(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) **1-0045317**

(51)[2020.01] **C07D 498/04**; A61K 31/4188; A61K 31/5365; A61P 35/00; C07D 231/24; C07D 413/06; A61K 31/415; A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2021-00315
(22) 19/07/2019
(86) PCT/US2019/042711 19/07/2019
(87) WO 2020/018975 23/01/2020
(30) 62/701,313 20/07/2018 US
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/08/2021 401A
(71) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) MCBRIDE, Christopher (US); TRZOSS, Lynnie Lin (US); BOLOOR, Amogh (US); SOKOLOVA, Nadezda (RU); PASTOR, Richard M. (US); STABEN, Steven Thomas (US); STIVALA, Craig (US); VOLGRAF, Matthew (US); BRONNER, Sarah M. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONIMIDAMIT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ HOẠT TÍNH INTERLEUKIN-1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-00315

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất sulfonimidamit và các hợp chất liên quan, để sử dụng trong điều trị rối loạn đáp ứng với sự điều biến của xytokin như là IL-1β và IL-18, sự điều biến của NLRP3, hoặc sự ức chế hoạt động của NLRP3 hoặc thành phần liên quan trong quá trình viêm. (I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất sulfonimidamit mới và các hợp chất liên quan và việc sử dụng chúng trong điều trị rối loạn phản ứng lại với sự điều biến của xytokin như là IL-1β và IL-18, sự điều biến của NLRP3, hoặc sự ức chế hoạt động của NLRP3 hoặc thành phần liên quan trong quá trình viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thể gây viêm protein 3 chứa miền pyrin (NLRP3) thuộc họ thụ thể giống NOD (NLR) là một thành phần của quá trình viêm, và hoạt động bất thường của nó là tác nhân gây bệnh trong các rối loạn di truyền như là hội chứng từng đợt liên quan đến cryopyrin (CAPS) và các bệnh phức tạp như đa xơ cứng, bệnh tiểu đường typ 2, bệnh Alzheimer và chứng xơ vữa động mạch.

NLRP3 là protein thụ thể nội bào giúp cảm nhận các tín hiệu viêm nhất định. Khi hoạt động, NLRP3 liên kết với protein giống đốm liên quan đến cơ chế gây chết tế bào theo chương trình chứa vùng tuyển mộ và hoạt hóa caspaza (ASC). Phức hợp NLRP3 - ASC sau đó trùng hợp để tạo ra khối kết tụ lớn gọi là đốm ASC. NLRP3-ASC đã trùng hợp quay trở lại tương tác với cystein proteaza caspaza-1 để tạo thành phức hợp được gọi là thể gây viêm. Điều này dẫn đến việc hoạt hóa caspaza-1, cái mà phân cắt các xytokin tiền viêm IL-1β và IL-18 thành các dạng hoạt hóa của chúng và làm trung gian cho một loại gây chết tế bào do viêm được gọi là pyroptosis. Đốm ASC cũng tuyển mộ và hoạt hóa caspaza-8, cái mà có thể xử lý tiền-IL-1β và tiền-IL-18 và gây ra chết tế bào theo chương trình.

Caspaza-1 phân cắt tiền-IL-1β và tiền-IL-18 thành các dạng hoạt hóa của chúng, cái mà được tiết ra từ tế bào. Caspaza-1 hoạt hóa cũng phân cắt gasdermin-D để gây ra chết tế bào do viêm. Thông qua việc điều khiển con đường gây chết tế bào do viêm của nó, caspaza-1 cũng làm trung gian cho việc giải phóng các phân tử alarmin như là IL-33 và khối protein nhóm 1 linh động cao (HMGB1). Caspaza-1 cũng phân cắt IL-1R2 nội bào dẫn đến sự biến tính của nó và cho phép giải phóng IL-1α. Trong tế bào người, caspaza-1 cũng điều khiển quá trình xử lý và tiết IL-37. Một số cơ chất caspaza-1 khác

như là thành phần của bộ khung tế bào và con đường thủy phân glucoza cũng góp phần gây viêm phụ thuộc caspaza-1.

Các đốm ASC phụ thuộc NLRP3 được giải phóng vào trong môi trường ngoại bào nơi chúng có thể hoạt hóa caspaza-1, gây ra quá trình xử lý các cơ chất caspaza-1 và lan truyền viêm.

Xytokin hoạt hóa xuất phát từ sự hoạt hóa thể gây viêm NLRP3 là những chất điều khiển viêm quan trọng và tương tác với các con đường xytokin khác để hình thành phản ứng miễn dịch với lây nhiễm và tổn thương. Ví dụ, tín hiệu Il-1β gây ra tiết xytokin tiền viêm IL-6 và TNF. IL-1β và IL-18 hiệp đồng với IL-23 để tạo ra việc sản xuất IL-17 nhờ tế bào Th17 CD4 và nhờ tế bào T γδ trong trường hợp không có sự bắt khớp của thụ thể tế bào T. IL-18 và IL-12 cũng hiệp đồng để tạo ra việc sản xuất IFN-γ từ tế bào T ghi nhớ và tế bào NK điều khiển phản ứng Th1.

Thụ thể nhận diện mô hình (PRR) nội bào cũng có thể tạo ra thể gây viêm. Chúng bao gồm thành viên khác của họ NLR khác như là NLRP1 và NLRC4, cũng như PRR không phải NLR như là cảm biến ADN sợi đôi (dsDNA) vắng mặt trong bệnh ác tính 2 (AIM2) và interferon, protein có thể tạo ra gamma 16 (IFI16). Quá trình xử lý Il-1β phụ thuộc NLRP3 cũng có thể được hoạt hóa bằng con đường không chính tắc, gián tiếp xuôi dòng của caspaza-11.

Bệnh CAPS di truyền, hội chứng Muckle-Wells (MWS), hội chứng tự viêm do lạnh có yếu tố gia đình và bệnh viêm đa cơ quan khởi phát ở trẻ sơ sinh bị gây ra bởi đột biến tăng chức năng ở NLRP3, do đó định rõ NLRP3 là thành phần có tính quyết định của quá trình viêm. NLRP3 cũng liên quan đến sự phát sinh bệnh của một số bệnh phức tạp, bao gồm, nhất là các bệnh chuyển hóa như là bệnh bệnh tiểu đường typ 2, chứng xơ vữa động mạch, bệnh béo phì và bệnh gút.

Vai trò của NLRP3 ở các bệnh về hệ thần kinh trung ương là rất rõ nét, và bệnh phổi cũng được biết đến là bị ảnh hưởng bởi NLRP3. Ngoài ra, NLRP3 có vai trò trong sự phát triển bệnh gan, bệnh thận, và lão hóa. Nhiều mối quan hệ trong số này đã được xác định bằng cách sử dụng chuột hoạt hóa NLRP3 cấu thành, nhưng cũng đã có những hiểu biết sâu sắc về việc hoạt hóa cụ thể NLRP3 trong các bệnh này. Trong bệnh tiểu đường typ 2, sự tích tụ của polypeptit amyloit ở tiểu đảo trong tuyến tụy hoạt hóa tín hiệu NLRP3 và IL-1β, dẫn đến viêm và chết tế bào.

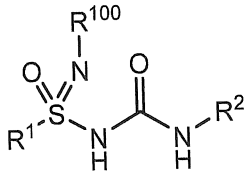
Cần phải tạo ra hợp chất và dược phẩm có đặc tính dược lý học và/hoặc sinh lý

học và/hoặc hóa lý học và/hoặc những đặc tính giúp mang lại sự thay thế hữu dụng cho hợp chất và dược phẩm đã biết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

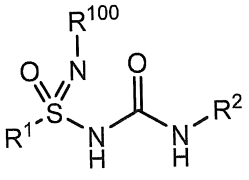
Sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm rất có ích đối với việc ức chế thể gây viêm như là thể gây viêm NLRP3. Hợp chất và dược phẩm cũng có ích trong việc điều biến các interleukin. Hợp chất được mô tả có trọng lượng phân tử, các đặc tính lý hóa mong muốn, và ưa mỡ, đây là những đặc tính giúp thu được hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ không tính trước được.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I),


(I)

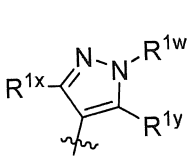
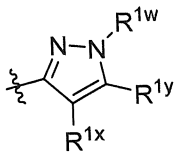
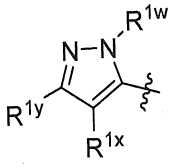
và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, trong đó các nhóm thế như đã mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ,* như đã được mô tả đối với công thức (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), và (I-6)).

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I),


(I)

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

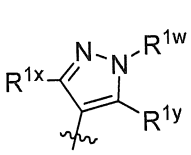
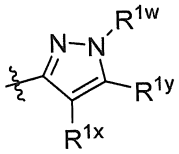
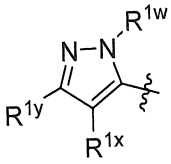
R^1 là (i) hoặc (ii):

(i): R^1 là pyrazol một vòng có công thức  ,  hoặc  ,

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-

C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$, $-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

(ii): R^1 pyrazol dung hợp có công thức  ,  hoặc  ,

trong đó (ii-a): R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng; và

R^{1x} là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –

$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

hoặc (ii-b): R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng; và

R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$, $-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $-NO_2$, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-P(O)R^{3b}R^{4b}$, $-S(O)_2R^{3b}$,$-S(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, $-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$,

C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và $-NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng;

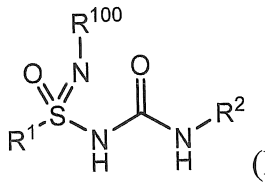
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{21a}$, $-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{21a}, và R^{22a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{21b}, và R^{22b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-

C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

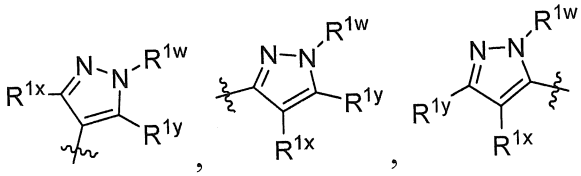
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-1),



(I-1)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, –NO_2, –OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, -$C(O)R^{5b}$, -$S(O)_2R^{5b}$, -$S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -

$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9bs}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và $-NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

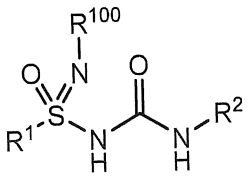
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl,

heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{21a}, -$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$, -$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -$O(C_1$-C_6alkyl), -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

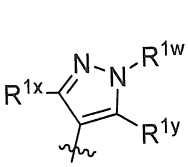
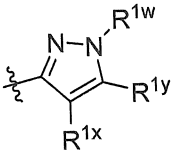
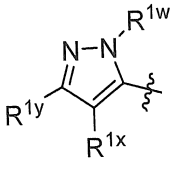
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-2),

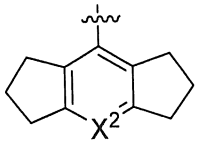
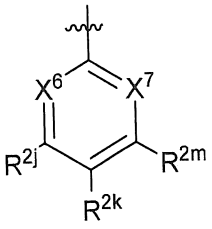
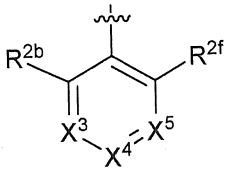


(I-2)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $–NO_2$, $–OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-P(O)R^{3b}R^{4b}$, $-S(O)_2R^{3b}$,$-S(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}R^{4a}$, $–NR^{3a}C(O)R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, $–NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, $-NR^{2g}R^{2h}$,  ,  , và  ; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$, $-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl,heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$,$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc

nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,–OR^{15a}, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, -$C(O)NR^{15a}R^{16a}$, -$C(O)OR^{15a}$; –$NR^{15a}R^{16a}$, –$NR^{15a}C(O)R^{16a}$, -$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, -$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc –$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -$C(O)R^{15b}$, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$,-$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7

cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

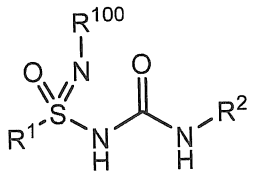
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{21a}, -$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$, -$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, -$(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{15b}, R^{17b}, R^{18b} R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

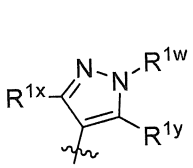
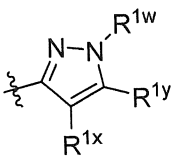
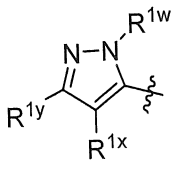
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-3),

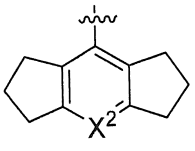
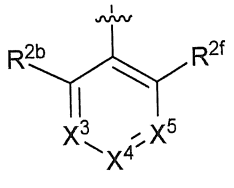


(I-3)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -Cl, -CN, $-NO_2$, $-OR^{3a}$,-C(O)R^{3b}, -S(O)$_2R^{3b}$, -S(O)R^{3b}, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-C(O)R^{3b}, -P(O)$R^{3b}R^{4b}$, -S(O)$_2R^{3b}$,-S(O)R^{3b}, -$NR^{3a}R^{4a}$, $-NR^{3a}$C(O)R^{4a}, -NR^{3a}C(O)OR^{4a}, -NR^{3a}C(O)NR^{4a}, $-NR^{3a}$S(O)$_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  ,

R^2 là  hoặc  ;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$, $-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, $-NO_2$,$-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, -

$C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

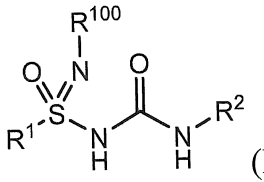
hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a} và R^{20a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm

thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{15b}, R^{17b}, và R^{18b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-4),

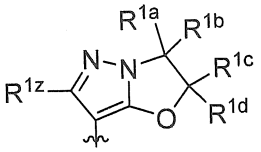
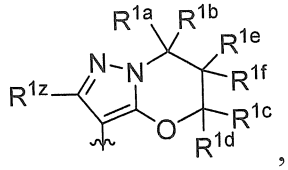
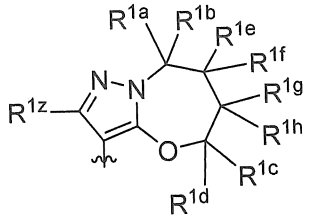


(I-4)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, –NO_2, –OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $–NR^{13a}R^{14a}$, $–NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, -

$NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và $-NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

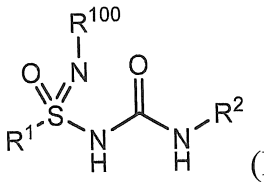
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{21a}$, $-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-

C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-5),

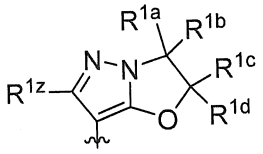


(I-5)

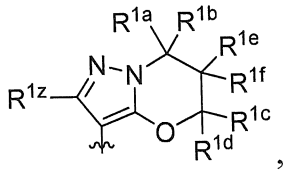
và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, trong đó:

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, –NO_2, –OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

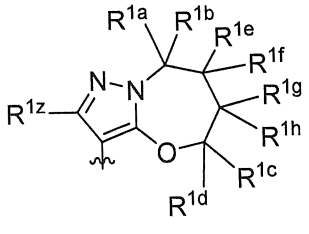
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



,

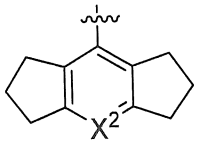
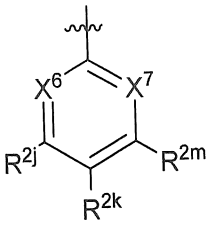
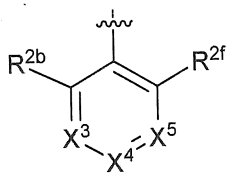


, và



;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ

3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, $-NR^{2g}R^{2h}$,  ,  , và  ; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$,

$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $–NR^{13a}R^{14a}$, $–NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $–NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$–OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $–NR^{15a}R^{16a}$, $–NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $–NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{17a}$, $–OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $–NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một

hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

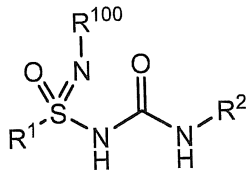
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_6aryl, hoặc heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 cạnh được gắn vào nitơ tại cacbon trên heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 cạnh, và trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, Heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_6aryl, hoặc heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế

hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{21a},-$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$,-$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15b}, R^{17b}, R^{18b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-6),



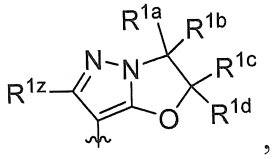
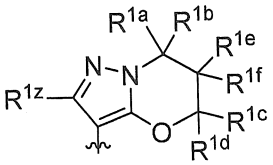
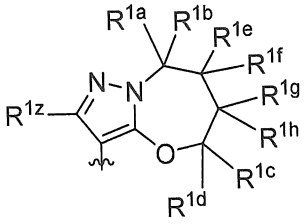
(I-6)

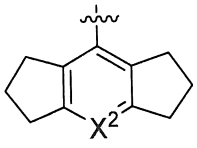
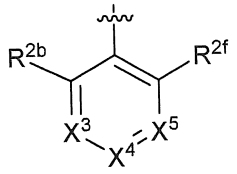
và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, trong đó:

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, –NO_2, –OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6

cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-P(O)R^{3b}R^{4b}$, $-S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}R^{4a}$, $–NR^{3a}C(O)R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, $–NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm


,

, và

;

R^2 là

hoặc

;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$,

$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $–NR^{13a}R^{14a}$, $–NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $–NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$–OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $–NR^{15a}R^{16a}$, $–NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $–NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{17a}$, $–OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $–NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$,

$-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

R^{3a}, R^{4a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, và R^{18a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15b}, R^{17b}, và R^{18b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức (I), bất kỳ biến thể nào của nó được mô tả chi tiết trong bản mô tả này, một hoặc nhiều hợp chất từ số 1 đến 210 trong Bảng 1, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, và chất mang

dược dụng.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn bao gồm bước cung cấp một lượng hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức (I), bất kỳ biến thể nào của nó được mô tả chi tiết trong bản mô tả này, một hoặc nhiều hợp chất từ số 1 đến 210 trong Bảng 1, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, để nhờ đó điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn bao gồm bước cung cấp một lượng hiệu quả của một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), bất kỳ biến thể nào của nó đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, một hoặc nhiều hợp chất từ số 1 đến 210 trong Bảng 1, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), bất kỳ biến thể nào của nó đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, một hoặc nhiều hợp chất từ số 1 đến 210 trong Bảng 1, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế dùng để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), bất kỳ biến thể nào của nó đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, một hoặc nhiều hợp chất từ số 1 đến 210 trong Bảng 1, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn.

