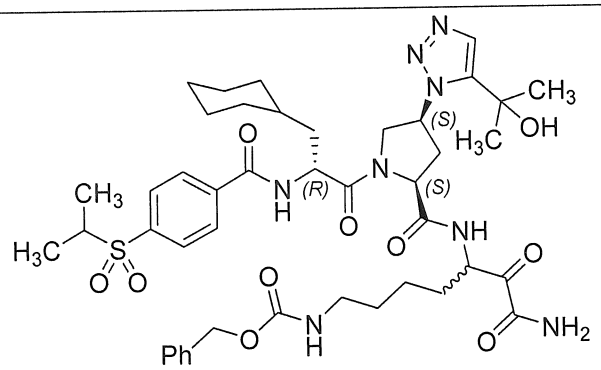
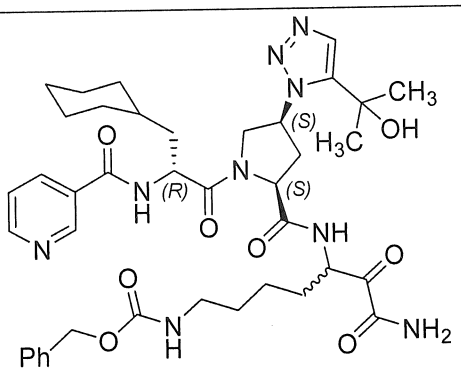
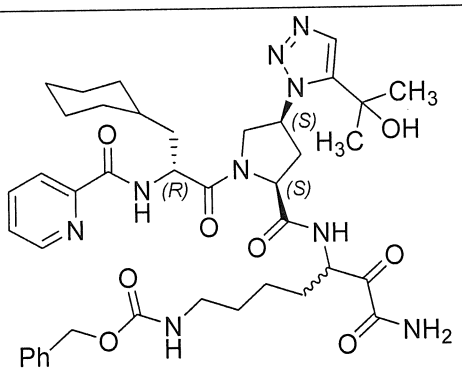
	benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-carbamoylbenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
74	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	811,94	812 $(M+1)^{\oplus}$
75	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(3-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	811,94	812 $(M+1)^{\oplus}$

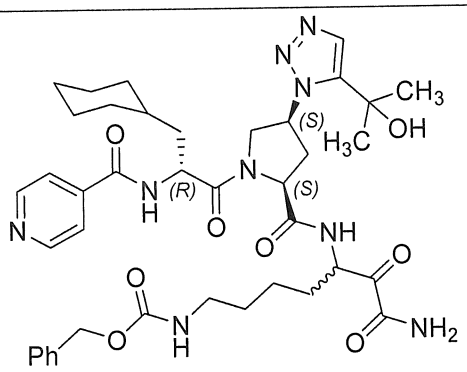
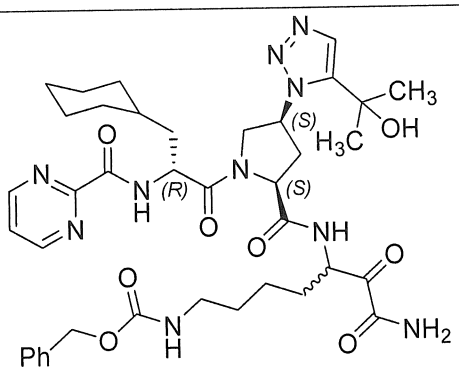
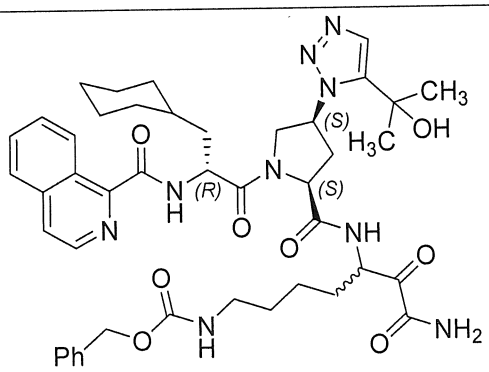
76	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	811,94	812 $(M+1)^{\oplus}$
77	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-flobenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	804,92	805 $(M+1)^{\oplus}$
78	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-flobenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	804,92	805 $(M+1)^{\oplus}$

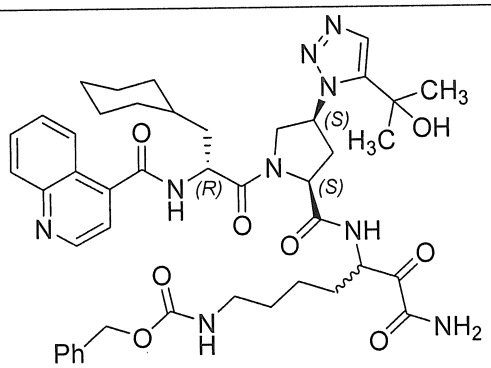
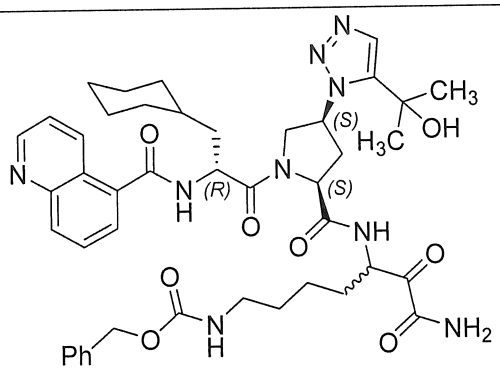
	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
79	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	816,96	817 $(M+1)^{\oplus}$
80	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(3-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	816,96	817 $(M+1)^{\oplus}$
81	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	816,96	817 $(M+1)^{\oplus}$

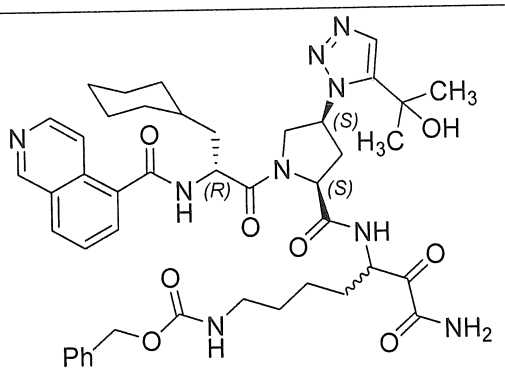
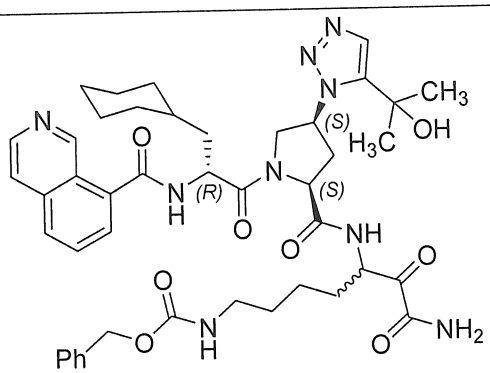
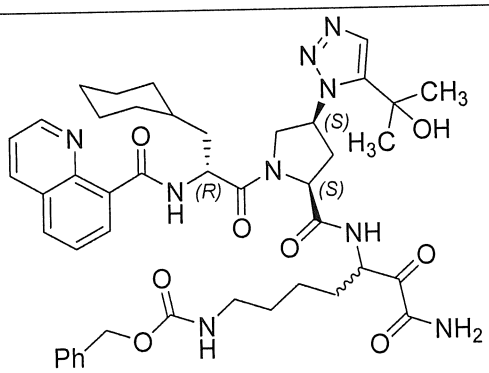
	(4-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
82	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-((metylperoxy)thio)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	865,02	865 $(M+1)^{\oplus}$
83	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(3-((metylperoxy)thio)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	865,02	865 $(M+1)^{\oplus}$

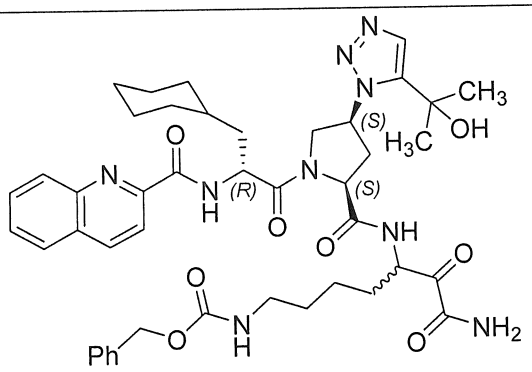
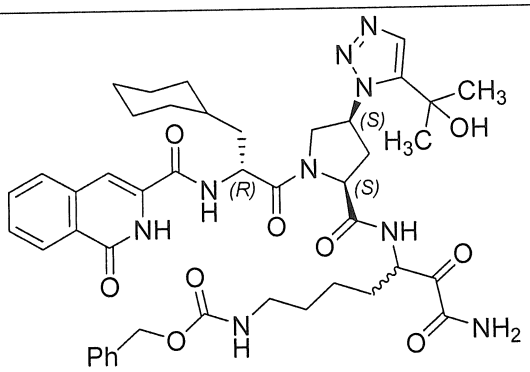
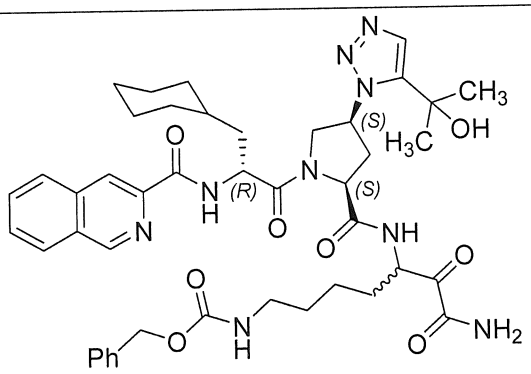
84	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((diflometyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	901,00	901 $(M+1)^{\oplus}$
85	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	909,07	909 $(M+1)^{\oplus}$
86	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((2-amino-2-oxoetyl)sulfonyl)benzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-	908,04	908 $(M+1)^{\oplus}$