Theo một số phương án, rối loạn phản ứng lại với việc ức chế thể gây viêm.

Theo một số phương án, trong đó rối loạn phản ứng lại với việc ức chế hoạt động của thể gây viêm NLRP3.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ miễn dịch, gan, phổi, da, hệ tim mạch, hệ tiết niệu, ống tiêu hóa, hệ hô hấp, hệ nội tiết, hệ thần kinh trung ương, hoặc là bệnh ung thư hoặc bệnh ác tính khác, hoặc do tác nhân gây bệnh gây ra hoặc có liên quan đến tác nhân gây bệnh.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều biến hoạt tính của đích sinh học bao gồm bước cho đích sinh học phơi nhiễm với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), bất kỳ biến thể nào của nó đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, một hoặc nhiều hợp chất từ số 1 đến 210 trong Bảng 1, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều biến hoạt tính của đích sinh học bao gồm bước cho đích sinh học phơi nhiễm với một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế.

Đích sinh học có thể chọn từ nhóm bao gồm thể gây viêm NLRP3, IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 và tế bào Th17.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được dùng trong toàn bộ bản mô tả này, các thuật ngữ trừ khi được chỉ ra là khác, nên được hiểu theo nghĩa sau đây. Nếu một thuật ngữ không được định nghĩa, thì thuật ngữ này được hiểu theo nghĩa thông thường đã biết với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Cũng cần lưu ý rằng, nguyên tử cacbon bất kỳ cũng như nguyên tử khác loại bất kỳ có hóa trị không thỏa mãn trong bản mô tả, sơ đồ, ví dụ và bảng ở đây được đều được giả sử là có đủ lượng (các) nguyên tử hydro để thỏa mãn hóa trị.

Như được mô tả ở đây, hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được thế với một hoặc nhiều nhóm thế, như là các nhóm thế thường được minh họa ở đây, hoặc được minh họa bằng ví dụ bởi các nhóm, phân nhóm, và loại cụ thể trong sáng chế. Nói chung, thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ việc thay thế nguyên tử hydro trong cấu trúc đã cho bằng nhóm thế cụ thể. Tổ hợp các nhóm thế theo sáng chế thường là những nhóm thế điển hình giúp tạo ra các hợp chất khả thi về mặt hóa học và ổn định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bao gồm", "chứa", và "gồm có" được sử dụng theo nghĩa mở, không bị giới hạn của chúng.

Mạo từ số ít như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức

là, ít nhất là một) đối tượng ngữ pháp của mạo từ. Bằng cách lấy ví dụ, "nguyên tố" có thể có nghĩa là một nguyên tố hoặc nhiều hơn một nguyên tố.

Thuật ngữ "và/hoặc" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là "và" hoặc là "hoặc" trừ khi được chỉ ra khác.

Để mô tả ngắn gọn hơn, một vài biểu thức định lượng được cho ở đây không được bị hạn chế bởi từ "khoảng". Nó được hiểu rằng, cho dù từ "khoảng" có được sử dụng một cách rõ ràng hay không, mọi đại lượng đưa ra ở đây đều có nghĩa là để cập đến giá trị đã cho thực tế, và nó cũng có nghĩa là đề cập đến con số gần bằng với giá trị đã cho cái mà được suy ra một cách hợp lý bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm các giá trị tương đương và con số gần đúng do điều kiện đo/thực nghiệm đối với các giá trị đã cho này. Khi hiệu suất được cho dưới dạng phần trăm, hiệu suất này dùng để chỉ khối lượng của thực thể mà hiệu suất được đưa ra đối với hàm lượng tối đa của cùng một thực thể mà có thể thu được dưới các điều kiện hệ số tỷ lượng cụ thể. Nồng độ được cho dưới dạng phần trăm dùng để chỉ tỷ số khối lượng, trừ khi được chỉ ra khác.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" có thể gồm cả động vật có vú và động vật không phải động vật có vú. Ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bất kỳ thành viên nào của lớp *động vật có vú*: con người, linh trưởng không phải con người chẳng hạn tinh tinh, khỉ, khỉ đầu chó, hoặc khỉ Rêzut, cũng như các loài khỉ và khỉ hình người khác; động vật trang trại như là gia súc, ngựa, cừu, dê, và lợn; thú nuôi như là thỏ, chó, và mèo; động vật làm thí nghiệm bao gồm loài gặm nhấm, như là chuột, chuột nhắt, chuột lang; và tương tự. Ví dụ về động vật không phải động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chim, cá và tương tự. "Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" có thể bao gồm cả con người và động vật. Theo một số phương án, bệnh nhân hoặc đối tượng là con người.

Thuật ngữ "chất ức chế" dùng để chỉ phân tử như là hợp chất, thuốc, enzym, hoặc hoocmon mà cản trở hoặc nếu không thì gây trở ngại cho hoạt tính sinh học cụ thể.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả" hoặc "lượng hiệu quả điều trị" khi được sử dụng liên quan đến một hoặc nhiều hợp chất hoặc dược phẩm dùng để chỉ hàm lượng của một hoặc nhiều hợp chất hoặc dược phẩm đủ để tạo ra kết quả sinh học mong muốn. Kết quả đó có thể là sự giảm bớt và/hoặc giảm nhẹ của tín hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân của rối loạn, hoặc bất kỳ thay đổi mong muốn khác của hệ thống sinh học. Ví dụ, "lượng

hiệu quả" để sử dụng trong điều trị có thể là lượng dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, như được mô tả ở đây cần có để làm thuyên giảm đáng kể rối loạn về phương diện lâm sàng. "Lượng hiệu quả" thích hợp trong bất kỳ trường hợp riêng biệt nào có thể xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sử dụng thử nghiệm hằng ngày. Do đó, khái niệm "lượng hiệu quả" thường dùng để chỉ lượng mà tại đó hoạt chất có hiệu quả điều trị. Trong trường hợp của sáng chế, hoạt chất có thể là chất ức chế thể gây viêm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ việc trì hoãn sự phát triển của rối loạn, ngăn ngừa sự phát triển của rối loạn; và/hoặc giảm độ nghiêm trọng của triệu chứng mà sẽ hoặc được cho rằng sẽ phát triển. Do đó, các thuật ngữ này bao gồm cải thiện các triệu chứng rối loạn hiện có; ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung; cải thiện hoặc ngăn ngừa nguyên nhân cơ bản của triệu chứng; ức chế rối loạn, ví dụ, ngăn chặn sự phát triển của rối loạn; giảm nhẹ rối loạn; làm cho rối loạn thoái trào; giảm bớt triệu chứng gây ra rối loạn; hoặc ngừng hoặc làm giảm bớt triệu chứng của rối loạn.

Thuật ngữ "dược dụng" hoặc "có thể chấp nhận về mặt dược lý" dùng để chỉ vật liệu không phải là vật liệu sinh học, hoặc nói cách khác, là vật liệu không mong muốn, được cung cấp cho cá thể nhưng gần như không gây ra bất kỳ tác động sinh học không mong muốn nào hoặc không tương tác theo cách có hại với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm có chứa nó.

Thuật ngữ "chất mang" như được sử dụng ở đây, có thể bao gồm các chất mang, tá dược, và chất pha loãng và có thể có nghĩa là vật liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng, như là chất độn rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu bao gói, liên quan đến việc mang hoặc vận chuyển dược chất, chẳng hạn một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong sáng chế, từ một cơ quan, hoặc một phần cơ thể đến cơ quan hoặc phần cơ thể khác của đối tượng. Các chất mang nên được chọn trên cơ sở tương hợp và đặc tính giải phóng của dạng liều mong muốn. Vật liệu chất mang được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, chất kết dính, chất tạo huyền phù, chất làm đầy, chất hoạt động bề mặt, chất hòa tan, chất ổn định, chất bôi trơn, chất làm ướt, chất pha loãng, chất phân tán được sấy phun, và các chất tương tự. Xem, ví dụ, Hoover, John E., *Remington's*

Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975.

Thuật ngữ "IC_{50}", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nồng độ mà tại đó hoạt tính, kiểu hình hoặc đáp ứng có thể đo được, ví dụ, sự phát triển hoặc tăng sinh của tế bào chẳng hạn tế bào khối u, bị ức chế 50%. Giá trị IC_{50} được ước tính từ đường cong đáp ứng liều thích hợp, ví dụ, bằng mắt hoặc bằng cách sử dụng phần mềm thống kê hoặc phần mềm khớp đường cong thích hợp. Để chính xác hơn, giá trị IC_{50} có thể xác định sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính.

Thuật ngữ "được cung cấp", hoặc "việc cung cấp", hoặc "cung cấp" như được sử dụng trong sáng chế dùng để chỉ việc cung cấp trực tiếp một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế cho đối tượng.

Như được sử dụng ở đây, "alkyl" có nghĩa là chuỗi no mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkyl no tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl,
3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl và tương tự, và các nhóm alkyl dài hơn, chẳng hạn heptyl, và octyl và tương tự. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm alkyl chứa ba hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể có mạch thẳng hoặc phân nhánh. Như được sử dụng ở đây, "alkyl ngắn hơn" có nghĩa là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

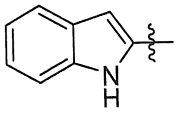
Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" có thể gồm chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm "alkenyl" chứa ít nhất một liên kết đôi. Liên kết đôi của nhóm alkenyl có thể không được kết hợp hoặc được kết hợp với nhóm không no khác. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylenyl, vinyl, allyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, 2-etylhexenyl, 2-propyl-2-butenyl, 4-(2-metyl-3-buten)-pentenyl và tương tự. Nhóm alkenyl có thể được thế hoặc không được thế. Alkenyl, như được định nghĩa ở đây, cũng có thể có mạch thẳng hoặc phân nhánh.

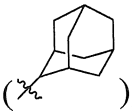
Như được sử dụng ở đây, "alkynyl" có thể gồm chuỗi hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm "alkynyl" chứa ít nhất

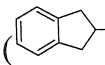
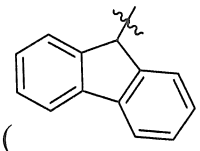
một liên kết ba. Liên kết ba của nhóm alkynyl có thể không được kết hợp hoặc được kết hợp với nhóm không no khác. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, metylpropynyl, 4-metyl-1-butynyl, 4-propyl-2-pentynyl, 4-butyl-2-hexynyl và tương tự. Nhóm alkynyl có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl, như đã định nghĩa ở trên, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như đã định nghĩa ở trên, ví dụ, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 3-brom-2-flopropyl, 1,2-dibrometyl, và tương tự.

Thuật ngữ "nguyên tử vòng" được sử dụng kết hợp với thuật ngữ liên quan đến hệ thống vòng đã mô tả ở đây (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, và heteroaryl) dùng để chỉ nguyên tử vòng xuất hiện trong hệ thống. "Nguyên tử vòng" do đó không bao gồm nguyên tử có mặt trong nhóm thế được gắn vào vòng. Do đó, số lượng "nguyên tử vòng" bao gồm tất cả các nguyên tử vòng có mặt trong vòng dung hợp. Ví dụ, vòng 2-indolyl,  , được coi là heteroaryl có 5 cạnh, nhưng cũng là heteroaryl chứa 9 nguyên tử vòng. Trong một ví dụ khác, pyridin được coi là heteroaryl có 6 cạnh, và cũng là heteroaryl chứa 6 nguyên tử vòng.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ một vòng cacbon duy nhất mà tất cả đều no có 3 đến 20 nguyên tử cacbon vòng (tức là, C_3-C_{20} xycloalkyl), ví dụ, từ 3 đến 15 nguyên tử vòng, ví dụ, từ 3 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl hoặc có một vòng ("xycloalkyl một vòng") hoặc chứa hệ thống vòng xoắn hoặc có cầu nối, dung hợp chẳng hạn hệ thống hai vòng ("xycloalkyl hai vòng") và có thể no. "Xycloalkyl" bao gồm hệ thống vòng mà vòng xycloalkyl, như định nghĩa ở trên, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn nằm trên vòng xycloalkenyl, và, trong trường hợp này, số lượng nguyên tử cacbon tiếp tục được chỉ định là số lượng cacbon trong vòng xycloalkenyl chứa điểm gắn. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclohexyl, xycloheptyl, 2-adamantyl (),

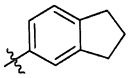
2-(2,3-dihydro-1H-inden) (), và 9-fluorenyl (). Như đã lưu ý ở trên, vòng xycloalkyl có thể còn được đặc trưng bởi số lượng nguyên tử vòng. Ví dụ, vòng xyclohexyl là vòng C_6xycloalkyl có 6 nguyên tử vòng, trong khi 2-(2,3-dihydro-1H-inden) là vòng C_5xycloalkyl có 9 nguyên tử vòng. Tương tự, ví dụ, 9-fluorenyl là vòng C_5xycloalkyl có 13 nguyên tử vòng và 2-adamantyl là vòng C_6xycloalkyl có 10 nguyên tử vòng.

Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkyl có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_9xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_9xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_9xycloalkyl có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_8xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_8xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkenyl" dùng để chỉ vòng toàn cacbon, nhiều vòng dung hợp hoặc xoắn, một vòng, no một phần có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon mỗi vòng và chứa ít nhất một liên kết đôi. "Xycloalkenyl" bao gồm hệ thống vòng mà vòng xycloalkenyl, như định nghĩa ở trên, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn nằm trên vòng xycloalkenyl, và, trong trường hợp này, số lượng nguyên tử cacbon tiếp tục được chỉ định là số lượng cacbon trong vòng xycloalkenyl chứa điểm gắn. Vòng xycloalkenyl còn được đặc trưng bởi số lượng nguyên tử vòng. Ví dụ, vòng xycloalkenyl bao gồm 1-xyclohex-1-enyl và xyclopent-1-enyl.

Theo các phương án nhất định, xycloalkenyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, xycloalkenyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, xycloalkenyl có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định,

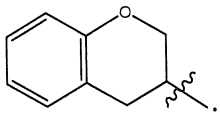
xycloalkenyl có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkenyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkenyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_9xycloalkenyl có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_8xycloalkenyl có từ 3 đến 8 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_8xycloalkenyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkenyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkenyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_7xycloalkenyl có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một vòng thơm toàn cacbon hoặc hệ thống nhiều vòng cacbon trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng thơm. Ví dụ, theo các phương án nhất định, nhóm aryl có từ 5 đến 20 nguyên tử cacbon vòng, từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon vòng, hoặc từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon vòng. Aryl cũng bao gồm nhiều hệ thống vòng kết hợp (ví dụ, hệ thống vòng có 2, 3 hoặc 4 vòng) có khoảng 9 đến 20 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm và trong đó các vòng còn lại có thể thơm hoặc không thơm (tức là, xycloalkyl). "Aryl" dùng để chỉ hệ thống vòng mà vòng aryl, như đã định nghĩa ở trên, dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, và trong đó điểm gắn nằm trên vòng aryl, và, trong trường hợp này, số lượng nguyên tử cacbon tiếp tục được chỉ định là số lượng nguyên tử cacbon trong vòng aryl chứa điểm gắn. Ví dụ, nhóm aryl bao gồm phenyl và 5-(2,3-dihydro-1H-inden):  . Như đã lưu ý ở trên, vòng aryl còn được đặc trưng bởi số lượng nguyên tử vòng. Ví dụ, phenyl là C_6 aryl có 6 nguyên tử vòng, trong khi 5-(2,3-dihydro-1H-inden) là C_6 aryl có 9 nguyên tử vòng.

Theo các phương án nhất định, vòng aryl là C_6-aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định vòng aryl là C_6 aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định vòng aryl là C_6 aryl có từ 6 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định vòng aryl là C_6 aryl có 6 nguyên tử vòng.

"Heteroxyclyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một vòng không thơm no hoặc không no một phần hoặc hệ thống nhiều vòng không thơm mà có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng (ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh). Trừ khi chỉ ra cụ thể khác, nhóm heteroxyclyl có từ 5 đến

20 nguyên tử cacbon vòng, ví dụ từ 5 đến 15 nguyên tử cacbon vòng, ví dụ từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Do đó, thuật ngữ bao gồm các vòng đơn no hoặc không no một phần (ví dụ, các vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh) có từ khoảng 1 đến 6 nguyên tử cacbon vòng và từ khoảng 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh trong vòng. Thuật ngữ cũng bao gồm các vòng đơn no hoặc không no một phần (ví dụ, các vòng có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh) có từ khoảng 4 đến 9 nguyên tử cacbon vòng và từ khoảng 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh trong vòng. "Heteroxyclyl" bao gồm hệ thống vòng mà vòng heteroxyclyl, đã định nghĩa ở trên, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn nằm trên vòng dị vòng, trong trường hợp này, số lượng cạnh của vòng tiếp tục được chỉ định là số lượng nguyên tử vòng trong vòng dị vòng chứa điểm gắn. Vòng dị vòng còn được đặc trưng bởi số lượng nguyên tử vòng. Ví dụ về nhóm dị vòng bao gồm piperidinyl (chất dị vòng có 6 cạnh có 6 nguyên tử vòng), azepanyl (chất dị vòng có 7 cạnh có 7 nguyên tử vòng), và 3-chromanyl



(chất dị vòng có 6 cạnh có 10 nguyên tử vòng).

Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh có từ 3 đến 6 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh có từ 3 đến 5 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một vòng thơm duy nhất có ít nhất một nguyên tử khác ngoài cacbon trong vòng, trong đó nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, lưu huỳnh; thuật ngữ cùng bao gồm nhiều hệ thống vòng hợp lại có ít nhất một vòng thơm như vậy. Do đó, thuật ngữ bao gồm các vòng heteroaryl đơn có từ khoảng 1 đến 6 nguyên tử cacbon vòng và từ khoảng 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh trong vòng. Nguyên tử lưu huỳnh và nitơ cũng xuất hiện ở dạng oxi hóa miễn là vòng là vòng thơm. "Heteroaryl"

bao gồm hệ thống vòng mà vòng heteroaryl, như đã định nghĩa ở trên, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn nằm trên vòng heteroaryl, và, trong trường hợp này, số cạnh của vòng tiếp tục được chỉ định là số lượng phần tử vòng trong vòng heteroaryl chứa điểm gắn. Vòng heteroaryl còn được đặc trưng bởi số lượng nguyên tử vòng. Ví dụ, pyridin là heteroaryl có 6 cạnh có 6 nguyên tử vòng.

Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 5 đến 15 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 5 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 15 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có 5 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 8 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 15 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, vòng heteroaryl là heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 13 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có 6 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 12 nguyên tử vòng.

Khoảng giá trị dạng số, như được sử dụng ở đây, có thể chứa các số nguyên liên tiếp. Ví dụ, khoảng giá trị được biểu thị là "từ 0 đến 5" sẽ bao gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là nhóm được chỉ định không mang nhóm thế nào ngoài gốc được nhắc đến (ví dụ, trong đó hóa trị được thỏa mãn bởi hydro).

Thuật ngữ "oxo" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm "=O". Nó cũng được

viết tắt ở đây thành C(O) hoặc thành C=O.

Sáng chế cũng đề xuất hợp các chất như đã mô tả ở đây và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, và dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất như đã mô tả ở đây, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó.

Sáng chế đề xuất các hợp chất như đã mô tả ở đây và muối dược dụng, đồng phân đối quang, hydrat, solvat, tiền dược chất, chất đồng phân, tiền dược chất hoặc chất hỗ biến của nó. Việc sử dụng các thuật ngữ "muối", "hydrat," "solvat," "tiền dược chất," "este", và tương tự được dự định để sử dụng như nhau cho muối, hydrat, solvat, tiền dược chất, hoặc este của đồng phân đối quang, chất đồng phân, tiền dược chất, đồng phân quay, chất hỗ biến, chất đồng phân vị trí, hoặc chất triệt quang của hợp chất được mô tả.

Cũng cần hiểu rằng tất cả các dạng đồng phân đều nằm trong phạm vi sáng chế, bao gồm hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ "chất đồng phân" dùng để chỉ hợp chất có cùng thành phần và trọng lượng phân tử nhưng khác nhau về tính chất vật lý và/hoặc hóa học. Sự khác biệt về cấu trúc có thể là khác biệt về cấu tạo (chất đồng phân hình học hoặc đồng phân vị trí) hoặc khác biệt về khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực (đồng phân lập thể). Liên quan đến đồng phân lập thể, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc có thể xuất hiện dưới dạng chất triệt quang, hỗn hợp triệt quang và dưới dạng đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang riêng rẽ. Các chất đồng phân phân riêng rẽ của hợp chất trong sáng chế có thể, ví dụ, gần như không có các chất đồng phân khác, hoặc có thể được trộn lẫn, ví dụ, dưới dạng chất triệt quang hoặc với tất cả các chất đồng phân khác hoặc đồng phân được lựa chọn khác. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, nhóm thế có thể có cấu hình E hoặc Z hoặc cấu hình cis hoặc trans hoặc tổ hợp của các cấu hình đã nêu ở trên. Kết quả thử nghiệm có thể phản ánh dữ liệu thu được đối với dạng triệt quang, dạng tinh sạch về mặt đồng phân đối quang, hoặc bất kỳ dạng nào khác theo quan điểm hóa học lập thể hoặc cấu tạo (ví dụ, chất đồng phân hình học hoặc đồng phân vị trí).

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm đối xứng hoặc không đối xứng, và, do đó, tồn tại các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Thuật ngữ "các đồng phân lập thể" dùng để chỉ tập hợp các hợp chất mà có số lượng nguyên tử và loại nguyên tử giống nhau và dùng chung một liên kết để nối giữa các nguyên tử, nhưng khác nhau về cấu

trúc không gian ba chiều. Thuật ngữ "đồng phân lập thể" dùng để chỉ bất kỳ phần tử nào trong tập hợp các hợp chất này. Ví dụ, đồng phân lập thể có thể là đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang. Dự tính rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế cũng như hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp triệt quang, đều là một phần của sáng chế.

Thuật ngữ "các đồng phân đối quang" dùng để chỉ một cặp đồng phân lập thể không phải là các hình ảnh gương xếp chồng của nhau. Thuật ngữ "đồng phân đối quang" dùng để chỉ một phần tử riêng rẽ trong cặp đồng phân lập thể này. Thuật ngữ "triệt quang" dùng để chỉ hỗn hợp 1:1 của cặp đồng phân đối quang. Mỗi hợp chất được mô tả ở đây có thể bao gồm tất cả các đồng phân đối quang (mà có thể tồn tại thậm chí khi vắng mặt cacbon không đối xứng) mà phù hợp với cấu trúc chung của hợp chất, trừ khi hóa học lập thể được chỉ ra cụ thể. Hợp chất có thể ở dạng triệt quang hoặc dạng tinh sạch về mặt đồng phân đối quang, hoặc bất kỳ dạng nào khác theo quan điểm hóa học lập thể. Các tâm không đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi Khuyến nghị IUPAC 1974. Theo một số ví dụ đã trình bày, con đường tổng hợp có thể tạo ra chỉ một đồng phân đối quang duy nhất hoặc hỗn hợp các đồng phân đối quang. Theo một số phương án trong sáng chế, hợp chất theo sáng chế là các đồng phân đối quang. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là đồng phân đối quang (S). Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là đồng phân đối quang (R). Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể là đồng phân đối quang (+) hoặc (-).

Thuật ngữ "các đồng phân không đối quang" dùng để chỉ nhóm các đồng phân lập thể mà không thể đặt chồng khít lên nhau bằng cách quay xung quanh các liên kết đơn. Ví dụ, các liên kết đôi cis và trans, việc thay thế endo và exo trên hệ thống vòng hai vòng, và các hợp chất chứa nhiều tâm lập thể với các cấu hình tương đối khác nhau được coi là các đồng phân không đối quang. Thuật ngữ "đồng phân không đối quang" dùng để chỉ bất kỳ phần tử nào trong tập hợp các hợp chất đã nêu. Theo một số ví dụ đã trình bày, con đường tổng hợp có thể tạo ra chỉ một đồng phân không đối quang duy nhất hoặc hỗn hợp các đồng phân không đối quang. Sáng chế cũng bao gồm các đồng phân không đối quang của hợp chất đã mô tả ở đây.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được làm giàu chủ yếu để tạo ra một đồng phân đối quang của hợp chất được mô tả ở đây. Hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối quang có thể chứa, ví dụ, ít nhất 60 phần trăm mol của một đồng

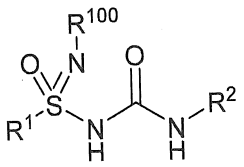
phân đối quang, hoặc tốt hơn nếu ít nhất 75, ít nhất 80, ít nhất 85, ít nhất 90, ít nhất 95, ít nhất 96, ít nhất 97, ít nhất 98, ít nhất 99, ít nhất 99,5 hoặc thậm chí 100 phần trăm mol. Theo một số phương án, chế phẩm đã mô tả ở đây được làm giàu một đồng phân đối quang có thể gần như không chứa đồng phân đối quang còn lại, trong đó gần như không chứa có nghĩa là bản chất của vấn đề là chứa ít hơn 10%, hoặc ít hơn 5%, hoặc ít hơn 4%, hoặc ít hơn 3%, hoặc ít hơn 2%, hoặc ít hơn 1% so với hàm lượng của đồng phân đối quang còn lại, ví dụ, trong dược phẩm hoặc hỗn hợp hợp chất. Ví dụ, nếu dược phẩm hoặc hỗn hợp hợp chất chứa 98 gam là đồng phân đối quang thứ nhất và 2 gam là đồng phân đối quang thứ hai, nó được cho là chứa 98 phần trăm mol là đồng phân đối quang thứ nhất và chỉ 2 phần trăm mol là đồng phân đối quang thứ hai.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được làm giàu chủ yếu để tạo ra một đồng phân không đối quang của hợp chất được mô tả ở đây. Hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang có thể chứa, ví dụ, ít nhất 60 phần trăm mol của một đồng phân không đối quang, hoặc tốt hơn nếu ít nhất 75, ít nhất 80, ít nhất 85, ít nhất 90, ít nhất 95, ít nhất 96, ít nhất 97, ít nhất 98, ít nhất 99, ít nhất 99,5 hoặc thậm chí 100 phần trăm mol. Theo một số phương án, chế phẩm đã mô tả ở đây được làm giàu một đồng phân không đối quang có thể gần như không chứa đồng phân không đối quang còn lại, trong đó gần như không chứa có nghĩa là bản chất của vấn đề là chứa ít hơn 10%, hoặc ít hơn 5%, hoặc ít hơn 4%, hoặc ít hơn 3%, hoặc ít hơn 2%, hoặc ít hơn 1% so với hàm lượng của đồng phân không đối quang còn lại, ví dụ, trong dược phẩm hoặc hỗn hợp hợp chất.

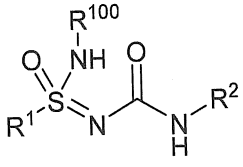
Hỗn hợp các đồng phân không đối quang có thể tách thành các đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng trên cơ sở khác biệt vật lý hóa học bằng các phương pháp đã biết với những người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các đồng phân đối quang có thể được tách ra bằng cách biến đổi hỗn hợp đồng phân đối quang thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng cách phản ứng với hợp chất hoạt hóa quang học thích hợp (ví dụ, chất bổ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc axit clorua của Mosher), việc phân tách đồng phân không đối quang và biến đổi (ví dụ, thủy phân) các đồng phân không đối quang riêng rẽ thành đồng phân đối quang tinh sạch tương ứng. Đồng phân đối quang cũng có thể tách cũng có thể tách ra bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng. Tương tự, một vài hợp chất theo sáng chế có thể có dạng đồng phân không quay hoặc dạng đồng phân quay

và được xem là một phần của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hỗ biến (ví dụ, dưới dạng amit hoặc imino ete). Tất cả các dạng hỗ biến được dự tính ở đây như là một phần của sáng chế. Tương tự, ví dụ, tất cả các dạng xeto-enol và imin-enamin của hợp chất đều nằm trong sáng chế. Tương tự, cũng cần lưu ý rằng sulfonimidamidyl ure mô tả ở đây có dạng hỗ biến. Cấu trúc đã được trình bày ở dạng tạo hình như là một dạng xuyên suốt bản mô tả, những lưu ý rằng các chất hỗ biến có thể tồn tại ở trạng thái cân bằng. Ví dụ,



và



là các chất hỗ biến. Tất cả các dạng hỗ biến của mỗi hợp chất đều được chấp nhận mặc dù chỉ một dạng hỗ biến có thể đại diện cho mỗi hợp chất, mà có thể là dạng hỗ biến chính hoặc dạng hỗ biến phụ.

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của hợp chất được mô tả ở đây. "Muối dược dụng" có thể chấp nhận được để sử dụng cho người hoặc vật nuôi trong nhà và dùng để chỉ các muối mà giữ lại đặc tính và hiệu quả sinh học của dạng tự do, không phải là đặc tính không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. "Muối dược dụng" tiêu biểu có thể bao gồm, ví dụ, muối tan trong nước và không tan trong nước, như là axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzenesulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, carbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflophosphat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iođua, sethionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối N-metylglucamin amoni, 3-hydroxy-2-naphthoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, 1,1-meten-bis-2-hydroxy-3-naphthoat, einbonat, pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salicylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, sulfosalicylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodit, và muối valerat.

Các muối dược dụng cũng bao gồm cả muối bổ sung axit và bazơ. "Muối bổ sung axit dược dụng" dùng để chỉ các muối mà giữ lại đặc tính và hiệu quả sinh học của các bazơ tự do, không phải là đặc tính không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác, và được tạo thành cùng với axit vô cơ chẳng hạn, nhưng không giới hạn ở, axit clohydric,

axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự, và axit hữu cơ, chẳng hạn, nhưng không bị giới hạn ở axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit aspartic, axit benzenesulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, caxit capric, axit caproic, axit caprylic, axit carbonic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodecylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glycerophosphoric, axit glycolic, axit hippuric, axit isobutyric, axit lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, naphthalen-l,5-disulfonic, axit naphthalen-2-sulfonic, axit l-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit propionic, axit pyroglutamic, axit pyruvic, axit salicylic, axit 4-aminosalicylic, axit sebacic, axit stearic, axit succinic, axit tartaric, axit thiocyanic, axit p-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit undecylenic, và tương tự.

Thuật ngữ "muối bổ sung bazơ dược dụng" dùng để chỉ muối vẫn giữ lại được hiệu quả và đặc tính sinh học của các axit tự do, mà không phải là những tính chất không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Các muối này có thể được điều chế bằng cách thêm bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri, kali, liti, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và các muối tương tự. Ví dụ, muối vô cơ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối amoni, natri, kali, canxi và magie. Muối có nguồn gốc từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế tự nhiên, amin mạch vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như là amoniac, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminoetanol, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, caffein, procain, hydrabamin, colin, betain, benethamin, benzathin, etylenediamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, trietanolamin, trometamin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiperidin, nhựa polyamin và muối tương tự.

Sáng chế cũng bao gồm các ion lưỡng tính của hợp chất đã mô tả ở đây. "Ion lưỡng tính" dùng để chỉ phân tử có cả nhóm tích điện dương và nhóm tích điện âm

nhưng không có điện tích tổng số, tức là, điện tích + và - cân bằng với nhau trong phân tử. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm nhóm amino có thêm một proton và nhóm sulfat mất đi một proton.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng solvat. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức hợp của phép tính hợp thức có thể biến đổi được tạo ra bởi chất tan và dung môi. Các dung môi này dùng cho mục đích theo sáng chế có thể không cản trở hoạt tính sinh học của chất tan. Ví dụ về dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, MeOH, EtOH, và AcOH. Solvat trong đó nước là phân tử dung môi thường dùng để chỉ hydrat. Hydrat có thể bao gồm chế phẩm chứa lượng hệ số tỷ lượng của nước, cũng như chế phẩm chứa lượng nước thay đổi.

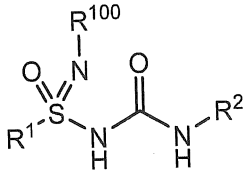
Hợp chất được mô tả ở đây còn chứa tất cả các hợp chất được đánh dấu đồng vị dược dụng. Hợp chất "đồng vị" hoặc "đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ" có thể là hợp chất mà một hoặc nhiều nguyên tử bị thay thế hoặc bị thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên (tức là, xảy ra trong tự nhiên). Ví dụ, theo một số phương án, trong hợp chất được mô tả ở đây, nguyên tử hydro được thay thế hoặc bị thế bởi một hoặc nhiều đoteri hoặc triti. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế này, ví dụ, việc kết hợp đồng vị phóng xạ, rất có ích cho nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc mô chất. Đồng vị phóng xạ triti, tức là, ^{3}H, và cacbon14, tức là, ^{14}C, đặc biệt có ích dụng cho mục đích này khi xem xét đến việc dễ kết hợp và dễ phát hiện. Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri, tức là ^{2}H, có thể mang lại các ưu điểm trị liệu nhất định do tính chuyển hóa ổn định hơn, ví dụ, chu kỳ bán rã *in vivo* tăng lên hoặc nhu cầu liều dùng giảm di và, do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Theo một phương án, hợp chất này chứa ít nhất một nguyên tử đoteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đoteri. Theo một phương án, hợp chất này chứa ít nhất hai hoặc nhiều nguyên tử đoteri. Theo một vài phương án, hợp chất chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử đoteri. Các đồng phân thích hợp có thể kết hợp trong hợp chất mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ^{2}H (còn được viết là D đối với đoteri), ^{3}H (còn được viết là T đối với triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, và ^{131}I. Việc thế bằng chất đồng vị phát pozitron, như là ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể được sử dụng trong nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Topography

- PET).

Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ được mô tả ở đây thường được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong phần Sơ đồ và/hoặc trong Ví dụ ở đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp bằng chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

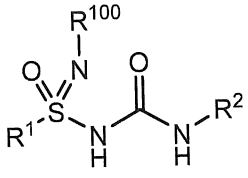
Hợp chất

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I),


(I)

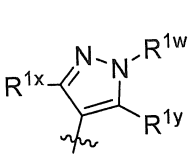
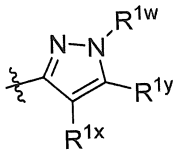
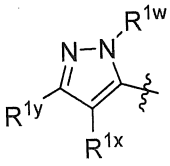
và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, trong đó các nhóm thế như đã mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ,* như đã được mô tả đối với công thức (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), và (I-6)).

Theo một khía cạnh, được đề xuất là hợp chất có công thức cấu tạo (I):


(I)

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

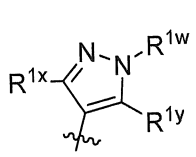
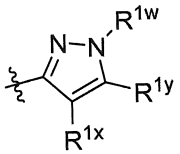
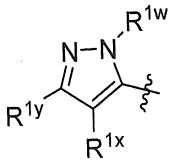
R^1 là (i) hoặc (ii):

(i): R^1 là pyrazol một vòng có công thức  ,  hoặc  ,

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl,

C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, –$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

(ii): R^1 pyrazol dung hợp có công thức  ,  hoặc  ,

trong đó (ii-a): R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng; và

R^{1x} là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6

cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, –$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

hoặc (ii-b): R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng; và

R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, -$C(O)R^{5b}$, -$S(O)_2R^{5b}$, -$S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, –NO_2, –OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và -$NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng;

mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{21a}, -$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$, -$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{21a}, và R^{22a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{21b}, và R^{22b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -$O(C_1$-C_6alkyl), -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo một số phương án, hợp chất khác với hợp chất trong Bảng 1X và muối dược dụng, solvat, đồng phân và chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất ở đây, như là hợp chất có công thức (I), khác với hợp chất được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất từ số 1x đến 30x trong bảng 1X, và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, và phương pháp sử dụng hợp chất được mô tả chi tiết ở đay, cùng với hợp chất có công thức (I) bất kỳ, bao gồm các hợp chất được liệt kê trong bảng 1X và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó.