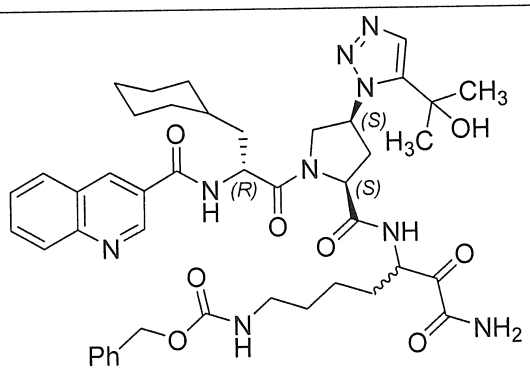
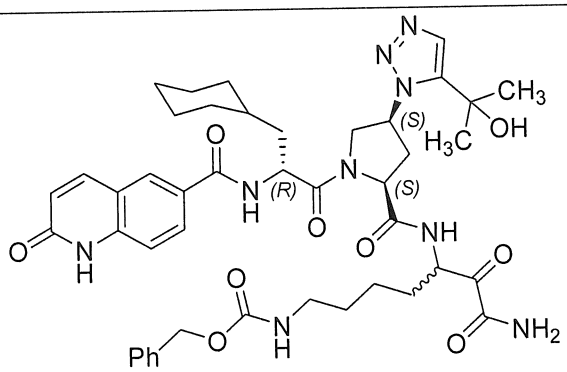
	1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
87	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(isopropylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	893,07	893 $(M+1)^{\oplus}$
88	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(nicotinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	787,92	788 $(M+1)^{\oplus}$
89	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(picolinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-	787,92	788 $(M+1)^{\oplus}$

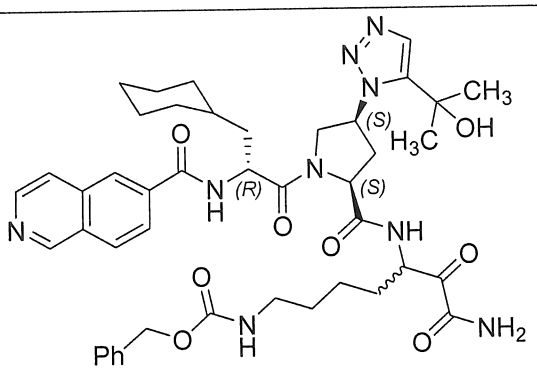
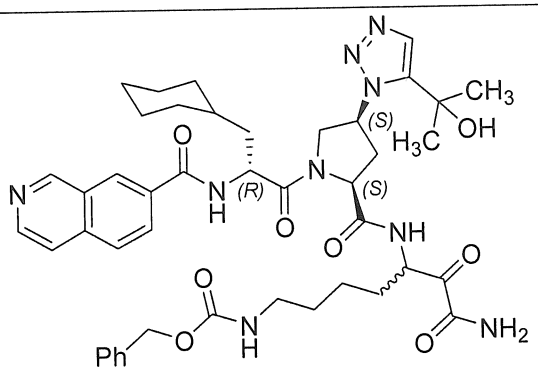
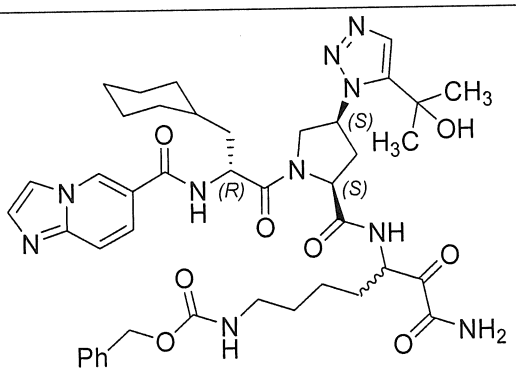
	yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
90	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isonicotinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	787,92	788 $(M+1)^{\oplus}$
91	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrimidine-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	788,91	789 $(M+1)^{\oplus}$
92	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$

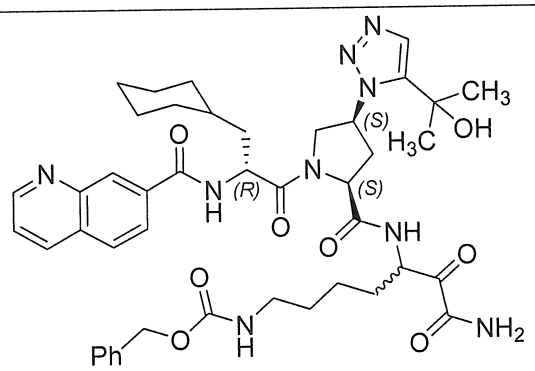
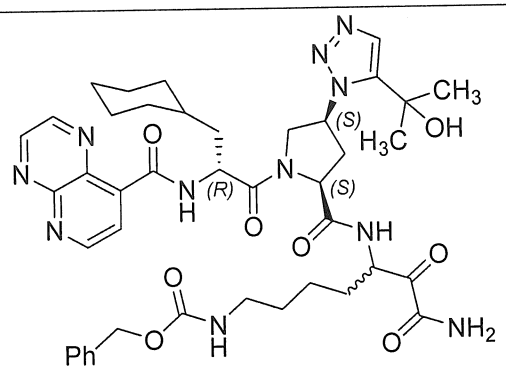
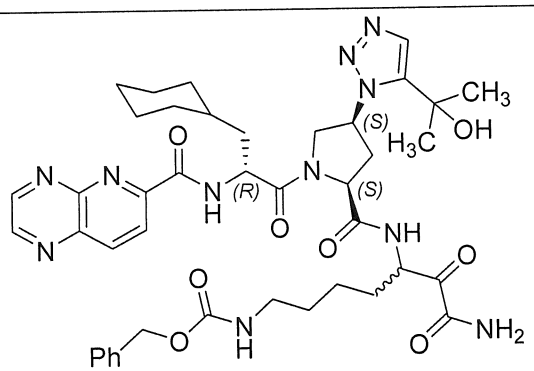
	(isoquinolin-1-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
93	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
94	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$

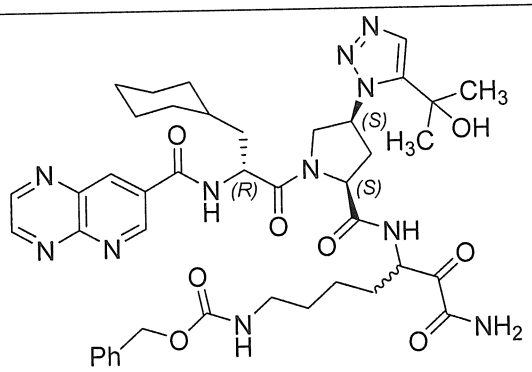
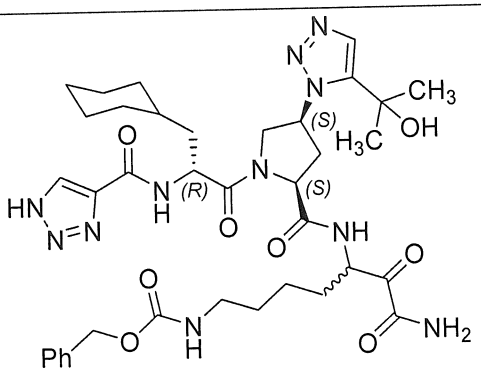
95	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
96	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
97	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$

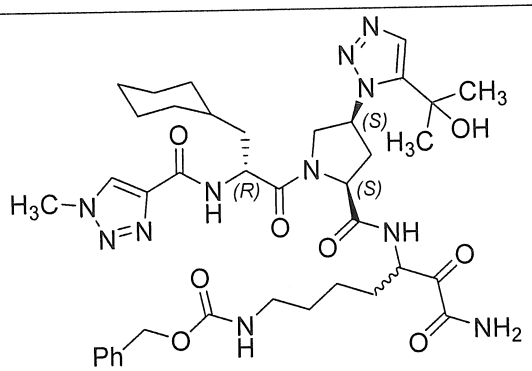
	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
98	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
99	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	853,98	854 $(M+1)^{\oplus}$
100	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$

	(isoquinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
101	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
102	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	853,98	854 $(M+1)^{\oplus}$

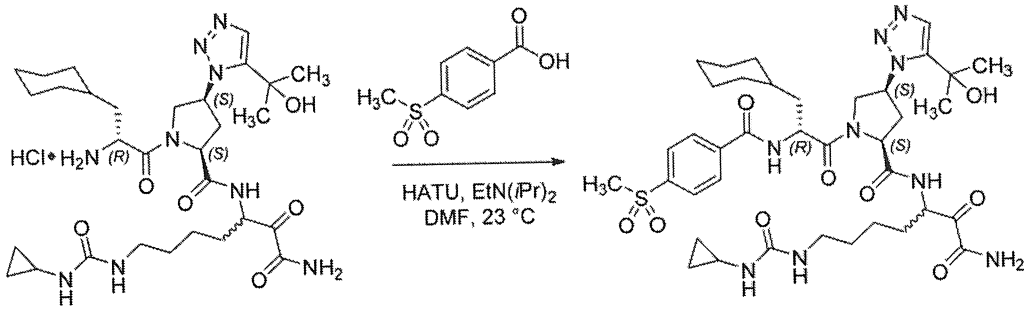
103	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
104	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
105	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-	826,96	827 $(M+1)^{\oplus}$

	yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
106	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	837,98	838 $(M+1)^{\oplus}$
107	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	839,96	840 $(M+1)^{\oplus}$
108	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-	839,96	840 $(M+1)^{\oplus}$

	(pyrido[2,3-b]pyrazin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
109	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	839,96	840 $(M+1)^{\oplus}$
110	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	777,88	778 $(M+1)^{\oplus}$

111	 benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat	791,91	792 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 112: (2*S*,4*S*)-*N*-(1-Amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



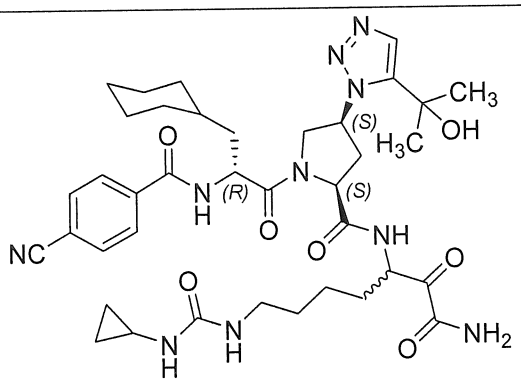
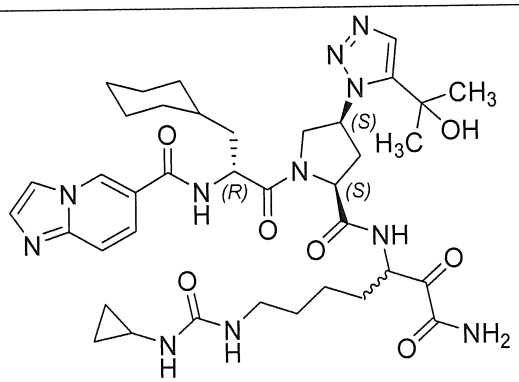
Chất trung gian M — Ví dụ 112