Bảng 1X

Số	Tên
1x	N-[[[4-flo-2,6-bis(1-metyletyl)phenyl]amino]carbonyl]-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
2x	[S(S)]-1-isopropyl-N-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
3x	[S(R)]-1-isopropyl-N-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
4x	4-clo-N-[[[7-flo-2,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-1H-inden-4-yl]amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
5x	N-[[[7-flo-2,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-1H-inden-4-yl]amino]carbonyl]-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
6x	N-[[[7-flo-2,3-dihydro-5-(4-pyridinyl)-1H-inden-4-yl]amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
7x	5-(azetidin-1-ylmetyl)-N-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
8x	5-[1-(1-azetidinyl)etyl]-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
9x	5-(1-cloetyl)-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
10x	N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-5-(1-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
11x	N-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-1-((R)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
12x	N-((2-(2-xyanopyridin-4-yl)-4-flo-6-isopropylphenyl)carbamoyl)-1-((R)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
13x	N-[[[2,3-dihydro-5-(2-metoxy-4-pyridinyl)-1H-inden-4-yl]amino]carbonyl]-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit

14x	N-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
15x	N-((2-(2-xyanopyridin-4-yl)-4-flo-6-isopropylphenyl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
16x	N-[[[2,3-dihydro-5-(2-metoxy-4-pyridinyl)-1H-inden-4-yl]amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
17x	4-clo-N-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
18x	4-clo-N-((2-(2-xyanopyridin-4-yl)-4-flo-6-isopropylphenyl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
19x	4-clo-1-isopropyl-N-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
20x	1-[2-(dimetylamino)etyl]-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
21x	2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl metansulfonat
22x	N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
23x	N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
24x	4-clo-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
25x	[S(S)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
26x	[S(R)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
27x	N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
28x	[S(S)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
29x	[S(R)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
30x	N-[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit

Theo một khía cạnh, được đề xuất là hợp chất có Công thức (I), hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), tiền dược chất, chất chuyển hóa hoặc dẫn xuất của nó, trong đó R^2 như đã được định nghĩa trong bản mô tả này, và R^1 là pyrazol một vòng được thế tùy ý như đã định nghĩa trong bản mô tả này. Theo một biến thể, hợp chất khác với hợp chất được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất từ số 1x đến 30x trong

bảng 1X và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, R^2 là 4-pyrazolyl được thế tùy ý như đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, miễn là R^1 khác với 1,3-dimetylpyrazol-4-yl. Theo một số phương án, R^2 là 4-pyrazolyl được thế tùy ý như đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, miễn là hợp chất này khác với hợp chất 1x trong bảng 1 và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, R^2 là 3-pyrazolyl được thế tùy ý như đã mô tả chi tiết trong bản mô tả này, miễn là hợp chất này khác với hợp chất được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất từ số 2x đến 30x trong bảng 1X và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó.

Theo một số phương án, R^{100} là H, -CN, $-C(O)R^{3b}$, hoặc C_1-C_6alkyl; trong đó C_1-C_6alkyl được thế hoặc không được thế bằng C_6aryl. Theo một biến thể, R^{100} là H.

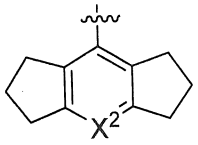
Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và $-NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

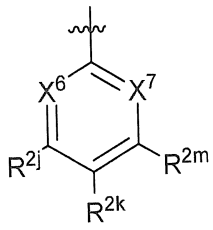
R^{23a} và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkyl), $-N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

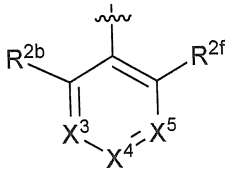
R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, $-O(C_1$-C_6alkyl), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkyl), $-N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl,

C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, $-NR^{2g}R^{2h}$,



,


, và


; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $-P(O)R^{15b}R^{16b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-P(O)R^{15b}R^{16b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl

có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, và R^{20a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl,

heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

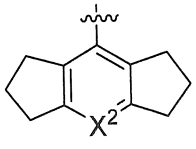
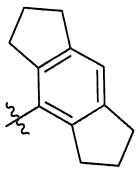
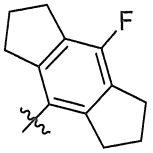
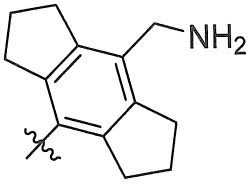
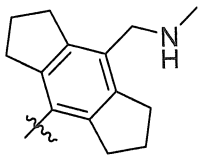
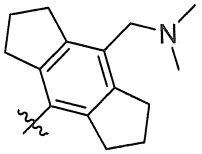
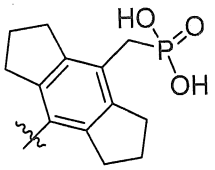
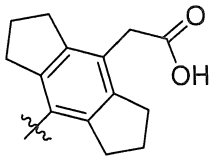
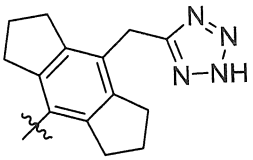
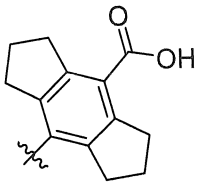
R^{15b}, R^{16b}, R^{17b}, và R^{18b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, -NHS(O)$_2$$CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

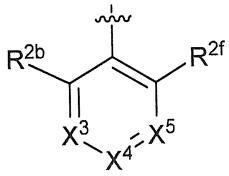
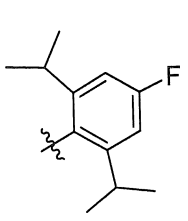
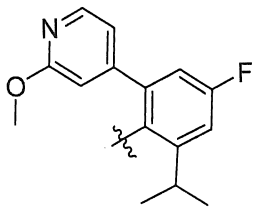
Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{2a} là H, D, halogen, -CN,–OR^{15a}, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, -C(O)$NR^{15a}R^{16a}$, -C(O)OR^{15a}; –$NR^{15a}R^{16a}$, –NR^{15a}C(O)R^{16a}, -NR^{15a}C(O)OR^{16a}, -NR^{15a}C(O)NR^{16a}, hoặc –NR^{15a}S(O)$_2$$R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -C(O)R^{15b}, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{2a} là H, halogen, -CN,–OR^{15a}, -C(O)OR^{15a}, hoặc C_1-C_6alkyl; trong đó C_1-C_6alkyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -C(O)R^{15b}, -P(O)$R^{15b}R^{16b}$, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{2a} là H, halogen, -CN,–OR^{15a}, -C(O)OR^{15a}, hoặc C_1-C_6alkyl; trong đó C_1-C_6alkyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -C(O)R^{15b}, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một biến thể, R^{2a} là H hoặc F. Theo biến thể khác, R^{2a} là H. Theo biến thể khác, R^{2a} là F.

Theo một số phương án, R^2 là  , được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

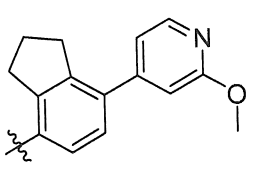
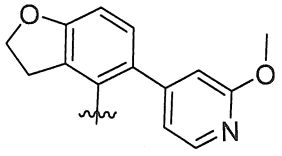
Theo một số phương án, R^2 là  . Theo một vài phương án trong số các phương án này, X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e} Theo một biến thể, mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, và -CN. Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm  và  ,

Theo một vài phương án trong số các phương án này, X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e}, trong đó:

R^{2b} và R^{2c} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$; và

mỗi R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{17a}$, $–OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -

$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm  và  .

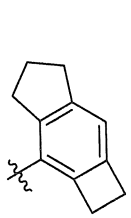
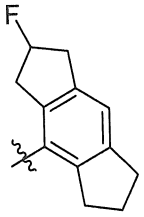
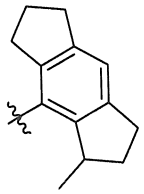
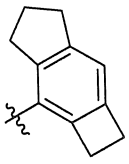
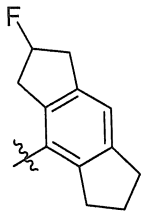
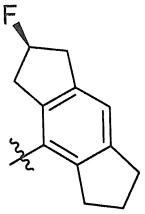
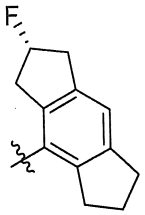
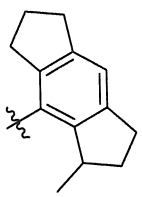
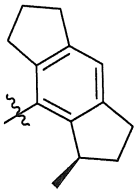
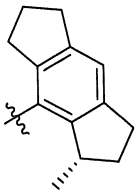
Theo một vài phương án trong số các phương án này, X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e}, trong đó:

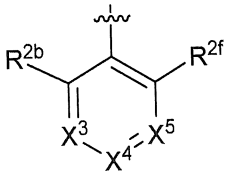
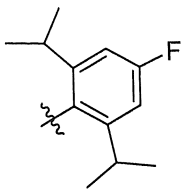
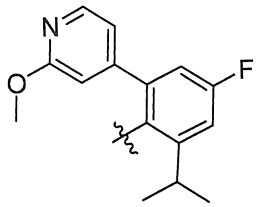
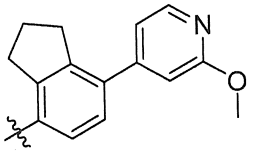
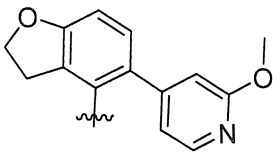
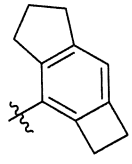
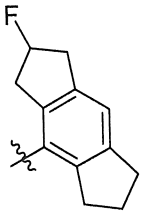
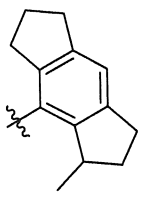
R^{2b} và R^{2c} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

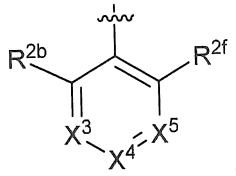
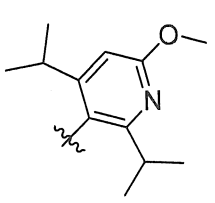
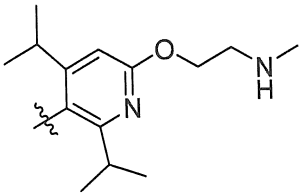
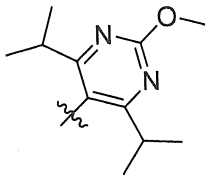
R^{2e} và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$; và

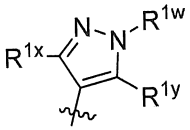
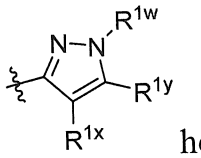
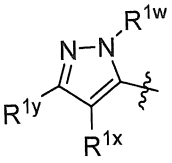
R^{2d} là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được

thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

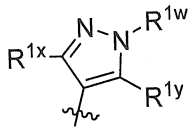
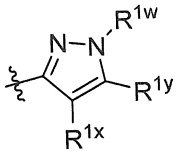
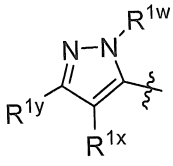
Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  và  . Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,.  ,và  .

Theo một số phương án, R^2 là  , X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; X^5 là CR^{2e}; và R^2 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Theo một số phương án, trong đó R^2 là  , X^3 là N và X^4 là CR^{2d}. Theo một vài phương án trong số các phương án này, X^5 là CR^{2e}. Theo một vài phương án trong số các phương án này, X^5 là N. Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

Theo một khía cạnh, được đề xuất là hợp chất có công thức (I), hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), tiền dược chất, chất chuyển hóa hoặc dẫn xuất của nó, trong đó R^2 như đã được định nghĩa trong bản mô tả này, và R^1 là pyrazol một vòng có công thức  ,  hoặc  , trong đó R^{1w}, R^{1x} và R^{1y} là các nhóm thế riêng rẽ. Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$, $-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $–NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $–NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có

từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, –$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

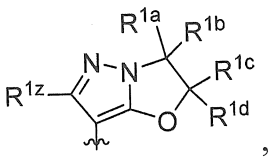
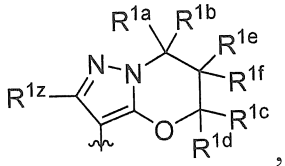
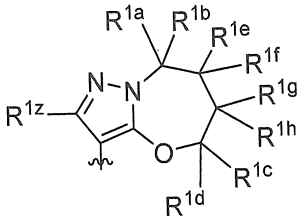
Theo một khía cạnh, được đề xuất là hợp chất có công thức (I), hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), tiền dược chất, chất chuyển hóa hoặc dẫn xuất của nó, trong đó R^2 như đã được định nghĩa trong bản mô tả này, và R^1 pyrazol dung hợp có công thức  ,  hoặc  , trong đó hoặc là R^{1w} và R^{1y} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng dung hợp hoặc là R^{1x} và R^{1y} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng dung hợp.

Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng; và R^{1x} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, –$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó

heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$.

Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc tùy ý hai trong số các nhóm thế khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng; và R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, -$C(O)R^{5b}$, -$S(O)_2R^{5b}$, -$S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$.

Theo một số phương án, được đề xuất là hợp chất có Công thức (I), hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), tiền dược chất, chất chuyển hóa hoặc dẫn xuất của nó, trong đó R^2 như đã được định nghĩa trong bản mô tả này, và R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



và  ;

trong đó R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclylcó từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $–NR^{13a}R^{14a}$, $–NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$,

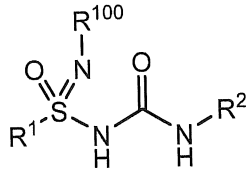
$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, và R^{14a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, và R^{14b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-1),

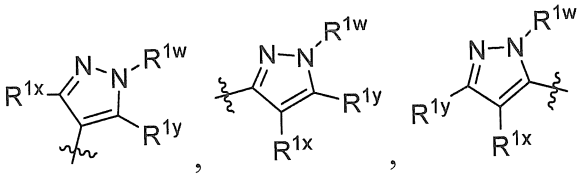


(I-1)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $-NO_2$, $-OR^{3a}$,-C(O)R^{3b}, -S(O)$_2R^{3b}$, -S(O)R^{3b}, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ

nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, -$C(O)R^{5b}$, -$S(O)_2R^{5b}$, -$S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, –$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-

C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và -$NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{23a},-$C(O)R^{23b}$, -$P(O)R^{23b}R^{24b}$, -$S(O)_2R^{23b}$, -$S(O)R^{23b}$, -$NR^{23a}R^{24a}$, –$NR^{23a}C(O)R^{24a}$, -$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, -$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, –$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

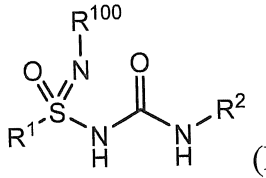
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{21a}, -$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$, -$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn

từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

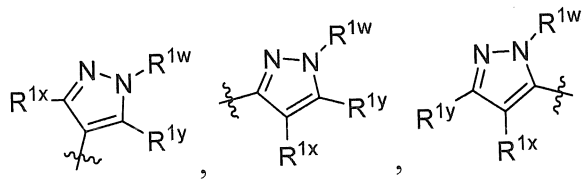
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-2),

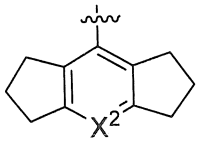
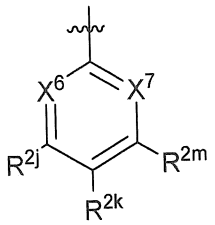
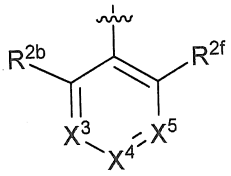


(I-2)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, –NO_2, –OR^{3a}, -$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, $-NR^{2g}R^{2h}$,  ,  , và  ; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$, $-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $–NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $–NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -

$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl

có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, vàheteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

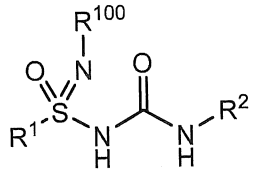
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl,

C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{21a}, -$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$, -$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{15b}, R^{17b}, R^{18b} R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-3),

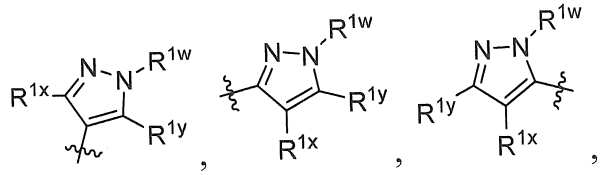


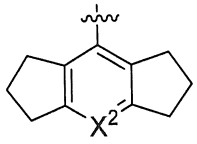
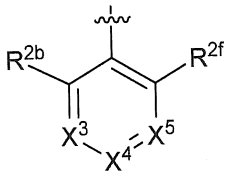
(I-3)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -Cl, -CN, –NO_2, –OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$,

-$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,

R^2 là  hoặc  ;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $C(O)R^{5b}$, -$S(O)_2R^{5b}$, -$S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, –NO_2,–SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl

có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{9a}$, $-C(O)R^{9b}$, $-P(O)R^{9b}R^{10b}$, $-S(O)_2R^{9b}$, $-S(O)R^{9b}$, $-NR^{9a}R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)R^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, $-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và $-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7

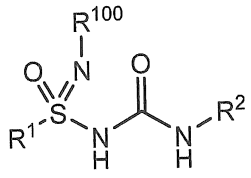
cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a} và R^{20a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{15b}, R^{17b}, và R^{18b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-4),

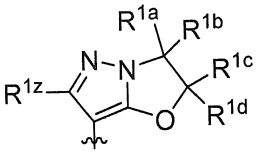


(I-4)

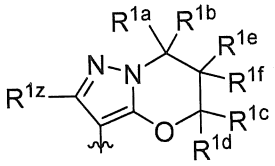
và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, trong đó:

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $–NO_2$, $–OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-P(O)R^{3b}R^{4b}$, $-S(O)_2R^{3b}$,$-S(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}R^{4a}$, $–NR^{3a}C(O)R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, $–NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