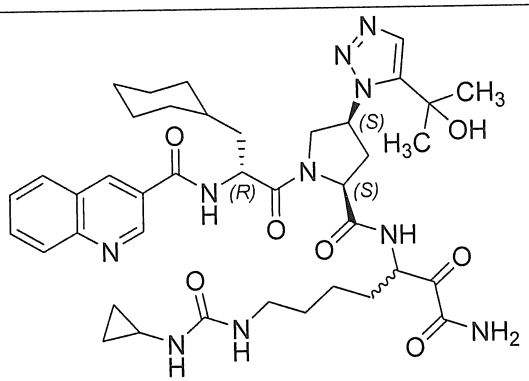
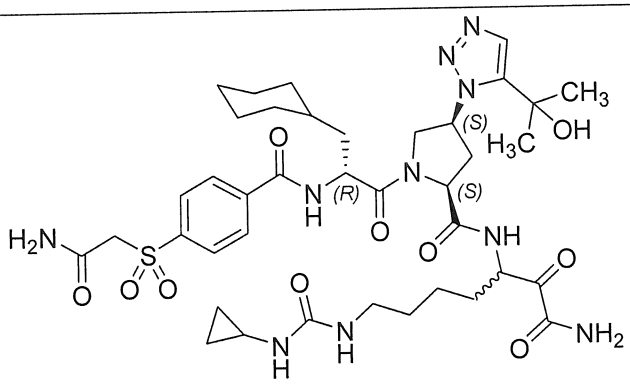
Chuẩn bị dung dịch chứa (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (Chất trung gian **M**, 100 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng), axit 4-(metylsulfonyl)benzoic (30 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (68 mg, 0,18 mmol, 1,2 đương lượng) và DMF (1,0 mL) vào bình thót cổ đáy tròn có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường nitơ. Dung dịch được xử lý bằng cách bổ sung từng giọt EtN(*i*Pr)$_2$ (105 µL, 0,6 mmol, 4,0 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và tải trực tiếp lên hộp C18 5g. Tinh chế bằng

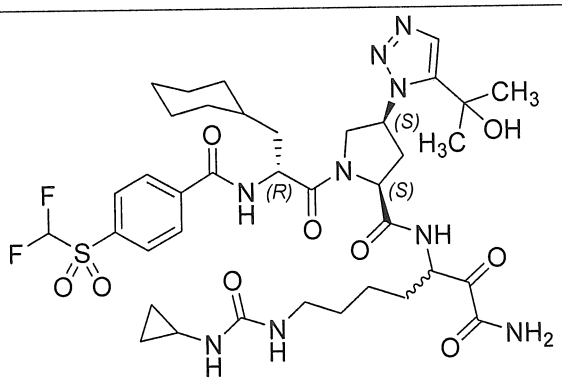
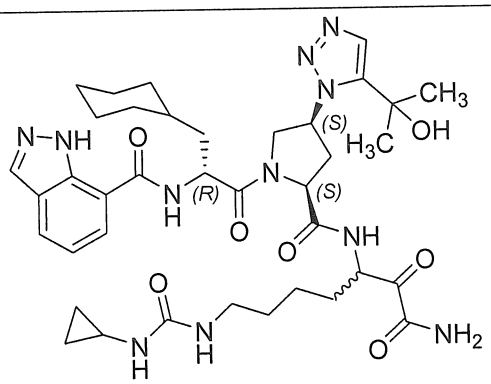
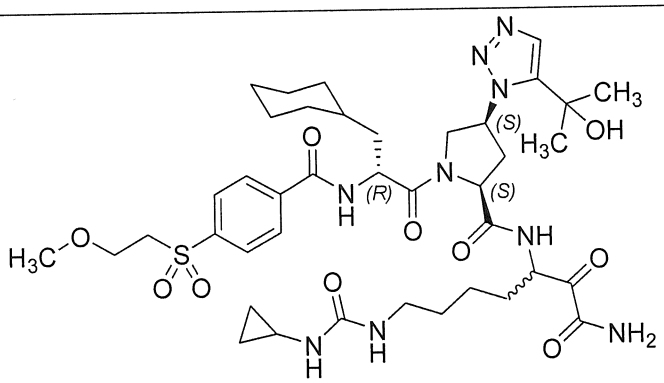
sắc ký cột pha đảo (cột C18 15g + precartridge C18 5g), rửa giải bằng 100:0 đến 60:40 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24 mg).

1H NMR (CD3OD, 300 MHz): δ 8,12-7,85 (4H, m), 7,48-7,45 (1H, m), 5,85-5,76 (1H, m), 5,11-5,03 (1H, m), 4,67-4,38 (1H, m), 4,20-4,05 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,15-2,86 (4H, m), 2,24-2,18 (1H, m), 1,98-0,34 (30H, m) ppm. **MS (ESI+)** 814 $(M+1)^{\oplus}$

Hợp chất trong ví dụ **113-119** được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ **112**, thay thế axit 4-(metylsulfonyl)benzoic trong quy trình ở trên bằng dẫn xuất axit carboxylic tương ứng có sẵn trên thị trường.

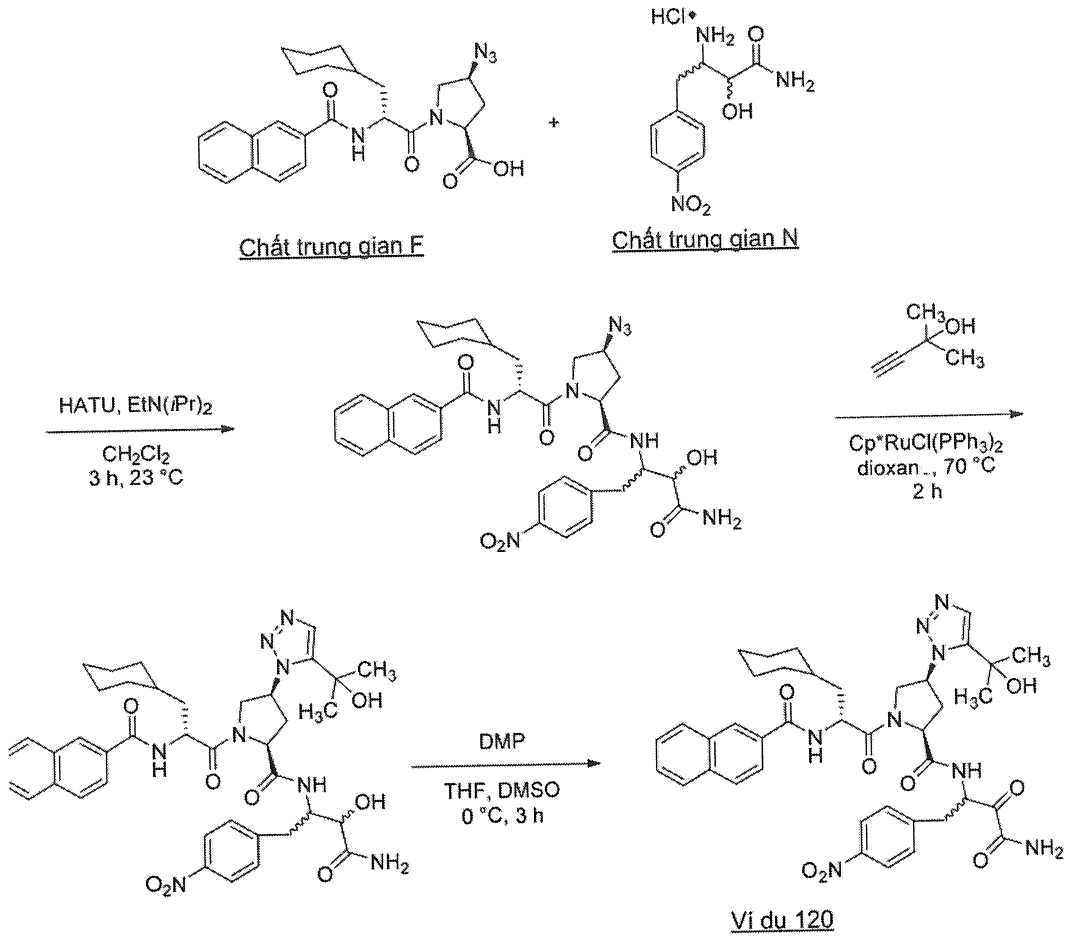
Ví dụ	**Cấu trúc**	**MW**	**MS (ESI+)**
113	 (2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-2-(4-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	760,90	761 $(M+1)^{\oplus}$
114	 *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-	775,91	776 $(M+1)^{\oplus}$

	yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-carboxamit		
115	 *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)quinolin-3-carboxamit	786,94	787 $(M+1)^{\oplus}$
116	 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((2-amino-2-oxoetyl)sulfonyl)benzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	857,00	857 $(M+1)^{\oplus}$

117	 (2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((diflometyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit	849,95	850 $(M+1)^{\oplus}$
118	 *N*-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)-1*H*-indazol-7-carboxamit	775,91	776 $(M+1)^{\oplus}$
119	 (2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((R)-3-xyclohexyl-2-(4-((2-	858,03	858 $(M+1)^{\oplus}$

	metoxyetyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit		

Ví dụ 120: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-nitrophenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-azidopyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **F**, 254 mg, 0,55 mmol, 1,1 đương lượng), CH_2Cl_2 (2 mL), và HATU (228 mg, 0,60 mmol, 1,2 đương lượng) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó được bổ sung vào huyền phù chứa 3-amino-2-hydroxy-4-(4-

nitrophenyl)butanamit hydroclorua (Chất trung gian **N**, 138 mg, 0,50 mmol, 1,0 đương lượng), EtN(*i*Pr)$_2$ (263 µL, 1,5 mmol, 3 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (20 mL), được rót vào phễu tách loại 125 mL, và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0 đến 0:100 Hexan:EtOAc+20% MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

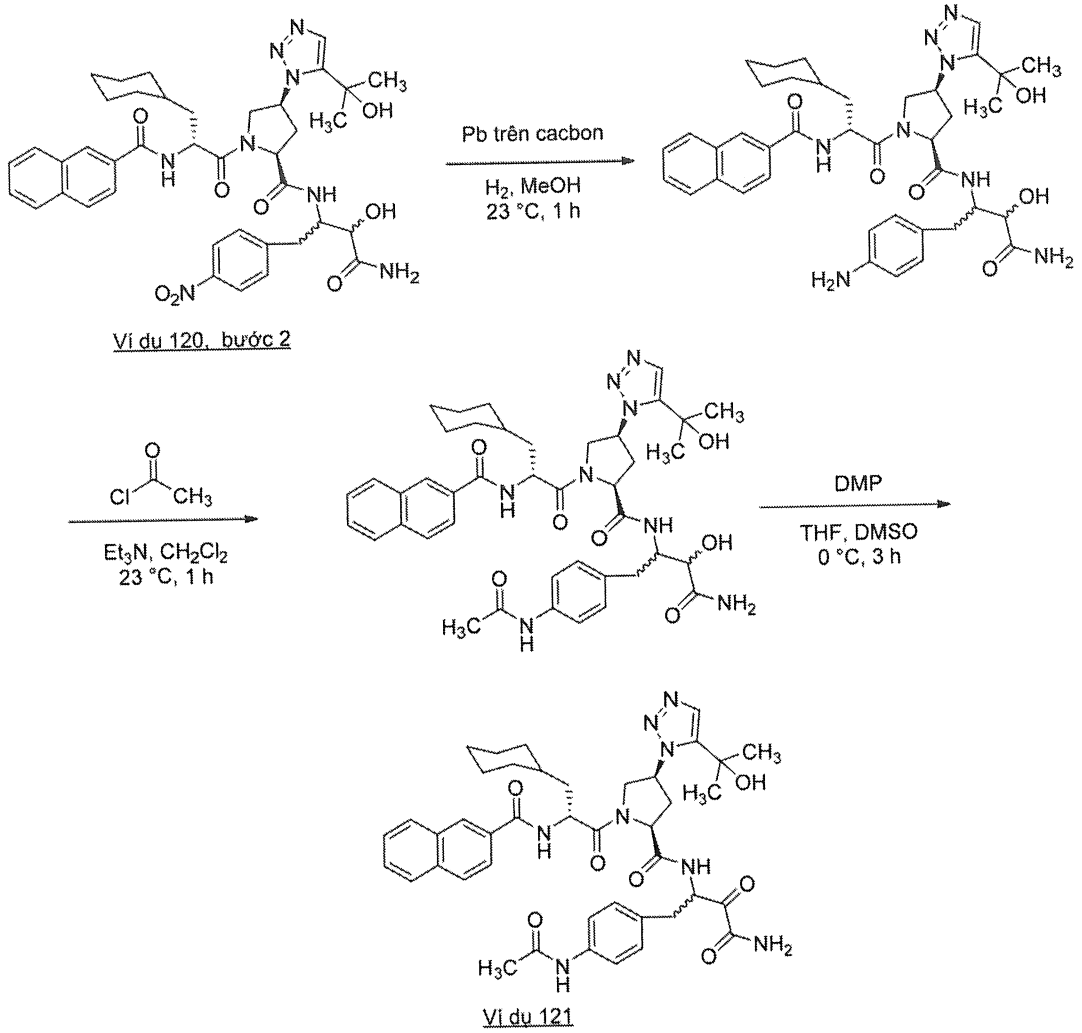
Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-4-azidopyrolidin-2-carboxamit (180 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng), Cp*RuCl(PPh$_3$)$_2$ (20 mg, 0,026 mmol, 0,1 đương lượng), 2-metylbut-3-yn-2-ol (84 mg, 1,0 mmol, 4 đương lượng) và 1,4-dioxan (4 mL) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch sủi bọt dưới luồng khí nitơ ổn định trong 10 phút sau đó được gia nhiệt trong bồn dầu ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn dioxan và chất dầu tạo thành được tải trực tiếp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (25 g), rửa giải bằng 98:2 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien. Thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (110 mg).

Bước 3: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-nitrophenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (110 mg, 0,14 mmol, 1,0 đương lượng), THF (10 mL) và DMSO (1 mL) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (182 mg, 0,42 mmol, 3,0 đương lượng) và được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (25 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10 g), rửa giải bằng 100:0 đến 75:25 EtOAc:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất bọt màu trắng nhờ (91 mg). **MS (ESI+)** 767 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 121: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-(4-axetamidophenyl)-4-amino-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: Điều chế (2S,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-aminophenyl)-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-

triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Ví dụ **120**, Bước 2, 120 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) và MeOH (10 mL) vào bình 100mL có lắp thanh khuấy từ. Bình này được làm sạch bằng khí nitơ trong 10 phút, sau đó 10% trọng lượng paladi trên cacbon (30 mg) được bổ sung vào bình và quá trình làm sạch bằng khí N_2 được tiếp tục trong 10 phút. Đầu vào khí N_2 được thay bằng khí cầu H_2 mà được nổi bong bóng vào dung dịch được khuấy mạnh trong 1 giờ. Huyền phù được lọc bằng tấm celite trên phễu nhựa thiêu kết và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng (60 mg).

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-(4-axetamidophenyl)-4-amino-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

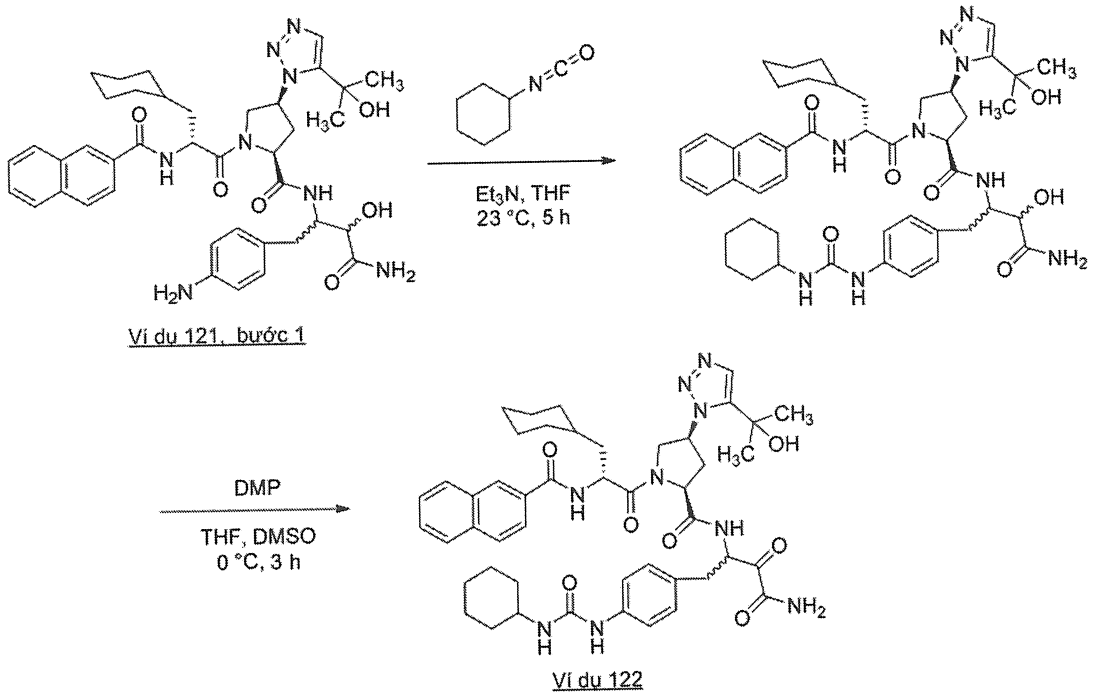
Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-aminophenyl)-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (15 mg, 0,019 mmol, 1,0 đương lượng), và CH_2Cl_2 (2 mL) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp thanh khuấy từ. Bổ sung Et_3N (19 µL, 0,14 mmol, 7 đương lượng) sau đó là axetyl clorua (1,5 mg, 0,019 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-(4-axetamidophenyl)-4-amino-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-(4-axetamidophenyl)-4-amino-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (10 mg, 0,013 mmol, 1,0 đương lượng), THF (2 mL) và DMSO (0,4 mL) vào lọ mẫu 4 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và Dess-Martin Periodinan (30 mg, 0,07 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, kiểm soát bằng LCMS. Sau 3 giờ ở 0°C, phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 5 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (12 g, cột

C18), rửa giải bằng 90:10 đến 20:80 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất mong muốn (3 mg). **MS (ESI+)** 780 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 122: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-Naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-(3-xyclohexylureido)phenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit



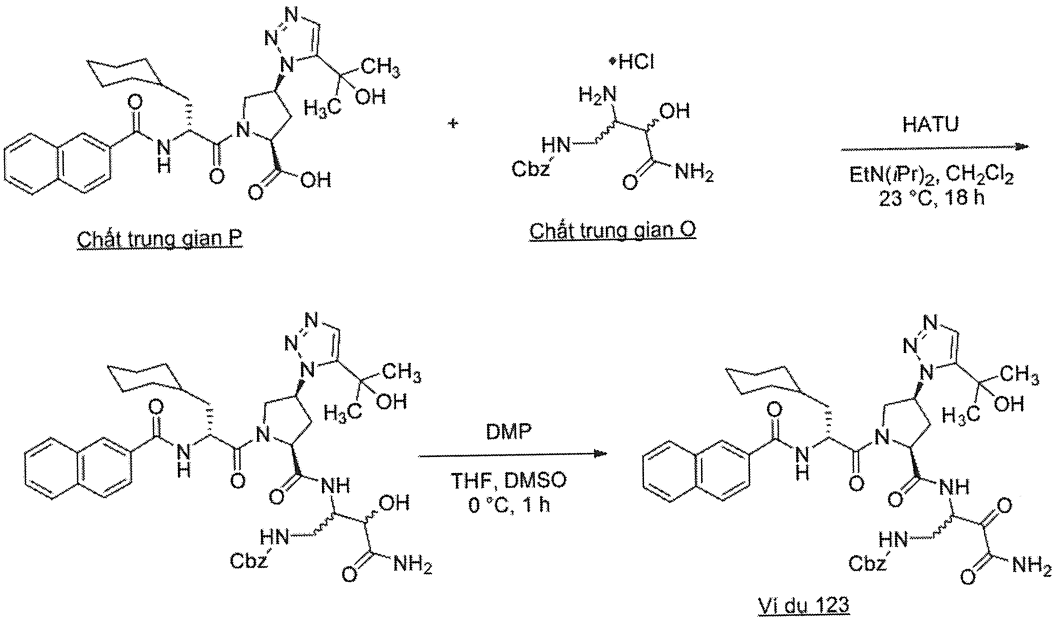
Bước 1: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-(3-xyclohexylureido)phenyl)-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-aminophenyl)-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Ví dụ **121**, Bước 1, 10 mg, 0,014 mmol, 1,0 đương lượng), Et_3N (29 µL, 0,21 mmol, 15 đương lượng) và THF (2 mL) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp thanh khuấy từ. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và isocyanatoxyclohexan (30 mg, 0,24 mmol, 17 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước (5 mL) và được rót vào phễu tách 50 mL và được chiết bằng EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm tạo thành được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-(3-xyclohexylureido)phenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Bổ sung (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-(3-xyclohexylureido)phenyl)-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit (10 mg, 0,012 mmol, 1,0 đương lượng), THF (2 mL) và DMSO (0,4 mL) vào lọ mẫu 4 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá và Dess-Martin Periodinan (30 mg, 0,07 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, kiểm soát bằng LCMS. Sau 3 giờ ở 0 °C, phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 5 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (12 g, cột C18), rửa giải bằng 90:10 đến 20:80 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất mong muốn (3 mg). **MS (ESI+)** 862 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 123: Benzyl (2-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-amino-3,4-dioxobutyl)carbamat