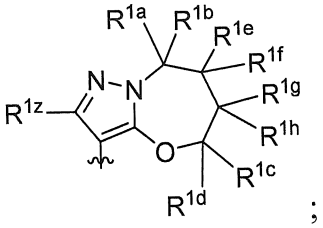
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



,



, và



;

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$,
$-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$,

$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $–NR^{13a}R^{14a}$, $–NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $–NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và $-NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$, $–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

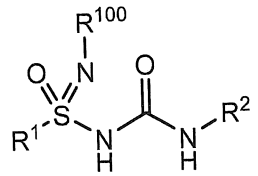
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -

OR^{21a}, $-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-5),



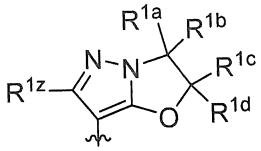
(I-5)

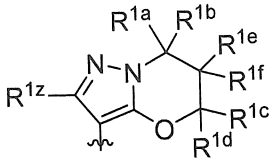
và muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, trong đó:

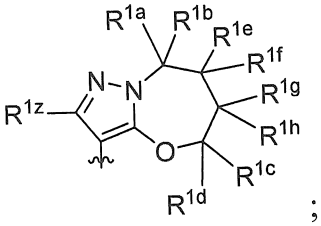
R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $-NO_2$, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-

C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, –$NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, –$NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

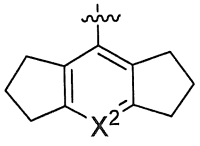
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

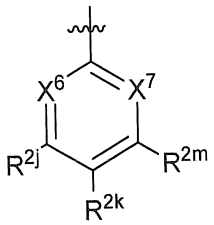


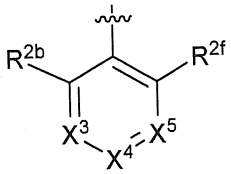
,


, và


;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, -$NR^{2g}R^{2h}$,


,


, và


; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{23a},-$C(O)R^{23b}$, -$P(O)R^{23b}R^{24b}$, -$S(O)_2R^{23b}$, -$S(O)R^{23b}$, -$NR^{23a}R^{24a}$,–$NR^{23a}C(O)R^{24a}$, -$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, -$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, –$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, -$(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, –NO_2,–SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -

$S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{11a}$, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $-NR^{13a}R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc

$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

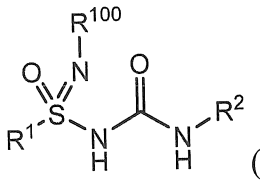
mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_6aryl, hoặc heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có 5 cạnh được gắn vào nitơ tại cacbon trên heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 cạnh, và trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_6aryl, hoặc heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{21a},-$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$,-$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15b}, R^{17b}, R^{18b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -

NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I-6),

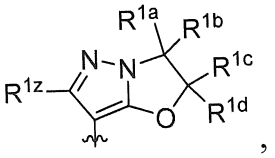
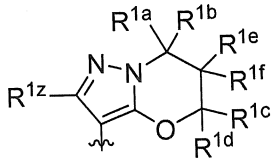
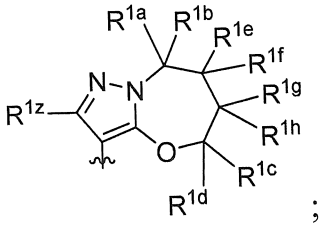


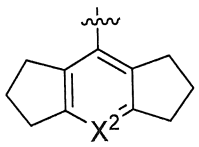
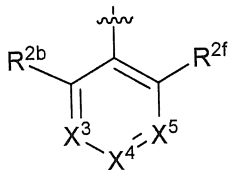
(I-6)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $-NO_2$, $-OR^{3a}$,-$C(O)R^{3b}$, -$S(O)_2R^{3b}$, -$S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{3a},-$C(O)R^{3b}$, -$P(O)R^{3b}R^{4b}$, -$S(O)_2R^{3b}$,-$S(O)R^{3b}$, -$NR^{3a}R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)R^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, -$NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, $-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm


,

, và

;

R^2 là

hoặc

;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$,$-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -

$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $-NO_2$,$-SR^{11a}$, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, -$S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, -$S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, -$S(O)R^{13b}$, $-NR^{13a}R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,$-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$, $-C(O)OR^{15a}$; $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc

$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, $-NO_2$, $-SR^{17a}$, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

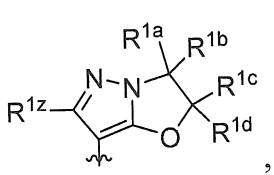
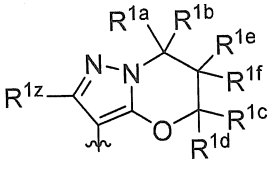
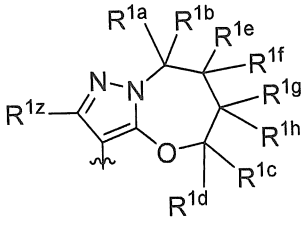
hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

R^{3a}, R^{4a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, và R^{18a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15b}, R^{17b}, và R^{18b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$,

-$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm


,

, và

;

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, -$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, -$C(O)R^{11b}$, -$P(O)R^{11b}R^{12b}$, -$S(O)_2R^{11b}$, -$S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{11a},

-$C(O)R^{11b}$, -$P(O)R^{11b}R^{12b}$, -$S(O)_2R^{11b}$, -$S(O)R^{11b}$, –$NR^{11a}R^{12a}$, –$NR^{11a}C(O)R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, –$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{13a}, -$C(O)R^{13b}$, -$P(O)R^{13b}R^{14b}$, -$S(O)_2R^{13b}$, -$S(O)R^{13b}$, –$NR^{13a}R^{14a}$, –$NR^{13a}C(O)R^{14a}$, -$NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, -$NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và –$NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, và R^{14a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, và R^{14b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

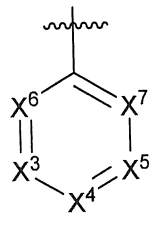
Theo các phương án nhất định, R^{100} là H. Theo các phương án nhất định, R^{100} là C_1-C_6alkyl, trong đó C_1-C_6alkyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3

đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, R^{100} là C_1-C_6alkyl, trong đó C_1-C_6alkyl được thế hoặc không được thế bằng C_6aryl.

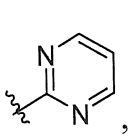
Như đã mô tả ở trên, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và $-NR^{2g}R^{2h}$; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

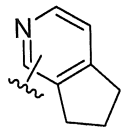
Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có từ 6 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh có 6 nguyên tử vòng.

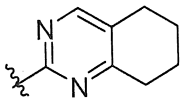
Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh chứa 2 nguyên tử nitơ.

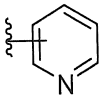
Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 6 cạnh là 

, trong đó X^3 là N hoặc CR^{2c}; X^4 là N hoặc CR^{2d}; X^5 là N hoặc CR^{2e}; và X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó heteroaryl có 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm 

, 

, 

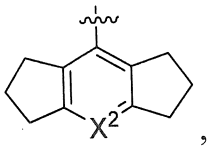
, và 

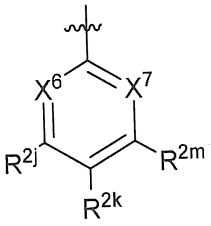
. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_6aryl, $-OR^{23a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_2-C_6alkenyl, -CN, và $-NR^{23a}R^{24a}$.

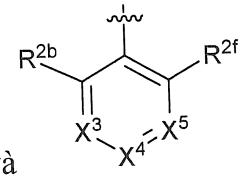
Theo các phương án nhất định, R^2 là C_6aryl. Theo các phương án nhất định, vòng

aryl là C_6-aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định vòng aryl là C_6 aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng. . Theo các phương án nhất định vòng aryl là C_6 aryl có từ 6 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định vòng aryl là C_6 aryl có 6 nguyên tử vòng.

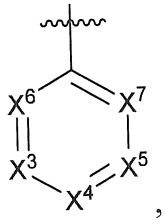
Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, -$NR^{2g}R^{2h}$,



,


, và


.

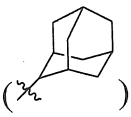
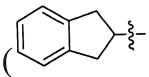
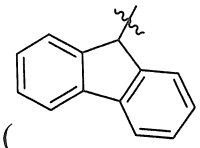
Theo các phương án nhất định, R^2 là 

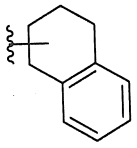
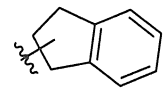
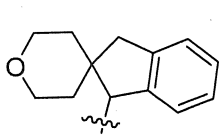
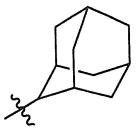
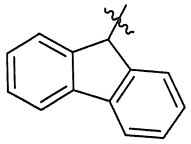
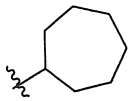
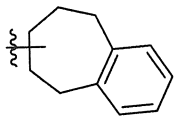
, trong đó X^3 là N hoặc CR^{2c}; X^4 là N hoặc CR^{2d}; X^5 là N hoặc CR^{2e}; và X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n},.

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1-C_6alkyl. Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1alkyl, C_2alkyl, C_3alkyl, C_4alkyl, C_5alkyl, hoặc C_6alkyl. Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều C_6aryl.

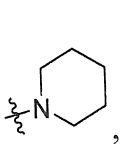
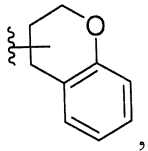
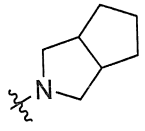
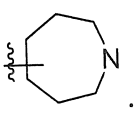
Theo các phương án nhất định, R^2 là C_3-C_{10}xycloalkyl. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkyl có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, C_3-C_{10}xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_9xycloalkyl có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R^2 là C_3-C_9xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_9xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_8xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_8xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R_2 là C_3-C_7xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng.

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_5xycloalkyl, C_6xycloalkyl, hoặc C_7xycloalkyl.

Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclohexyl, xycloheptyl, 2-adamantyl (), 2-(2,3-dihydro-1H-inden) (), và 9-fluorenyl (). Như đã lưu ý ở trên, vòng xycloalkyl có thể còn được đặc trưng bởi số lượng nguyên tử vòng. Ví dụ, vòng xyclohexyl là vòng C_6xycloalkyl có 6 nguyên tử vòng, trong khi 2-(2,3-dihydro-1H-inden) là vòng C_5xycloalkyl có 9 nguyên tử vòng. Tương tự, ví dụ, 9-fluorenyl là vòng C_5xycloalkyl có 13 nguyên tử vòng và 2-adamantyl là vòng C_6xycloalkyl có 10 nguyên tử vòng.

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_3-C_{10}xycloalkyl được thế hoặc không được thế, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  , ,  , và  . Theo các phương án nhất định, R^2 là C_3-C_{10}xycloalkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl và C_6aryl.

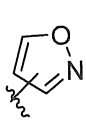
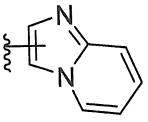
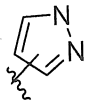
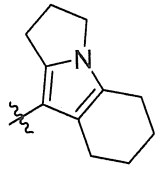
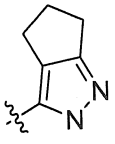
Theo các phương án nhất định, R^2 là heteoxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 14 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh có từ 3 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteoxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh có từ 3 đến 6 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteoxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh có từ 3 đến 5 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteoxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng.

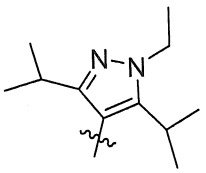
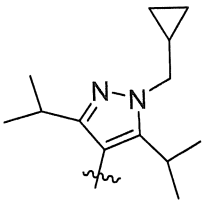
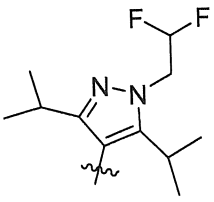
Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  , và  . Theo các phương án nhất định, R^2 là

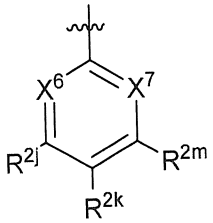
heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế với một hoặc nhiều C_1-C_6alkyl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có 5 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 8 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 9 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo các phương án nhất định, heteroaryl có 5 cạnh có từ 5 đến 12 nguyên tử vòng.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh chứa 2 nguyên tử nitơ.

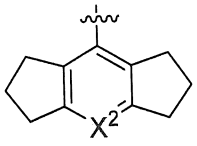
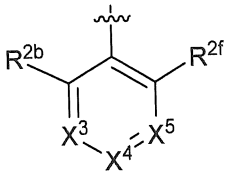
Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  , và  . Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_6aryl, oxo, và -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl.

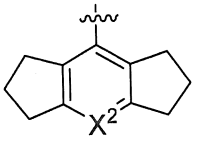
Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

Theo các phương án nhất định, R^2 là  , X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 vàX^7 là N. Theo các phương án nhất định, một trong số X^6 và X^7 là N. Theo các phương án nhất định, X^6 và X^7 đều là N.

Theo các phương án nhất định, R^2 là -$NR^{2g}R^{2h}$. Như đã mô tả ở trên, mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7

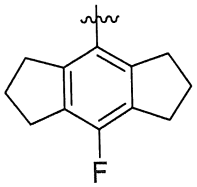
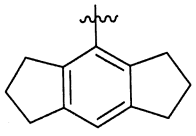
cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{21a}$,$-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, R^{2g} là H và R^{2h} là D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

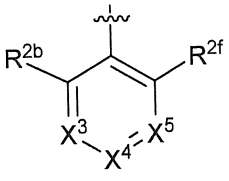
Theo các phương án nhất định, R^2 là  hoặc  ; trong đó X^2 là N hoặc CR^{2a}; X^3 là N hoặc CR^{2c}; X^4 là N hoặc CR^{2d}; và X^5 là N hoặc CR^{2e}.

Theo các phương án nhất định, R^2 là  .

Theo các phương án nhất định, X^2 là CR^{2a}. Theo các phương án nhất định, X^2 là N.

Theo các phương án nhất định, R^{2a} là H, halogen, C_1-C_6alkyl, hoặc $-COR^{3b}$. Trong các trường hợp nhất định, R^{2a} là H, flo, clo, metyl, hoặc -COOH.

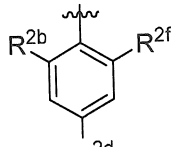
Theo các phương án nhất định, R^2 là  . Theo các phương án nhất định, R^2 là  .

Theo các phương án nhất định, R^2 là  .

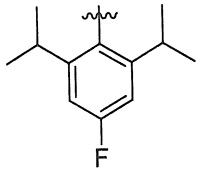
Theo các phương án nhất định, X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2d}.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, và -CN. Trong các

trường hợp nhất định, mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và C_1-C_6alkyl. Trong các trường hợp nhất định, hai trong số R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_1-C_6alkyl. Trong các trường hợp nhất định, ba trong số R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_1-C_6alkyl.

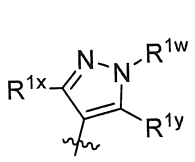
Theo các phương án nhất định, R^2 là 

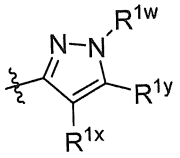
. Trong các trường hợp nhất định, R^{2b} và R^{2f} là C_1-C_6alkyl. Trong các trường hợp nhất định, R^{2d} là halogen.

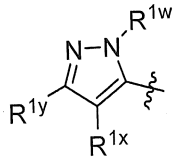
Theo các phương án nhất định, R^2 là 

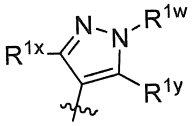
.

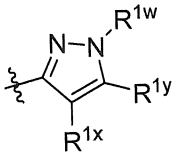
Theo các phương án nhất định, X^3 là N; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2d}. Theo các phương án nhất định, X^3 là CR^{2c}; X^4 là N; và X^5 là CR^{2d}. Theo các phương án nhất định, X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là N.

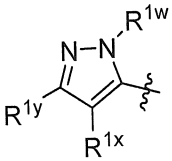
Như đã mô tả ở trên, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm 

, 

, 

. Theo các phương án nhất định, R^1 là 

. Theo các phương án nhất định, R^1 là 

. Theo các phương án nhất định, R^1 là 

.

Theo các phương án nhất định, R^{1w} và R^{1y} không đi cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo thànhheteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh.

Theo các phương án nhất định, R^{1x} và R^{1y} không đi cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo thànhC_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh.

Theo các phương án nhất định, R^{1y}, và các nguyên tử mà nó gắn vào, không cùng với hoặc R^{1x} hoặc R^{1w}, hoặc các nguyên tử đã gắn của chúng, tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl

hoặc

heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh.

. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1w}, R^{1x}, và R1y khác với H. Theo các phương án nhất định một trong số R^{1w}, R^{1x}, và R^{1y} khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1w}, R^{1x}, và R^{1y} đều khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1w}, R^{1x}, và R^{1y} là H.

Theo các phương án nhất định, R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{5a}$,$-C(O)R^{5b}$, $-P(O)R^{5b}R^{6b}$, $-S(O)_2R^{5b}$,$-S(O)R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, $-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, $-NO_2$,$-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo các phương án nhất định, R^{1w} là H hoặc C_1-C_6alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{1x} là H hoặc C_1-C_6alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{1y} là H hoặc C_1-C_6alkyl.

Theo các phương án nhất định, R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7

cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$.

Theo các phương án nhất định, khi R^{1w} và R^{1y} đi cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, thì R^{1w} và R^{1y} liền kề nhau.

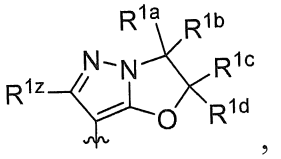
Theo các phương án nhất định, R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$,
-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$.

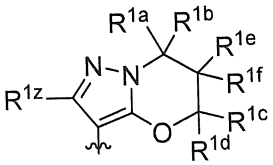
Theo các phương án nhất định, khi R^{1x} và R^{1y} C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, thì R^{1x} và R^{1y} liền kề nhau.