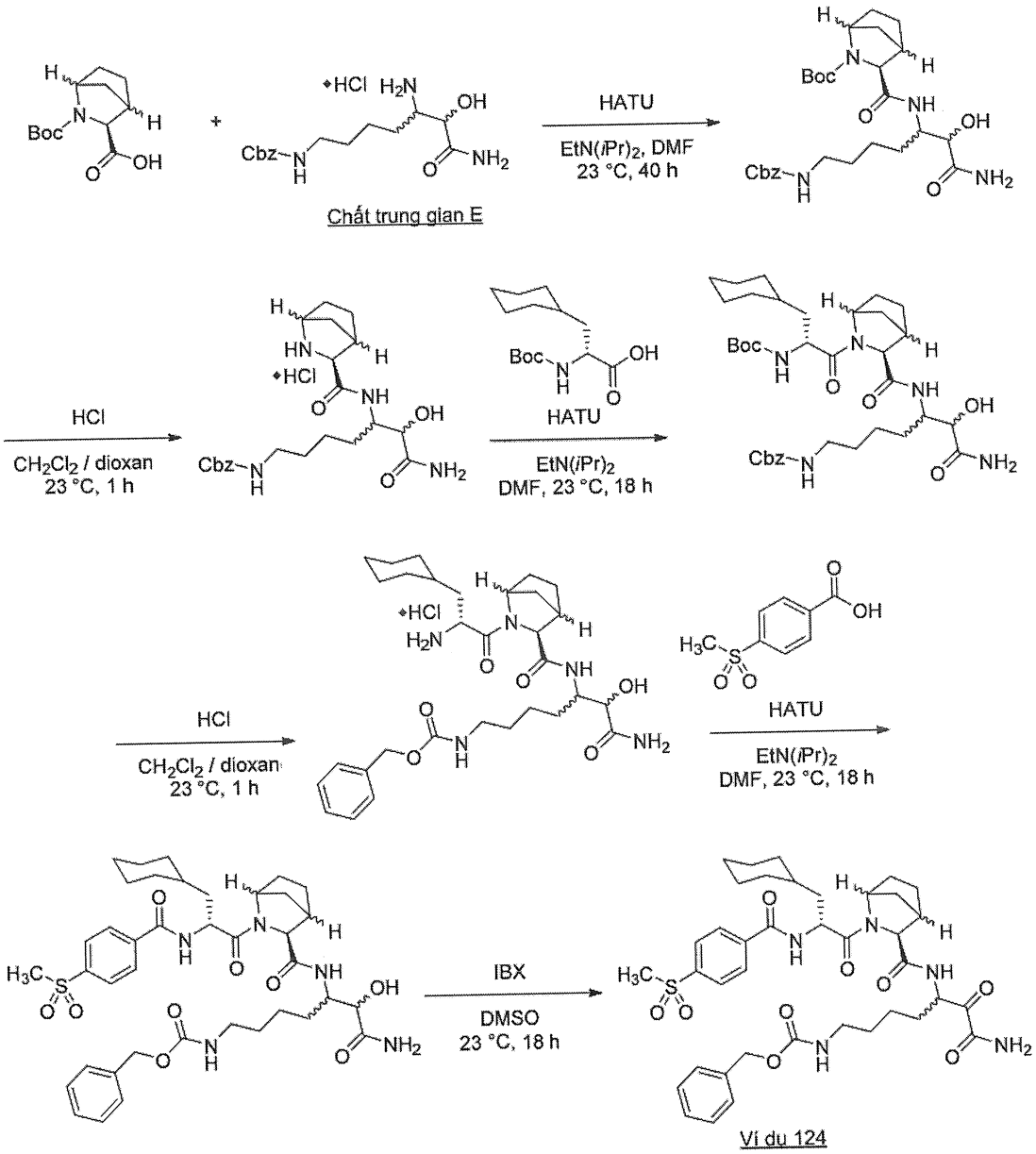
Bước 1: Điều chế benzyl (2-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-amino-3-hydroxy-4-oxobutyl)carbamat

Bổ sung axit (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxylic (Chất trung gian **P**, 85 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (75 mg, 0,20 mmol, 1,3 đương lượng), EtN(*i*Pr)$_2$ (157 µL, 0,90 mmol, 6 đương lượng) và CH_2Cl_2 (2 mL) vào lọ nhỏ 20 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được xử lý bằng benzyl (2,4-diamino-3-hydroxy-4-oxobutyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **O**, 100 mg, 0,33 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và tải trực tiếp lên silica gel (5 g). Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 70:30 CH_2Cl_2:*i*PrOH là gradien để thu được hợp chất mong muốn (10 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (2-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-amino-3,4-dioxobutyl)carbamat

Bổ sung benzyl (2-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-amino-3-hydroxy-4-oxobutyl)carbamat (5 mg, 0,006 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (2 mL) và DMSO (0,4 mL) được làm lạnh xuống 0°C trong bồn nước đá vào lọ nhỏ 4 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được xử lý bằng Dess-Martin Periodinan (16 mg, 0,036 mmol, 6 đương lượng) và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, ở giai đoạn này phân tích LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (2 mL) và được chiết bằng EtOAc (6 mL). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (12 g, cột C18), rửa giải bằng 90:10 đến 10:90 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 mg). **MS (ESI+)** 795 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 124: Benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (3S)-3-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat

Bổ sung axit (3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxylic (420 mg, 1,7 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (722 mg, 1,92 mmol, 1,1 đương lượng), EtN(*i*Pr)$_2$ (591 µL, 6,8 mmol, 4 đương lượng) và DMF (3 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong bồn nước đá trong 10 phút ở giai đoạn này benzyl (5,7-diamino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **E**, 661 mg, 1,92 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5

mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 100:0: đến 70:30 CH_2Cl_2:*i*PrOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (470 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua

Hỗn hợp bao gồm *tert*-butyl (3S)-3-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (470 mg, 0,88 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (3 mL) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: Điều chế benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

Bổ sung axit (*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoic (239 mg, 0,88 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (334 mg, 0,88 mmol, 1,0 đương lượng), DMF (2 mL) và EtN(*i*Pr)$_2$ (307 µL, 3,5 mmol, 4 đương lượng) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong bồn nước đá trong 10 phút ở giai đoạn này benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (380 mg, 0,88 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0:0 đến 70:15:15 Hexan:CH_2Cl_2:*i*PrOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (380 mg).

Bước 4: Điều chế benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua

Hỗn hợp bao gồm benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclohexylpropanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (3 mL) được bổ sung HCl 4M trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5: Điều chế benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

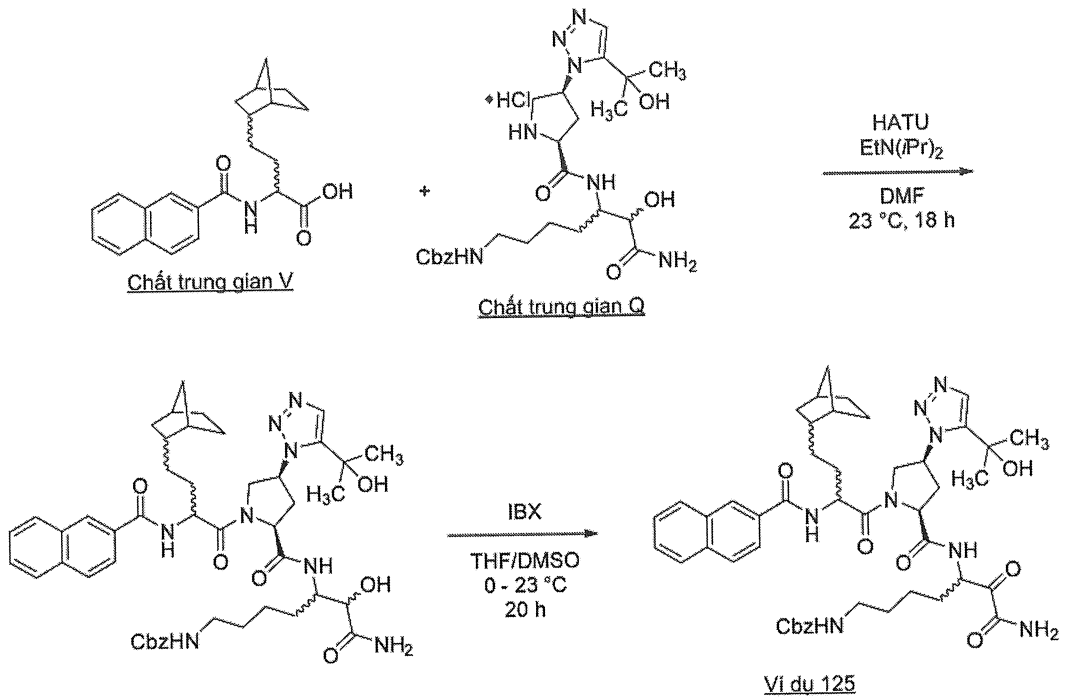
Bổ sung axit 4-(metansulfonyl)benzoic (46 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (89 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng), EtN(*i*Pr)$_2$ (161 µL, 0,92 mmol, 4 đương lượng) và DMF (2 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút ở giai đoạn này dung dịch chứa benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-2-amino-3-xyclohexylpropanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (140 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0:0 đến 70:15:15 Hexan:CH_2Cl_2:*i*PrOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90 mg).

Bước 6: Điều chế benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl) benzamido)propanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (45 mg, 0,059 mmol, 1,0 đương lượng) và DMSO (2 mL) vào lọ mẫu 20mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Dung dịch được xử lý bằng 45% trọng lượng IBX (73 mg, 0,117 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước

$Na_2S_2O_8$ 10% (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 20 mL) sử dụng phễu tách. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (12 g), rửa giải bằng 100:0 đến 40:40:20 CH_2Cl_2:*i*PrOH:Hexan là gradien. Hợp chất còn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (16 g, cột C18), rửa giải bằng 100:0:0 đến 20:40:40 H_2O:MeCN:MeOH + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg). **MS (ESI+)** 766 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 125: Benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat



Bước 1: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

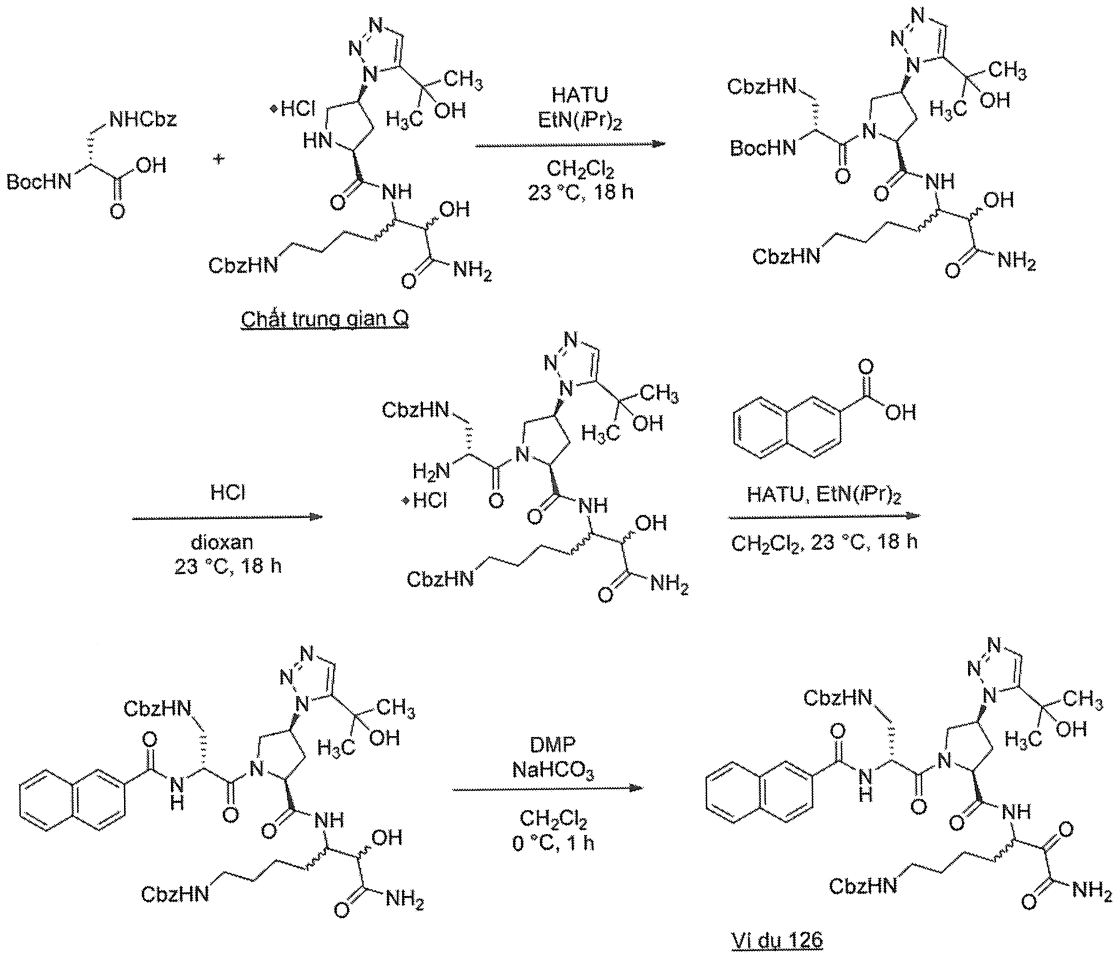
Bổ sung axit 2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoic (Chất trung gian **V**, 150 mg, 0,43 mmol, 1,0 đương lượng), benzyl (7-amino-6-hydroxy-5-((2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **Q**, 243 mg, 0,43 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (195 mg, 0,51 mmol, 1,2 đương lượng) và DMF (2 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 25 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường

N_2. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (300 µL, 1,71 mmol, 4 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên silica gel (5 g) và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (40 g), rửa giải bằng 100:0 đến 85:15 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (22 mg, 0,025 mmol, 1,0 đương lượng), THF (200 µL) và DMSO (200 µL) vào bình thót cổ đáy tròn 10 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 45% trọng lượng IBX (31 mg, 0,05 mmol, 2 đương lượng) và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó phần nữa của IBX (47 mg, 0,075 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó phần nữa của IBX (78 mg, 0,125 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Phần cuối cùng của IBX (78 mg, 0,125 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tải lên cột C18 và được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (15 g, cột C18), rửa giải bằng 60:40 đến 10:90 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp bao gồm chất đồng phân không đối quang (17 mg). **MS (ESI+)** 863 $(M+1)^{\oplus}$

Ví dụ 126: Benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat



Bước 1: Điều chế benzyl *tert*-butyl ((2*R*)-3-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-oxopropan-1,2-diyl)dicarbamat

Bổ sung axit (*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)propanoic (135 mg, 0,4 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (182 mg, 0,48 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (3 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi được xử lý bằng benzyl (7-amino-6-hydroxy-5-((2*S*,4*S*)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-oxoheptyl)carbamat hydroclorua (Chất trung gian **Q**, 227 mg, 0,4 mmol, 1,0 đương lượng), DMSO (500 µL) và EtN(*i*Pr)$_2$ (280 µL, 1,6 mmol, 4 đương

lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (24 g), rửa giải bằng 100:0 đến 80:20 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (340 mg).

Bước 2: Điều chế benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

Dung dịch chứa benzyl *tert*-butyl ((2*R*)-3-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(((benzyloxy) carbonyl)amino)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-oxopropan-1,2-diyl)dicarbamat (340 mg, 0,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (250 μL, 1,0 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ qua đêm. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không trước khi được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

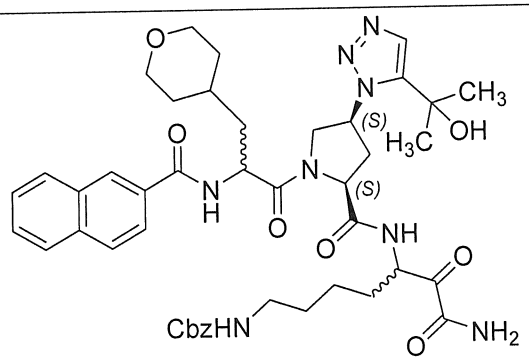
Bước 3: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat

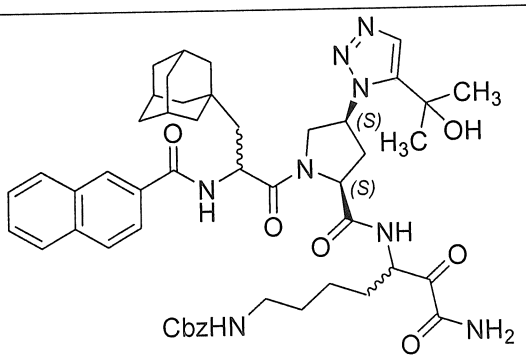
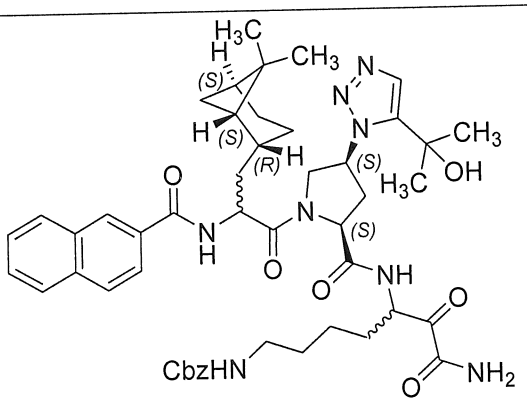
Bổ sung benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-(((benzyloxy)carbonyl) amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (280 mg, 0,36 mmol, 1,0 đương lượng), axit 2-naphthoic (62 mg, 0,36 mmol, 1,0 đương lượng) HATU (163 mg, 0,43 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (5 mL) vào bình thót cổ đáy tròn loại 100mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtN(*i*Pr)$_2$ (252 μL, 1,44 mmol, 4 đương lượng) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (29 g), rửa giải bằng 100:0 đến 90:10 CH_2Cl_2:MeOH là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (480 mg).

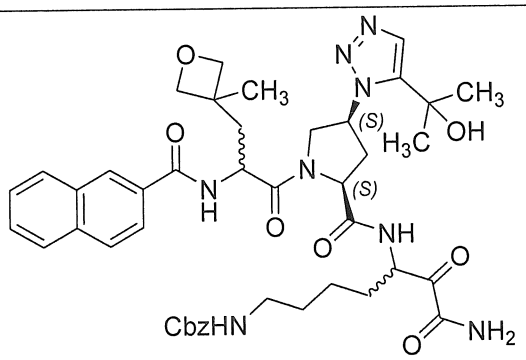
Bước 4: Điều chế benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-(((benzyloxy) carbonyl)amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat

Bổ sung benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-(((benzyloxy)carbonyl) amino)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6-hydroxy-7-oxoheptyl)carbamat (360 mg, 0,36 mmol, 1,0 đương lượng), $NaHCO_3$ (61 mg, 0,72 mmol, 2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (1,2 mL) vào lọ mẫu 4 mL có lắp thanh khuấy từ và trong môi trường N_2. Huyền phù được làm lạnh xuống 0°C, Dess-Martin Periodinan (182 mg, 0,43 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_8$ 10% (5 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) sử dụng hộp tách pha. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (30 g, C18 column), rửa giải bằng 100:0 đến 30:70 H_2O:MeCN + 0,1% HCO_2H là gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg). **MS (ESI+)** 904 $(M+1)^{\oplus}$

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách tương tự như trong ví dụ **126**, trong đó axit (*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)propanoic trong Bước 1 được thay bằng: axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanoic (Chất trung gian **R**, Ví dụ **127**); axit 3-(adamantan-1-yl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoic (Chất trung gian **S**, Ví dụ **128**); axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylbixyclo [3,1,1]heptan-2-yl)propanoic (Chất trung gian **T**, Ví dụ **129**); axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(3-metyloxetan-3-yl)propanoic (Chất trung gian **U**, Ví dụ **130**).