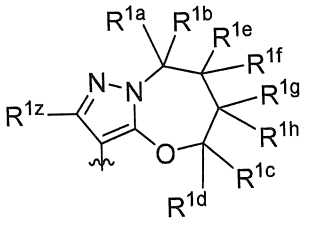
Theo các phương án nhất định, khi R^{1x} và R^{1y} đi cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, thì R^{1x} và R^{1y} liền kề nhau.

Theo các phương án nhất định, R^{1z} là H.

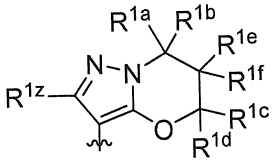
Như đã mô tả ở trên, theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

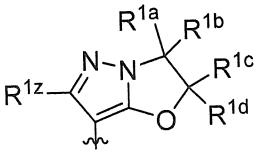


,


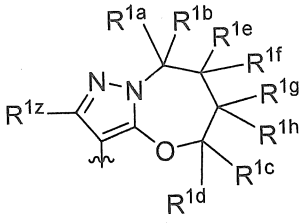
, và


.

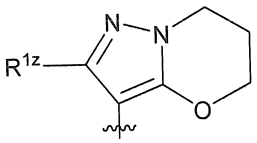
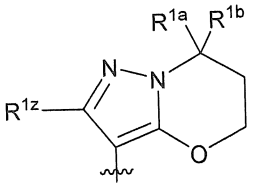
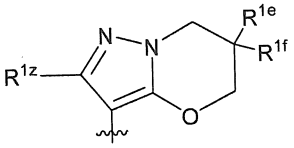
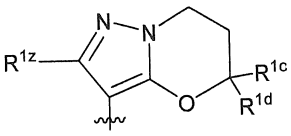
Theo các phương án nhất định, R^1 là


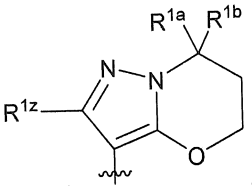
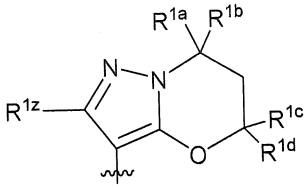
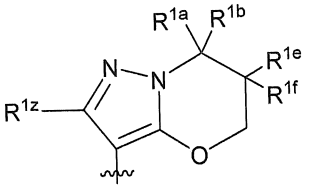
. Theo các phương án nhất định, R^1 là


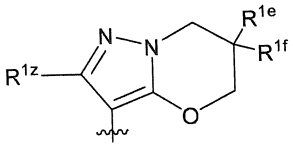
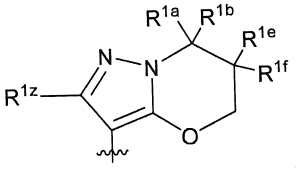
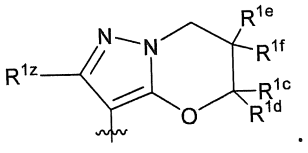
. Theo các phương án nhất định, R^1 là

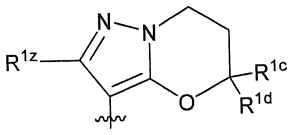
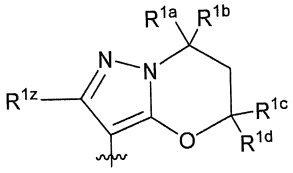
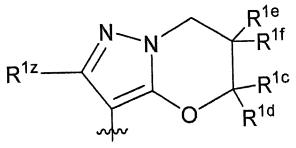


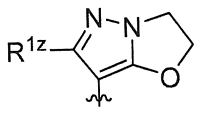
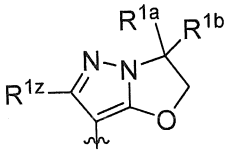
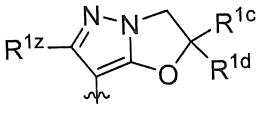
.

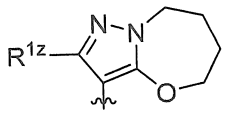
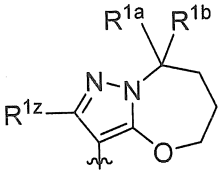
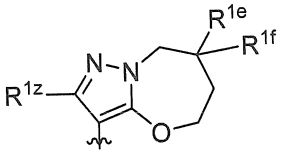
Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  .

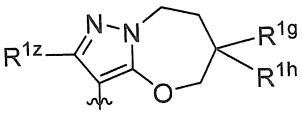
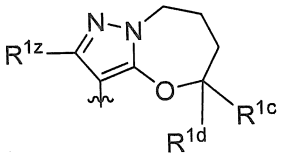
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

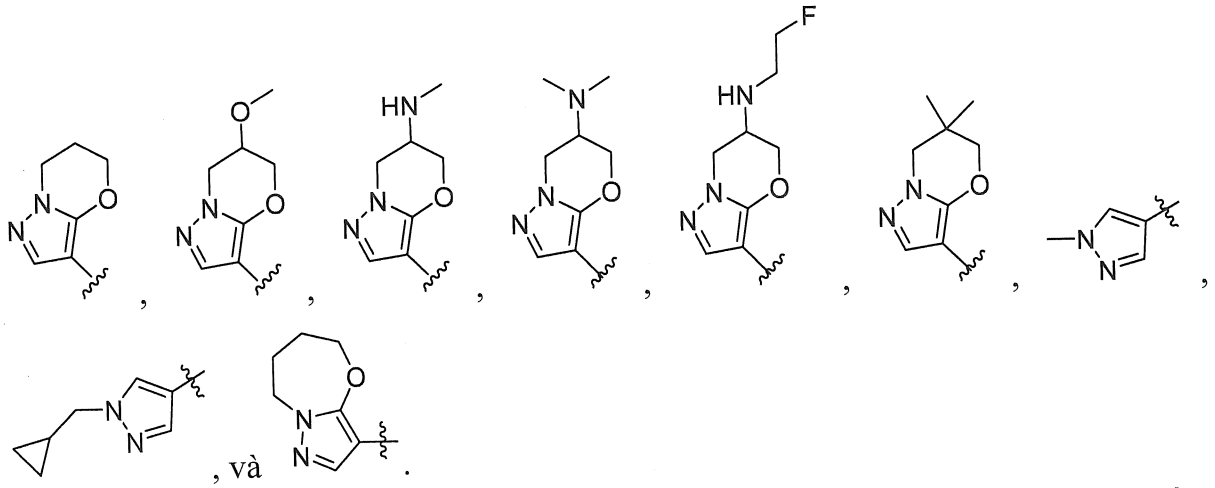
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

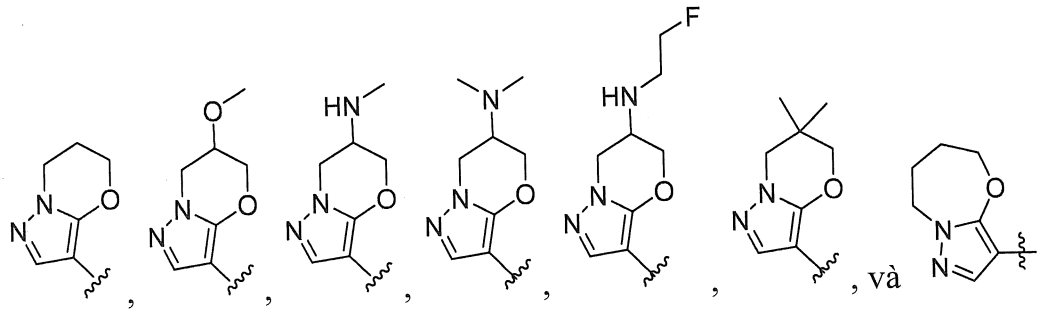
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  , và  .

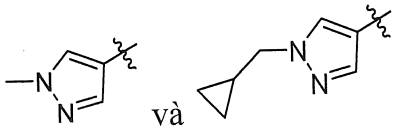
Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  .

Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  .

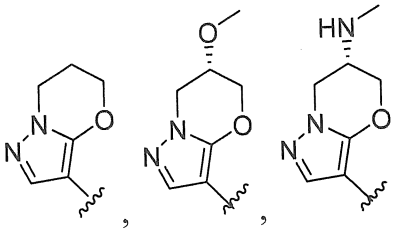
Theo các phương án nhất định, R^1 là  . Theo các phương án nhất định, R^1 là  .

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  , và .

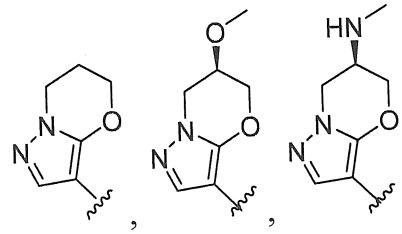
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  , và .

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  và .

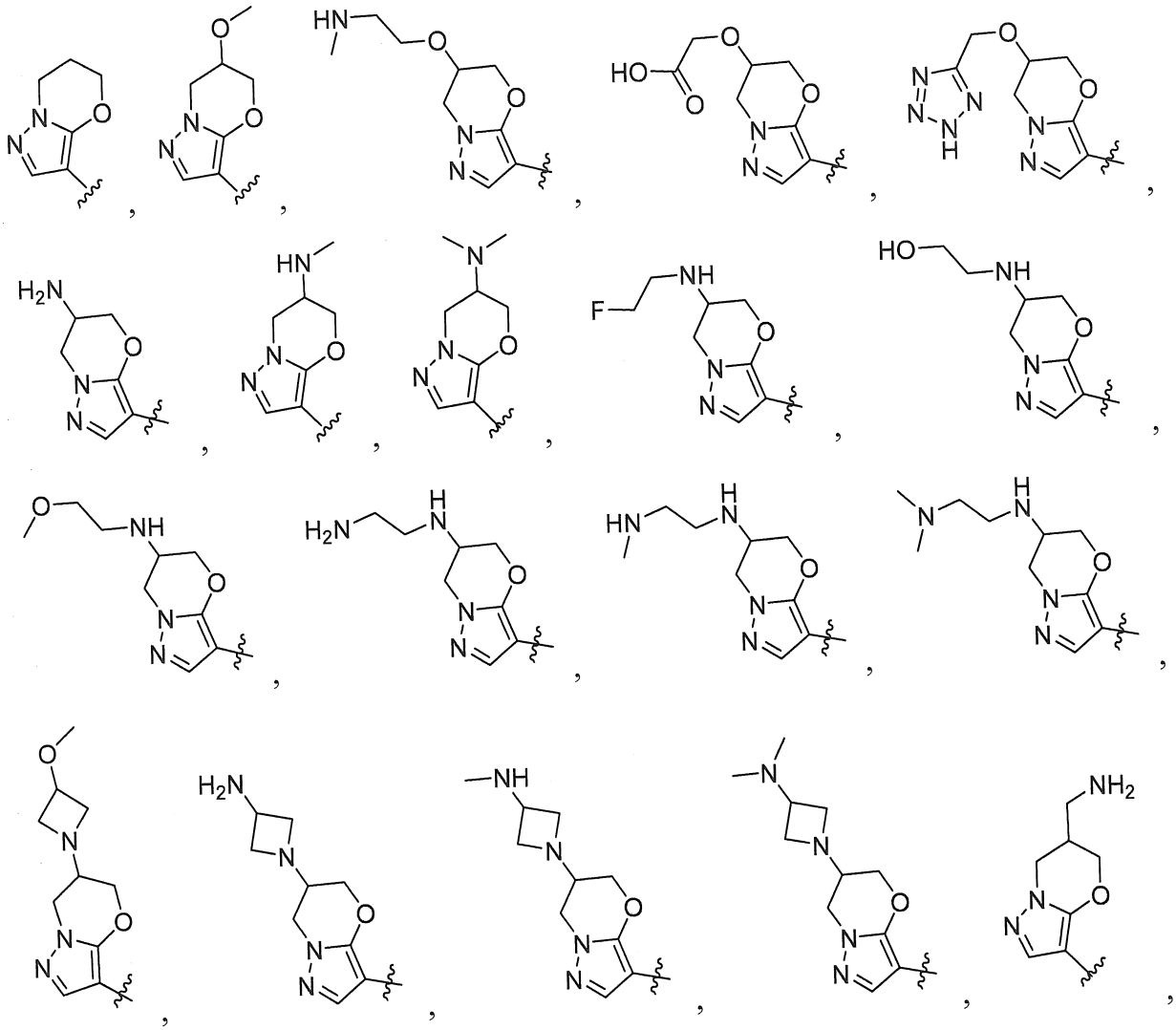
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

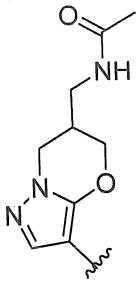
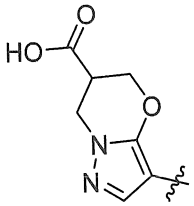
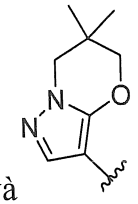


Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

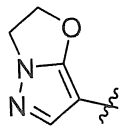
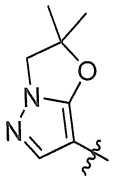


Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

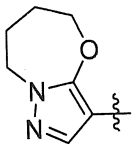
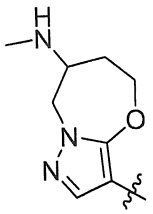
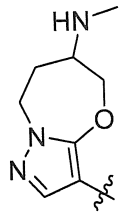
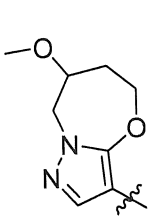
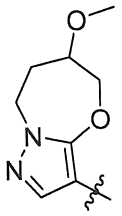
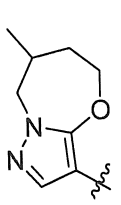
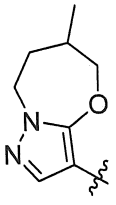


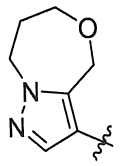
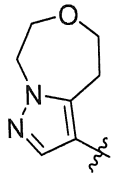


và  .

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

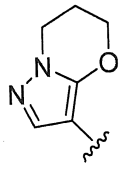
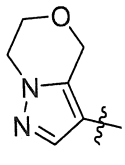
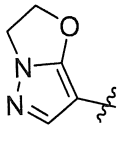
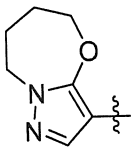
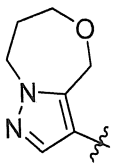
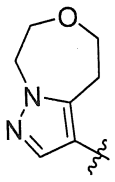

và  .

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

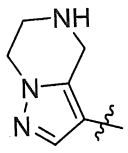
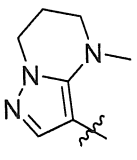
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


và  .

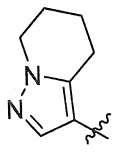
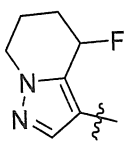
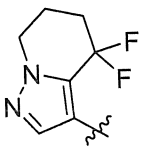
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

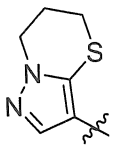
 ,  ,  ,  , 
và  .

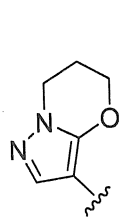
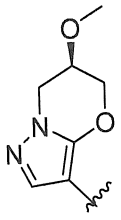
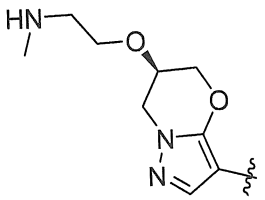
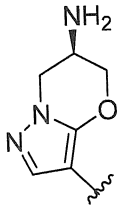
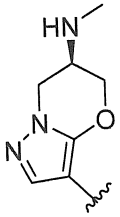
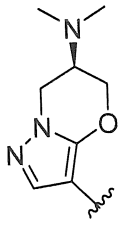
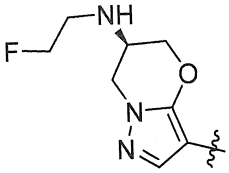
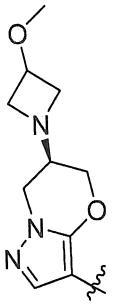
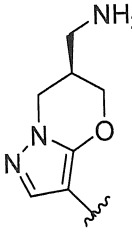
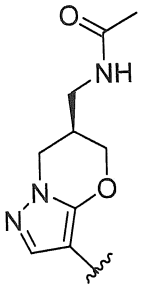
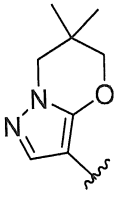
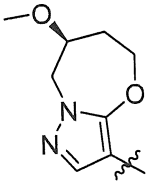
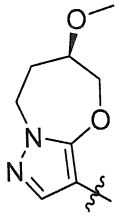
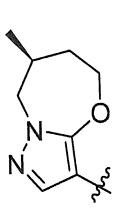
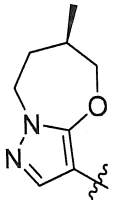
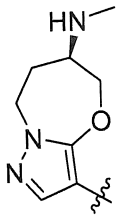
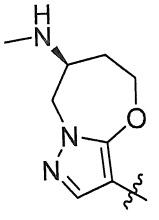
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

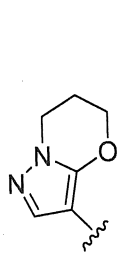
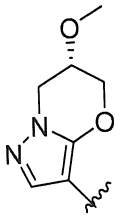
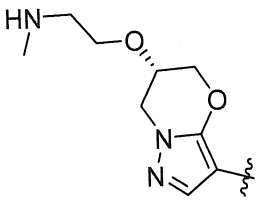
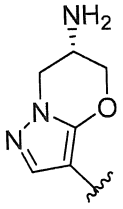
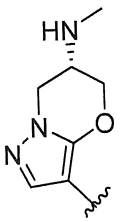
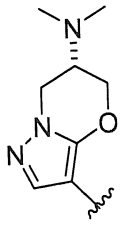
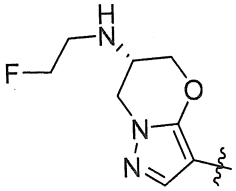
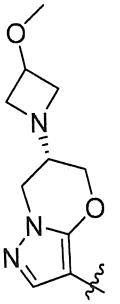
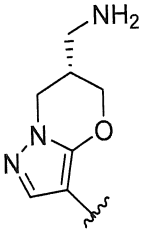
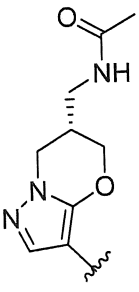
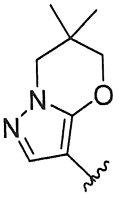
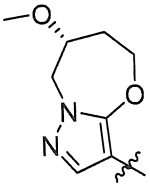

và  .