Ví dụ	Cấu trúc	MW	MS (ESI+)
127		838,40	839 $(M+1)^{\oplus}$

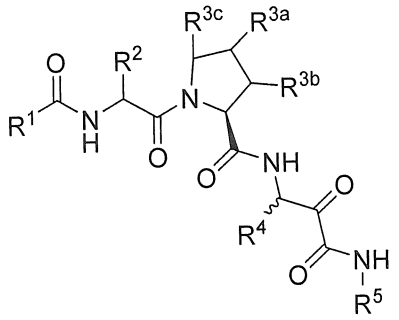
	benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat		
128	 benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat	888,45	889 $(M+1)^{\oplus}$
129	 benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat	876,45	877 $(M+1)^{\oplus}$

130	 benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-(3-metyloxetan-3-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat	824,39	825 $(M+1)^{\oplus}$

Trong khi các phương án được ưu tiên theo sáng chế được minh họa và mô tả trong bản mô tả này, sẽ là rõ ràng đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng những phương án này chỉ được đưa ra nhằm mục đích minh họa. Các biến thể, thay đổi, thay thế được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà không nằm ngoài phạm vi sáng chế. Cần phải hiểu rằng các cải biến khác nhau đối với các phương án theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng khi thực hiện sáng chế. Được dự định rằng bộ yêu cầu bảo hộ sau đây xác định phạm vi của sáng chế và các phương pháp và cấu trúc thuộc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ và tương đương cũng được bao gồm theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối của nó trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $–C_{1-6}$alkyl,

(iv) $–C_{2-6}$alkenyl,

(v) $–C_{2-6}$alkynyl,

(vi) $–C(O)R^8$,

(vii) $–CO_2R^8$,

(viii) $–CONR^5R^6$,

(ix) –OH,

(x) $–O-C_{1-6}$alkyl,

(xi) –SH,

(xii) $–S(O)_p-C_{1-6}$alkyl,

(xiii) $–S(O)_2NR^5R^6$,

(xiv) $–NO_2$,

(xv) $–NR^5R^6$,

(xvi) $-NHC(O)R^8$,

(xvii) $-NHC(O)OR^8$,

(xviii) $-NHC(O)NR^5R^6$, và

(xix) $-NHSO_2C_{1-6}$alkyl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (iii), (x), (xii) và (xix) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, –haloC_{1-4}alkyl, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5R^6$, –OH, –O-C_{1-4}alkyl, –SH và –S-C_{1-4}alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{3-8}alkyl,

(b) –C_{0-6}alkyl-R^7, và

(c) $-(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –C_{1-4}alkyl,

(iii) –haloC_{1-4}alkyl,

(iv) –OH,

(v) –O-C_{1-4}alkyl,

(vi) –SH, và

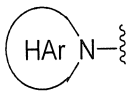
(vii) –S-C_{1-4}alkyl;

R^{3b} và R^{3c} cùng là $-(CH_2)_{2-3}-$, và R^{3a} là H; hoặc

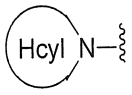
mỗi R^{3b} và R^{3c} là H, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) –aryl,

(c) 

, và

(d) 

,

trong đó HAr là heteroaryl và Hcyl là dị vòng, trong đó mỗi trong số aryl của lựa chọn (b), HAr và Hcyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) $-CR^{10}R^{11}R^{12}$,

(iv) $-(CH_2)_{0-3}-NHSO_2-C_{1-4}$alkyl, và

(v) $-(CH_2)_{0-3}-SO_2-C_{1-4}$alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-C_{1-6}$alkyl,

(b) –haloC_{1-6}alkyl,

(c) $-C_{2-6}$alkenyl,

(d) $-C_{2-6}$alkynyl,

(e) $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,

(f) $-C_{1-6}$alkyl-aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng nitro hoặc $-N(R^{13})(R^{13})$,

(g) $-C_{1-6}$alkyl-R^9, và

(h) –haloC_{1-6}alkyl-R^9;

mỗi R^5 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) $-C_{1-6}$alkyl,

(c) $-C_{0-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(d) $-C_{0-6}$alkyl-heterocyclyl,

(e) $-C_{0-6}$alkyl-heteroaryl, và

(f) $-C_{0-6}$alkyl-aryl,

trong đó nhóm alkyl của lựa chọn (b) – (f) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –C(O)C_{1-4}alkyl,

(iii) –C(O)OC_{1-4}alkyl,

(iv) –OH,

(v) –OC_{1-4}alkyl,

(vi) –SH,

(vii) –SC_{1-4}alkyl,

(viii) –NH_2,

(ix) –NH(C_{1-4}alkyl), và

(x) –N(C_{1-4}alkyl)(C_{1-4}alkyl); hoặc

R^5, R^6 và nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng đôi có từ 6 đến 11 cạnh tùy ý có gốc nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ –O-, -$S(O)_p$-, và -NR^{13}-, và trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –haloC_{1-4}alkyl, –OH, –O-C_{1-4}alkyl, –SH và –S-C_{1-4}alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{3-10}xycloalkyl, và

(b) –C_{4-10}heterocyclyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –C_{1-4}alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) –O-C_{1-4}alkyl,

(v) –SH, và

(vi) –S-C_{1-4}alkyl;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{1-6}alkyl,

(b) –C_{0-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(c) –C_{0-6}alkyl-heterocyclyl,

(d) –C_{0-6}alkyl-heteroaryl, và

(e) –C_{0-6}alkyl-aryl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (a) – (e) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) –OC_{1-4}alkyl,

(iv) –SH, và

(v) –SC_{1-4}alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –NH_2,

(b) –NH-C_{1-4}alkyl,

(c) –N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(d) –NH-C(=O)-NH_2,

(e) –NH-C(=O)-NH-C_{1-4}alkyl,

(f) –NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(g) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkenyl,

(h) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl,

(i) –NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl,

(j) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(k) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(l) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(m) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

(n) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl,

(o) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl,

(p) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl,

(q) –NH-C(=O)-C_{1-4}alkyl,

(r) –NH-C(=O)-C_{3-6}xycloalkyl,

(s) –NH-C(=O)-aryl,

(t) –NH-C(=O)-heterocycle,

(u) –NH-C(=O)-heteroaryl, và

(v) –NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (b) đến (v) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $-C_{1-4}$alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) $-O-C_{1-4}$alkyl,

(v) –SH,

(vi) $-S-C_{1-4}$alkyl;

(vii) $-NO_2$, và

(viii) –CN;

R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, –OH và $-C_{1-6}$ alkyl; hoặc

R^{10}, R^{11} và nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành C_{3-12}xycloalkyl hoặc nhóm heterocyclyl;

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) $-C_{1-4}$alkyl,

(c) $-C(O)-C_{1-4}$alkyl,

(d) $-C(O)NH_2$,

(e) $-C(O)-NH(C_{1-4}$alkyl),

(f) $-C(O)-NH(C_{3-6}$xycloalkyl),

(g) $-C(O)-N(C_{1-4}$alkyl$)_2$,

(h) $-C(O)O-C_{1-4}$alkyl, và

(i) $-C(O)O-C_{1-4}$alkylaryl;

p là 0, 1 hoặc 2,

2. Hợp chất theo điểm 1 trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $–C(O)R^8$,

(iv) $–CONR^5R^6$,

(v) –OH,

(vi) $–O-C_{1-6}alkyl$,

(vii) $–S(O)_p-C_{1-6}alkyl$,

(viii) $–S(O)_2NR^5R^6$,

(ix) $–NHC(O)R^8$,

(x) $–NHC(O)OR^8$,

(xi) $–NHSO_2C_{1-6}alkyl$,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (iii), (x), (xii) và (xix) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $–haloC_{1-4}alkyl$, $–COR^8$, $-CO_2R^8$, $–CONR^5R^6$, $–NR^5R^6$, –OH, $–O-C_{1-4}alkyl$, –SH và $–S-C_{1-4}alkyl$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 trong đó:

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $–C_{1-6}alkyl-R^7$, và

(b) $–(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$,

trong đó nhóm alkyl của lựa chọn (a) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) $–C_{1-4}alkyl$,

(iii) $–haloC_{1-4}alkyl$,

(iv) –OH,

(v) $–O-C_{1-4}alkyl$,

(vi) –SH, và

(vii) $–S-C_{1-4}alkyl$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 trong đó:

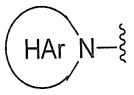
R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-(CH_2)_{1-6}-R^7$, và

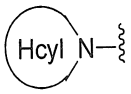
(b) $-(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

mỗi R^{3b} và R^{3c} là H, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) 

, và

(b) 

,

trong đó HAr là heteroaryl và Hcyl là dị vòng, trong đó mỗi trong số HAr và Hcyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) $-CR^{10}R^{11}R^{12}$,

(iv) $-(CH_2)_{0-3}-NHSO_2-C_{1-4}$alkyl, và

(v) $-(CH_2)_{0-3}-SO_2-C_{1-4}$alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) $-C_{1-6}$alkyl,

(b) $-C_{2-6}$alkenyl,

(c) $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,

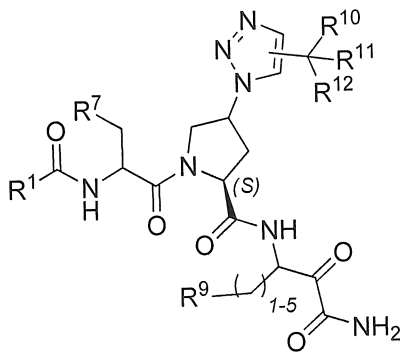
(d) $-C_{1-6}$alkyl-aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng nitro hoặc $-N(R^{13})(R^{13})$, và

(e) $-C_{1-6}$alkyl-R^9.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

R^4 là $-C_{1-6}$alkyl-R^9.

8. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối của nó; trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) $–C_{1-6}$alkyl,

(iv) $–C_{2-6}$alkenyl,

(v) $–C_{2-6}$alkynyl,

(vi) $–C(O)R^8$,

(vii) $–CO_2R^8$,

(viii) $–CONR^5R^6$,

(ix) –OH,

(x) $–O-C_{1-6}$alkyl,

(xi) –SH,

(xii) $–S(O)_p-C_{1-6}$alkyl,

(xiii) $–S(O)_2NR^5R^6$,

(xiv) $–NO_2$,

(xv) $–NR^5R^6$,

(xvi) $–NHC(O)R^8$,

(xvi) $-NHC(O)R^8$,

(xvii) $-NHC(O)OR^8$,

(xviii) $-NHC(O)NR^5R^6$, và

(xix) $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (iii), (x), (xii) và (xix) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $-haloC_{1-4}alkyl$, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5R^6$, –OH, $-O-C_{1-4}alkyl$, –SH và $-S-C_{1-4}alkyl$;

mỗi R^5 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) $-C_{1-6}alkyl$,

(c) $-C_{0-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl$,

(d) $-C_{0-6}alkyl$-heterocyclyl,

(e) $-C_{0-6}alkyl$-heteroaryl, và

(f) $-C_{0-6}alkyl$-aryl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (b) – (f) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) $-C(O)C_{1-4}alkyl$,

(iii) $-C(O)OC_{1-4}alkyl$,

(iv) –OH,

(v) $-OC_{1-4}alkyl$,

(vi) –SH,

(vii) $-SC_{1-4}alkyl$,

(viii) $-NH_2$,

(ix) $-NH(C_{1-4}alkyl)$, và

(x) $-N(C_{1-4}alkyl)(C_{1-4}alkyl)$; hoặc

R^5, R^6 và nguyên tử nitơ mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng đôi có từ 6 đến 11 cạnh tùy ý có gốc nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ –O-, $-S(O)_p-$, và $-NR^{13}-$, và trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ halogen, $-haloC_{1-4}alkyl$, –OH, $-O-C_{1-4}alkyl$, –SH và $-S-C_{1-4}alkyl$;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{3-10}xycloalkyl, và

(b) –heterocyclyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –C_{1-4}alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) –O-C_{1-4}alkyl,

(v) –SH, và

(vi) –S-C_{1-4}alkyl;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –C_{1-6}alkyl,

(b) –C_{0-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl,

(c) –C_{0-6}alkyl-heterocyclyl,

(d) –C_{0-6}alkyl-heteroaryl, và

(e) –C_{0-6}alkyl-aryl,

trong đó nhóm alkyl của lựa chọn (a) – (e) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(i) –halogen,

(ii) –OH,

(iii) –OC_{1-4}alkyl,

(iv) –SH, và

(v) –SC_{1-4}alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –NH_2,

(b) –NH-C_{1-4}alkyl,

(c) –N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(d) –NH-C(=O)-NH_2,

(e) –NH-C(=O)-NH-C_{1-4}alkyl,

(f) –NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(g) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkenyl,

(h) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl,

(i) –NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl,

(j) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(k) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(l) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(m) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

(n) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl,

(o) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl,

(p) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl,

(q) –NH-C(=O)-C_{1-4}alkyl,

(r) –NH-C(=O)-C_{3-6}xycloalkyl,

(s) –NH-C(=O)-aryl,

(t) –NH-C(=O)-heterocycle,

(u) –NH-C(=O)-heteroaryl, và

(v) –NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (b) đến (v) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –C_{1-4}alkyl,

(ii) –halogen,

(iii) –OH,

(iv) –O-C_{1-4}alkyl,

(v) –SH,

(vi) –S-C_{1-4}alkyl;

(vii) –NO_2, và

(viii) –CN;

R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, –OH và –C_{1-6} alkyl; hoặc

R^{10}, R^{11} và nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành C_{3-12}xycloalkyl hoặc nhóm heterocyclyl;

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –H,

(b) –C_{1-4}alkyl,

(c) –C(O)-C_{1-4}alkyl,

(d) –C(O)NH_2,

(e) –C(O)-NH(C_{1-4}alkyl),

(f) –C(O)-NH(C_{3-6}xycloalkyl),

(g) –C(O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(h) –C(O)O-C_{1-4}alkyl, và

(i) –C(O)O-C_{1-4}alkylaryl; và

p là 0, 1 hoặc 2,

9. Hợp chất theo điểm 8 trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl, và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) –halogen,

(ii) –CN,

(iii) –C(O)R^8,

(iv) –CONR^5R^6,

(v) –OH,

(vi) –O-C_{1-6}alkyl,

(vii) –S(O)$_p$-C_{1-6}alkyl,

(viii) –S(O)$_2NR^5R^6$,

(ix) –NHC(O)R^8,

(x) –NHC(O)OR^8, và

(xi) –NHSO_2C_{1-6}alkyl,

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (vi), (vii), và (xi) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, –haloC_{1-4}alkyl, –COR^8, –CO_2R^8, -$CONR^5R^6$, –NR^5R^6, –OH, –O-C_{1-4}alkyl, –SH và –S-C_{1-4}alkyl;

R^7 là –C_{3-10}xycloalkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(m) –NH-C(=O)-NH-C_{1-4}alkyl,

(n) –NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(o) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkenyl,

(p) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl,

(q) –NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl,

(r) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(s) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(t) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(u) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

(v) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl,

(w) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl, và

(x) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) đến (l) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(vii) –C_{1-4}alkyl,

(viii) –halogen,

(ix) –OH,

(x) –O-C_{1-4}alkyl,

(xi) –SH, và

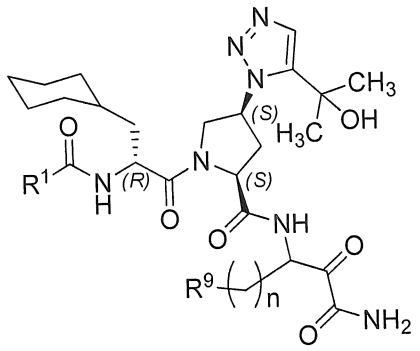
(xii) –S-C_{1-4}alkyl;

mỗi R^{10} và R^{11} là–C_{1-4}alkyl, hoặc

R^{10}, R^{11} và nguyên tử cacbon mà chúng liên kết cùng với nhau tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và

R^{12} là –OH.

10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối dược dụng, solvat, solvat của muối của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) –aryl, và

(b) –heteroaryl;

trong đó mỗi aryl và heteroaryl của lựa chọn (a) và (b) là tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(xiii) –halogen,

(xiv) –CN,

(xv) $–C(O)R^8$,

(xvi) $–CONR^5R^6$,

(xvii) –OH,

(xviii) $–O-C_{1-6}alkyl$,

(xix) $–S(O)_p-C_{1-6}alkyl$,

(xx) $–S(O)_2NR^5R^6$,

(xxi) $–NHC(O)R^8$,

(xxii) $–NHC(O)OR^8$,

(xxiii) $–NHSO_2C_{1-6}alkyl$, và

(xxiv) $C_{1-4}alkyl$;

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (vi), (vii), và (xi) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $–haloC_{1-4}alkyl$, $–COR^8$, $–CO_2R^8$, $-CONR^5R^6$, $–NR^5R^6$, –OH, $–O-C_{1-4}alkyl$, –SH và $–S-C_{1-4}alkyl$;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm:

(y) –NH-C(=O)-NH-C_{1-4}alkyl,

(z) –NH-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$,

(aa) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkenyl,

(bb) –NH-C(=O)-NH-C_{3-5}alkynyl,

(cc) –NH-C(=O)-NH-C_{3-6}xycloalkyl,

(dd) –NH-C(=O)-NH-aryl,

(ee) –NH-C(=O)-NH-heterocycle,

(ff) –NH-C(=O)-NH-heteroaryl,

(gg) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{1-4}alkyl,

(hh) –NH-C(=O)-NH-SO_2-C_{3-6}xycloalkyl,

(ii) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl, và

(jj) –NH-C(=O)-O-C_{1-4}alkylaryl,

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) đến (l) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(xiii) –C_{1-4}alkyl,

(xiv) –halogen,

(xv) –OH,

(xvi) –O-C_{1-4}alkyl,

(xvii) –SH, và

(xviii) –S-C_{1-4}alkyl; và

n là 1 đến 5,

11. Hợp chất theo điểm 10 trong đó n là 4.

12. Hợp chất theo điểm 10 hoặc điểm 11 trong đó:

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(ix) –halogen,

(x) –CN,

(xi) –C(O)R^8,

(xii) –CONR^{5}R^6,

(xiii) –OH,

(xiv) –O-C_{1-6}alkyl,

(xv) $-S(O)_p-C_{1-6}alkyl$, và

(xvi) $-S(O)_2NR^5R^6$;

trong đó mỗi nhóm alkyl của lựa chọn (vi) và (vii) tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ –halogen, $-haloC_{1-4}alkyl$, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONH_2$, –OH, và $-O-C_{1-4}alkyl$.

13. Hợp chất theo điểm 10 hoặc điểm 11 trong đó R^1 là naphtyl.

14. Hợp chất theo điểm 10 hoặc điểm 11 trong đó R1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(c) vòng heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N bổ sung; và

(d) vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ có 8, 9, hoặc 10 cạnh có nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N bổ sung;

trong đó mỗi trong số các lựa chọn (a) và (b) tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ: OH và $C_{1-4}alkyl$.

15. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

metyl (3-((*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-metyl-2-oxopentanoyl)glyxinat;

(2*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-((2-metoxyetyl)amino)-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-phenylpyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxopentan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-2-hydroxy-1-oxoheptan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-4-metyl-1,2-dioxohexan-3-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-xyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-isobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclohexylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-etylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(isoxazol-3-

yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyrimidin-5-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(1-oxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-3-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(pyridin-2-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(prop-2-yn-1-yl)ureido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(7-(3-allylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-

carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyanometyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclobutylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-((triflometyl)sulfonamido)heptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-(xyclopropylsulfonyl)ureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-1,2-dioxohex-5-en-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)isonicotinamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(7-(3-propargylureido)-1-amino-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-1,2-dioxo-7-(3-(prop-2-yn-1-yl)ureido)heptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,8-naphtyridin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinazolin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,6-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,8-naphtyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,7-naphtyridin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinoxalin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1,5-naphtyridin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indol-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1*H*-indazol-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(1-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoxazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(oxazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(oxazol-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(3-carbamoylbenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-carbamoylbenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(3-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-flobenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-flobenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(3-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-metoxybenzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-((metylperoxy)thio)benzamido)-propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(3-((metylperoxy)thio)benzamido)-propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((diflometyl)sulfonyl)benzamido)-propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((2-amino-2-oxoetyl)sulfonyl)benzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(isopropylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(nicotinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(picolinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isonicotinamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrimidine-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-1-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-5-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-2-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-3-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(isoquinolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(quinolin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-8-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-6-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-2-(4-xyanobenzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)quinolin-3-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((2-amino-2-oxoetyl)sulfonyl)benzamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-((diflometyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

N-((2*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)carbamoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-yl)-3-xyclohexyl-1-oxopropan-2-yl)-1*H*-indazol-7-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-*N*-(1-amino-7-(3-xyclopropylureido)-1,2-dioxoheptan-3-yl)-1-((R)-3-xyclohexyl-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzamido)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-nitrophenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(1-(4-axetamidophenyl)-4-amino-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-*N*-(4-amino-1-(4-(3-xyclohexylureido)phenyl)-3,4-dioxobutan-2-yl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamit;

benzyl (2-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-xyclohexylpropanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-4-amino-3,4-dioxobutyl)carbamat;

benzyl (7-amino-5-((3*S*)-2-((*R*)-3-xyclohexyl-2-(4-(metylsulfonyl)benzamido)propanoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-3-carboxamido)-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-4-((1*S*,4*R*)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)butanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naphtamido)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoyl)-

4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat; và

benzyl (5-((2*S*,4*S*)-1-(2-(2-naphtamido)-3-(3-metyloxetan-3-yl)propanoyl)-4-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-2-carboxamido)-7-amino-6,7-dioxoheptyl)carbamat;

hoặc muối dược dụng, solvat, muối của solvat của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất mang dược dụng.