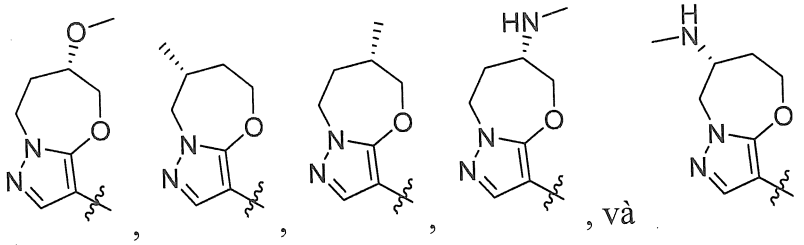
Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

 , 
và  .

Theo các phương án nhất định, R^1 là  .

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 



Theo các phương án nhất định, R^{1a} và R^{1b} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1a} và R^{1b} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1a} và R^{1b} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1a} và R^{1b} đều khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1a} và R^{1b} là H.

Theo các phương án nhất định, R^{1c} và R^{1d} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1c} và R^{1d} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1c} và R^{1d} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1c} và R^{1d} đều khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1c} và R^{1d} là H.

Theo các phương án nhất định, R^{1e} và R^{1f} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1e} và R^{1f} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1e} và R^{1f}khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1e} và R^{1f} khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1e} và R^{1f} là H.

Theo các phương án nhất định, R^{1g} và R^{1h} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1g} và R^{1h} là H.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm amino bazơ. Việc kết hợp của nhóm amino bazơ với hợp chất theo sáng chế, hợp chất này cũng có thể mang gốc axit, được kỳ vọng tồn tại dưới dạng ion lưỡng tính, có điện tích thực bằng không. Hợp chất ion lưỡng tính có thể có đặc tính lý hóa khác với axit hữu cơ yếu. Đặc biệt, thể tích phân phối in vivo có thể tăng lên cùng với liên kết protein huyết tương giảm đi.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} là $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} là $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ.

Theo các phương án nhất định, R^{1a} và R^{1b} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn

từ nhóm bao gồm -C(O)R^{11b}, -P(O)$R^{11b}R^{12b}$, -S(O)$_2R^{11b}$, -S(O)R^{11b}, –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1a} là H và R^{1b} là -C(O)R^{11b}, -P(O)$R^{11b}R^{12b}$, -S(O)$_2R^{11b}$, -S(O)R^{11b}, –$NR^{11a}R^{12a}$, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -C(O)R^{11b}, -P(O)$R^{11b}R^{12b}$, -S(O)$_2R^{11b}$, -S(O)R^{11b}, –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -C(O)R^{11b}, -P(O)$R^{11b}R^{12b}$, -S(O)$_2R^{11b}$, -S(O)R^{11b}, –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1a} và R^{1b} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1a} và R^{1b} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1a} và R^{1b} khác với H.

Theo các phương án nhất định, R^{1a} và R^{1b} độc lập là H, –$NR^{11a}R^{12a}$, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1a} là H và R^{1b} là –$NR^{11a}R^{12a}$, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm –$NR^{11a}R^{12a}$, –NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, và –NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1a} và R^{1b} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1a} và R^{1b} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1a} và R^{1b} đều khác với H. Theo các phương án nhất định, R^{1a} và R^{1b} là H.

Theo các phương án nhất định, R^{1c} và R^{1d} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1c} là H và R^{1d} là $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1c} và R^{1d} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1c} và R^{1d} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1c} và R^{1d} khác với H.

Theo các phương án nhất định, R^{1c} và R^{1d} độc lập là H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1c} là H và R^{1d} là $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và

$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1c} và R^{1d} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1c} và R^{1d} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1c} và R^{1d} khác với H.

Theo các phương án nhất định, R^{1e} và R^{1f} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1e} là H và R^{1f} là $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1e} và R^{1f} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1e} và R^{1f} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1e} và R^{1f} khác với H.

Theo các phương án nhất định, R^{1e} và R^{1f} độc lập là H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$,

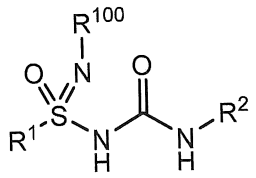
$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1e} là H và R^{1f} là $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1e} và R^{1f} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1e} và R^{1f} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1e} và R^{1f} khác với H.

Theo các phương án nhất định, R^{1g} và R^{1h} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1g} là H và R^{1h} là $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có

từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1g} và R^{1h} đều khác với H.

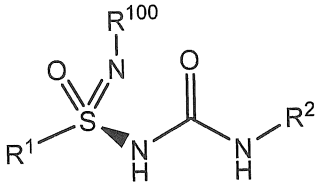
Theo các phương án nhất định, R^{1g} và R^{1h} độc lập là H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, R^{1g} là H và R^{1h} là $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. Theo các phương án nhất định, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{1g} và R^{1h} khác với H. Theo các phương án nhất định, cả R^{1g} và R^{1h} đều khác với H.

Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) (ví dụ, Công thức (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), và (I-6)):

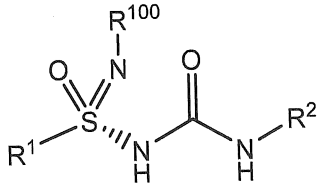


(I).

Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất có công thức (Ia):

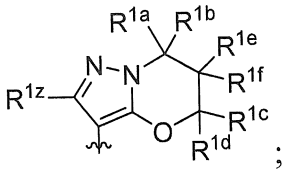

(Ia).

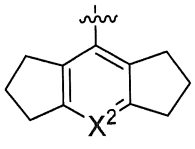
Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất có công thức (Ib):


(Ib).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), có một, hai, hoặc ba trong số các đặc tính sau đây:

R^{100} là H;

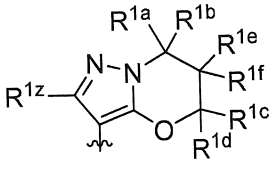
R^1 là  ;

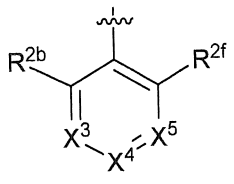
R^2 là  ; và

X^2 là CH hoặc CF.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), có một, hai, hoặc ba trong số các đặc tính sau đây:

a) R^{100} là H;

b) R^1 là  ;

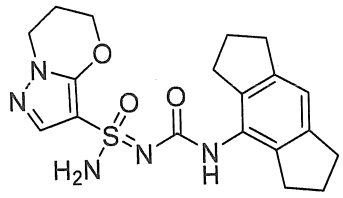
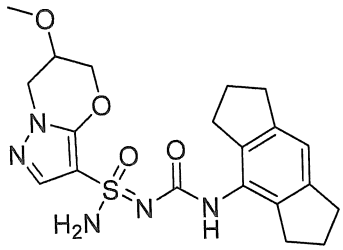
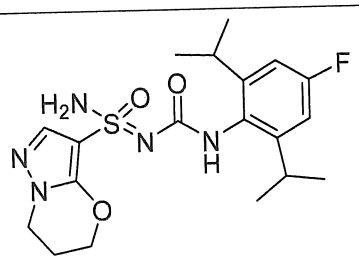
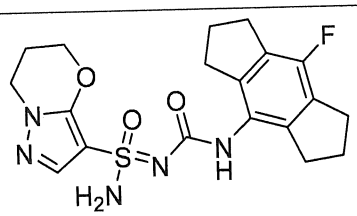
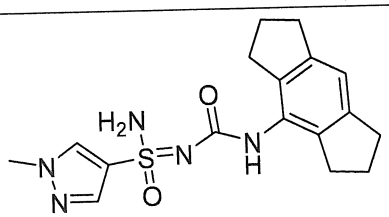
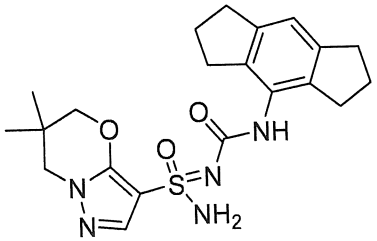
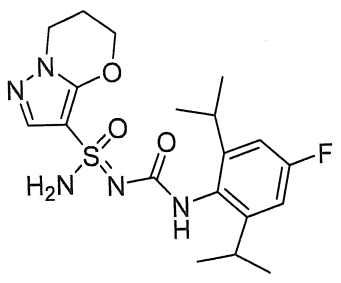
c) R^2 là  ; và

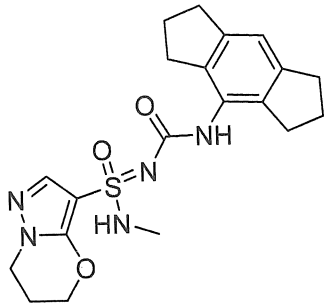
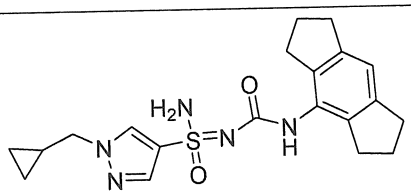
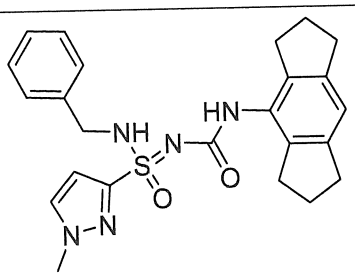
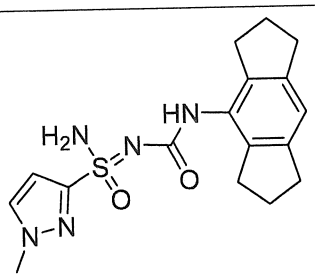
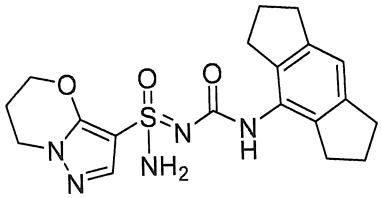
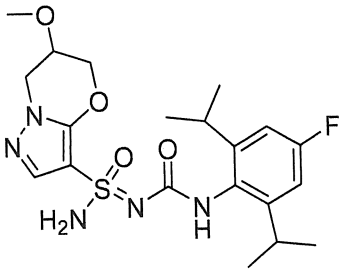
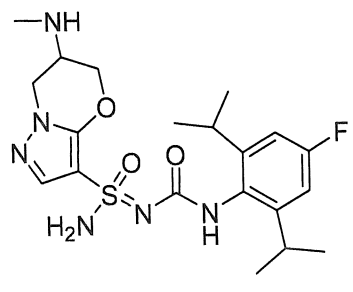
d) X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2d}.

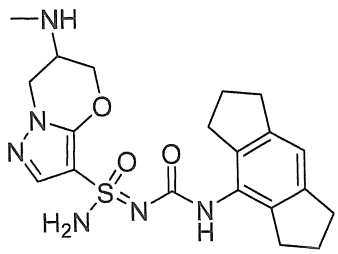
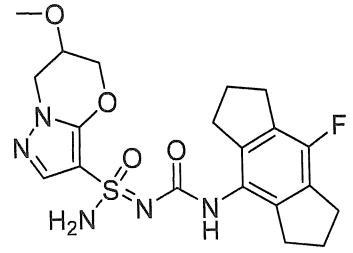
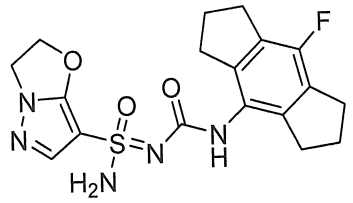
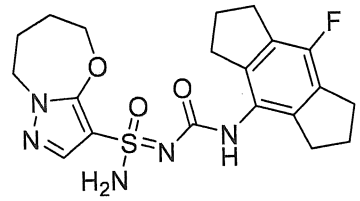
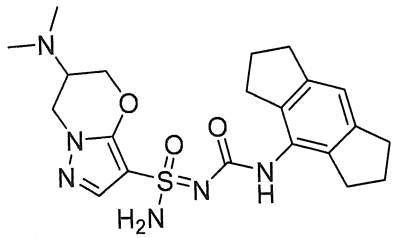
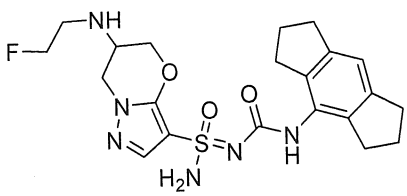
Các hợp chất đại diện được liệt kê trong Bảng 1. Cần phải hiểu rằng các đồng phân đối quang và đồng phân không đối quang riêng rẽ nêu trong bảng bên dưới bởi số

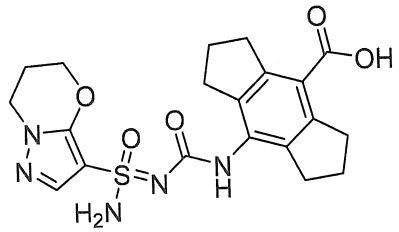
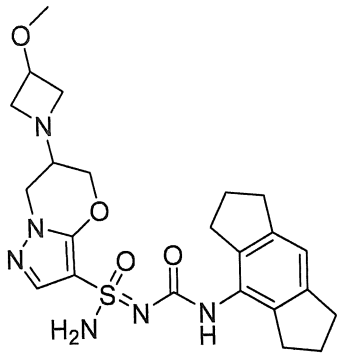
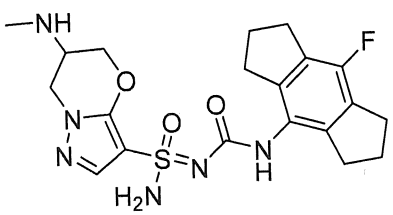
thứ tự hợp chất và tên hợp chất, và cấu trúc tương ứng của nó cũng dễ dàng xác định được từ đó. Theo một vài trường hợp, đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang được xác định bằng đặc tính tương ứng, ví dụ, thời gian giữ trên HPLC không đối xứng hoặc hoạt tính sinh học của nó, và cấu hình lập thể tuyệt đối của các tâm không đối xứng được tùy ý chỉ định.

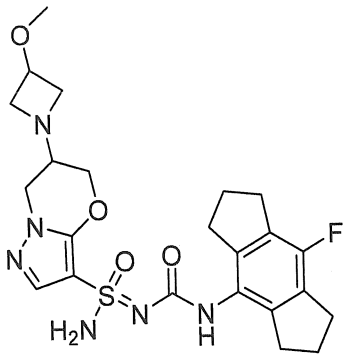
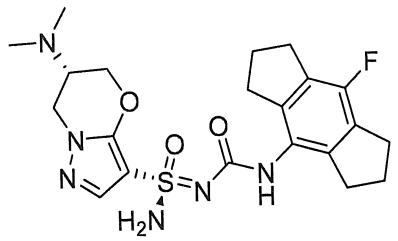
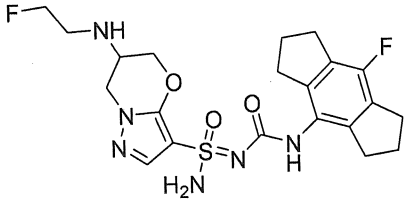
Bảng 1

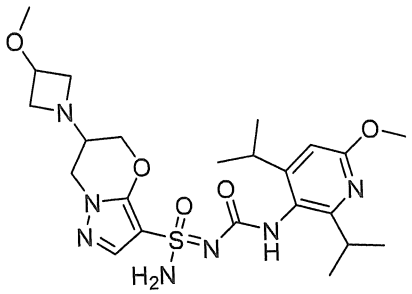
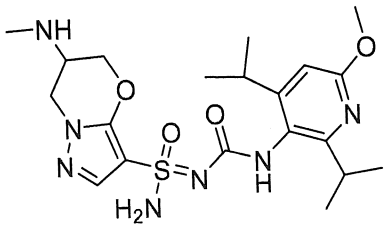
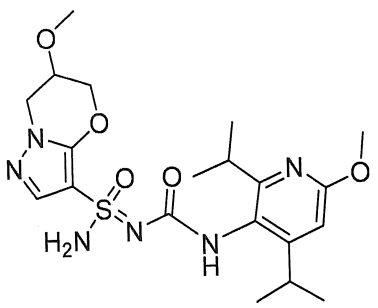
Ví dụ Số	Cấu trúc hợp chất	Tên
1		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]-3-sulfonimidamit
2 19 20		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
3		*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
4 21 22		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
5		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonimidamit
6 80 81		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
7 8		*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

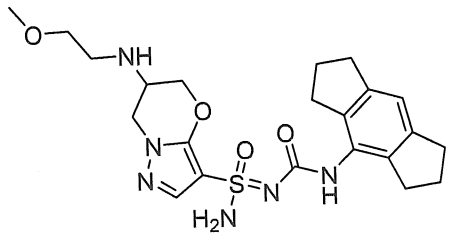
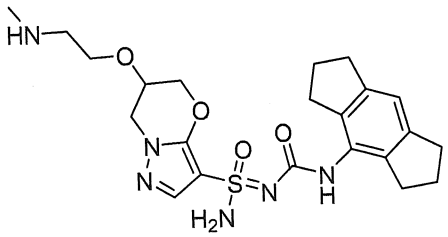
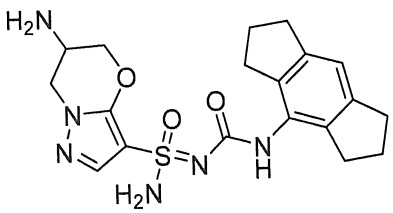
9		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
10		1-(xyclopropylmetyl)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1*H*-pyrazol-4-sulfonimidamit
11		*N*-benzyl-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonimidamit
12		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonimidamit
13 14		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]-3-sulfonimidamit
15 23 24		*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
16 27 28		*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

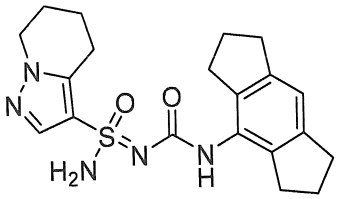
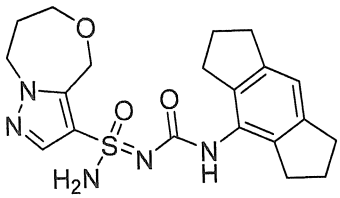
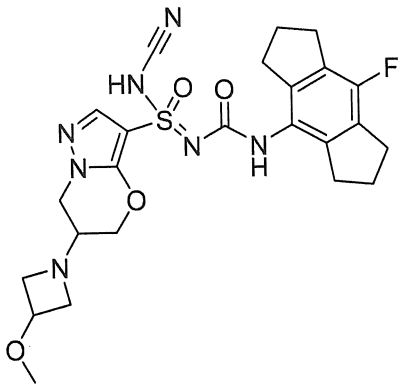
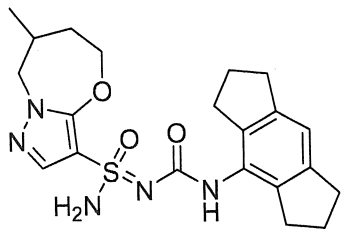
17 25 26		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
18 31 32		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
29		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit
30		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
33 34		6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
35 36		6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-

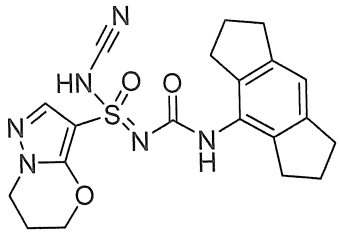
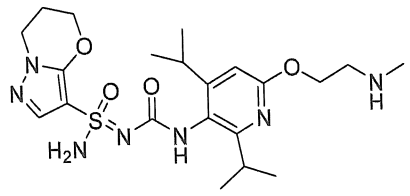
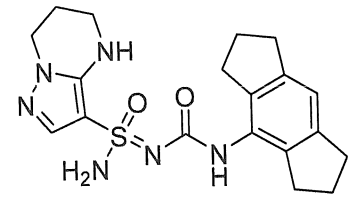
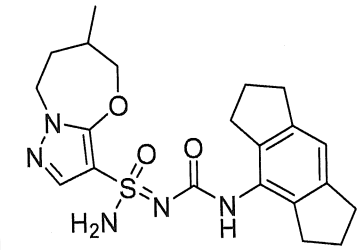
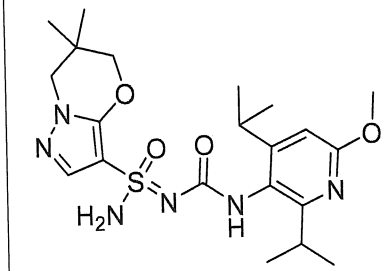
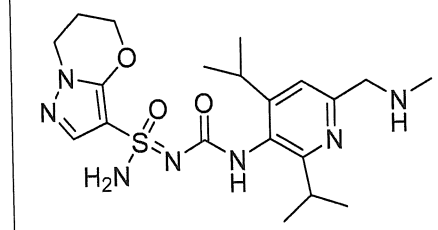
		pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
37		Axit 8-(3-(amino(6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-yl)(oxo)-λ^6-sulfaneyliden)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-carboxylic
38 39		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
40 41 82 83		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

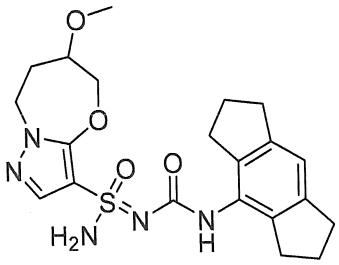
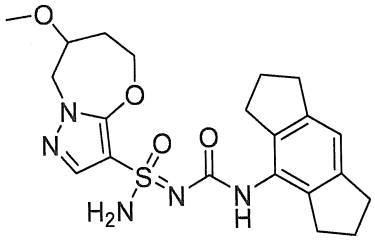
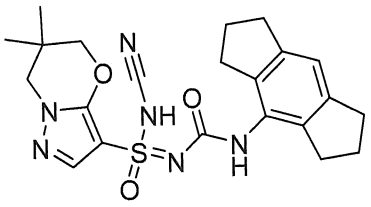
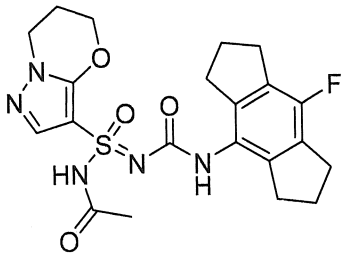
42 43		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
44 45		6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
46 47		*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-

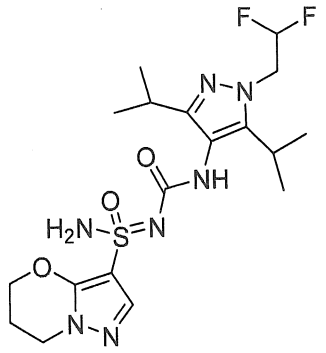
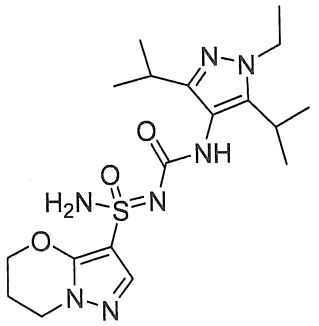
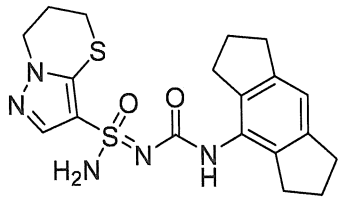
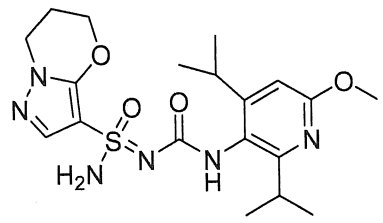
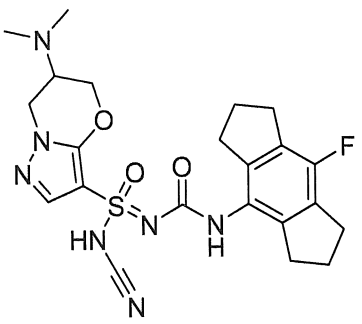
		s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
48 49		*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
50 51		*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
52 53		*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-

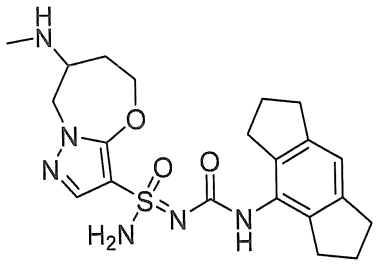
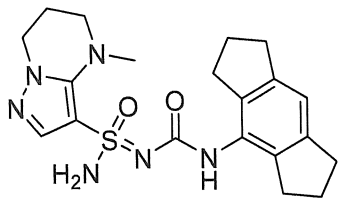
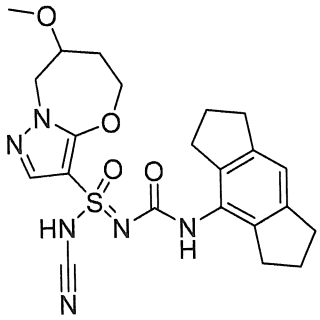
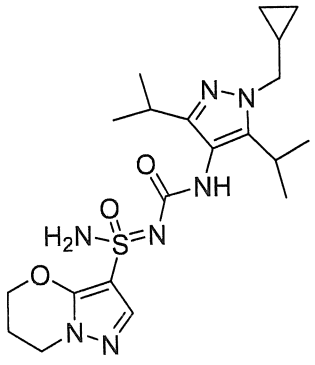
		metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
54 55		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
56 57		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
58 59		6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

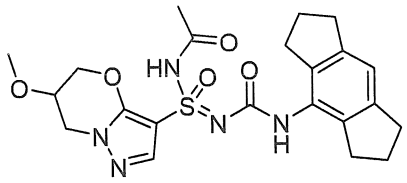
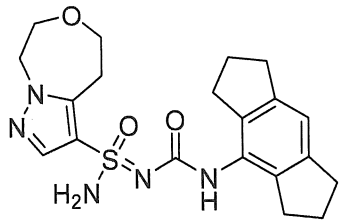
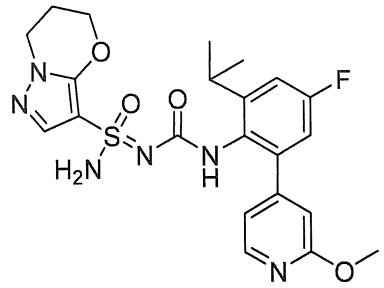
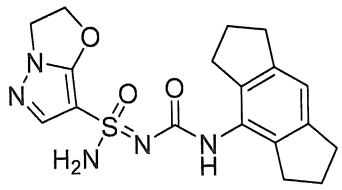
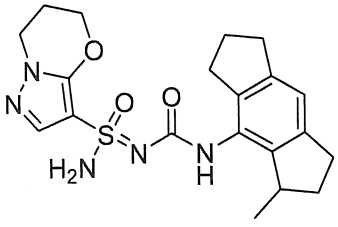
		(6*R*)-6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
60		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit
61 62		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit
63		*N*-xyano-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*-xyano-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*-xyano-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
64 65 66 67		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit

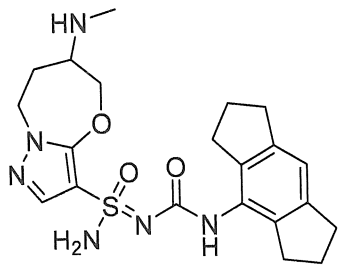
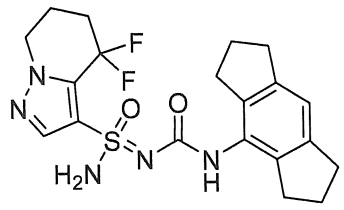
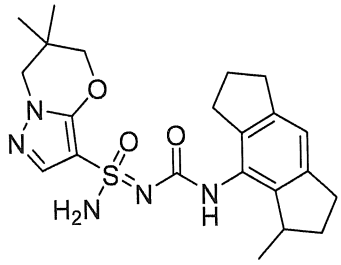
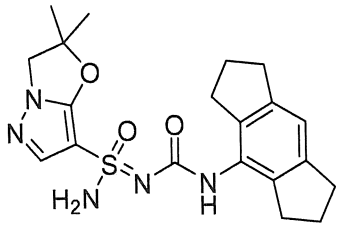
68 69		*N*-xyano-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
70 71		*N'*-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
72 73		*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit
74 75 78 79		*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
76 77		*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
84 85		*N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

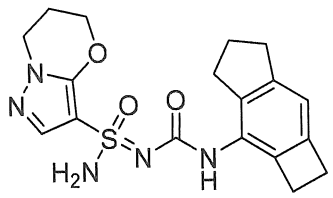
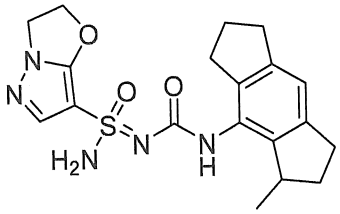
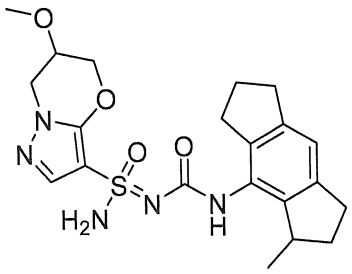
86 87 92 93		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
88 89 90 91		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
94		*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
95		*N*-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit

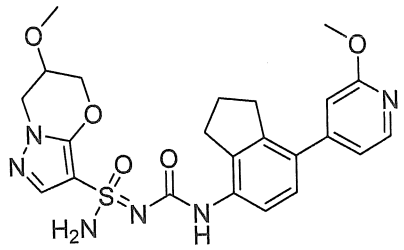
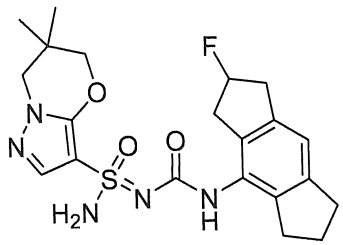
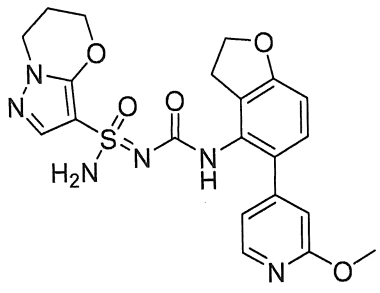
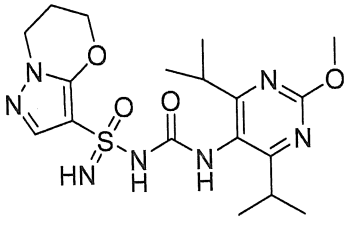
96 97		*N'*-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
98 99		*N'*-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
100 101		*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit
102 103		*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
104 111		*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

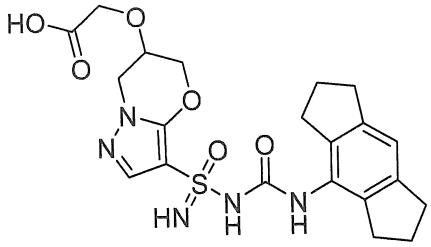
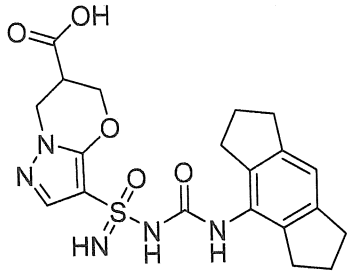
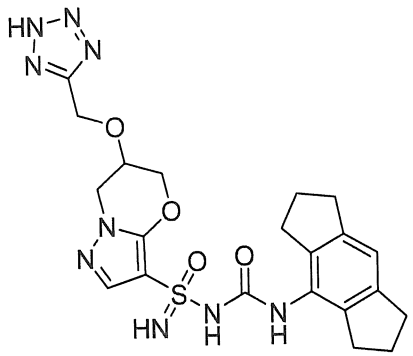
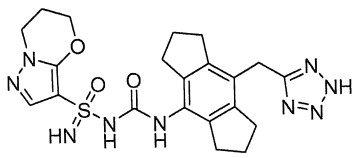
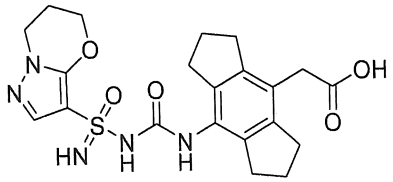
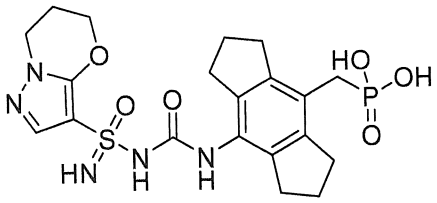
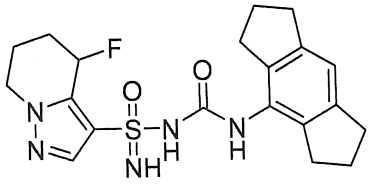
105 106 109 110		*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
107 108		*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit
112 121 122 123		*N*-xyano-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*R*)-*N*-xyano-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (7*S*)-*N*-xyano-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
113 114		*N'*-((1-(xyclopropylmetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

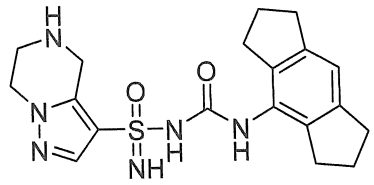
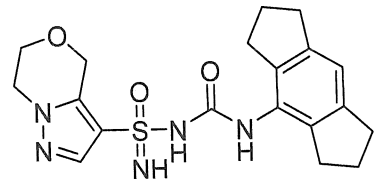
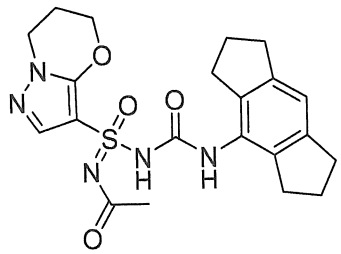
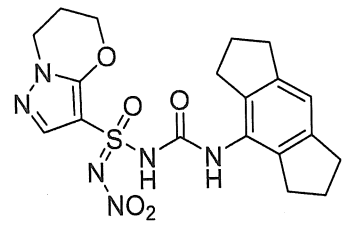
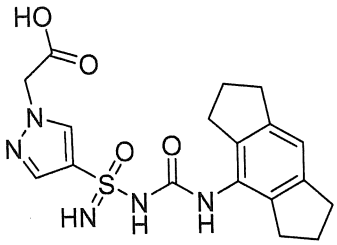
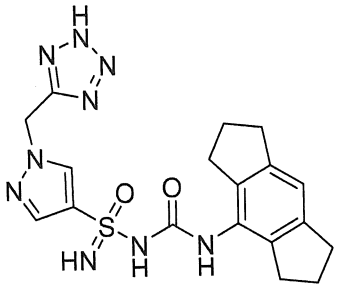
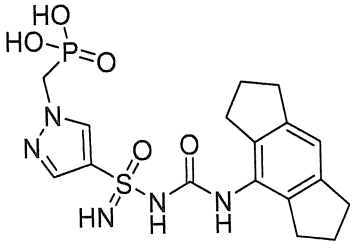
115 116		*N*-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit *N*-((6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit *N*-((6*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit
117 118		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit
119 120		*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
124 125		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit
126 127 128 129		*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit *N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit *N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

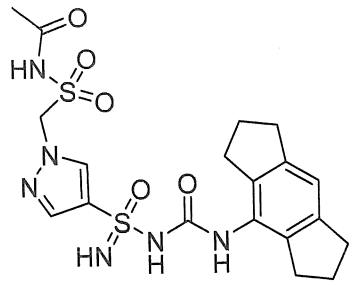
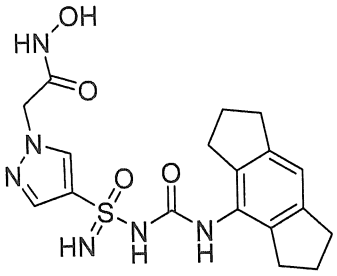
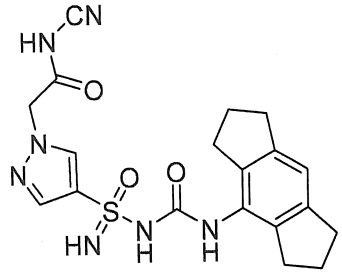
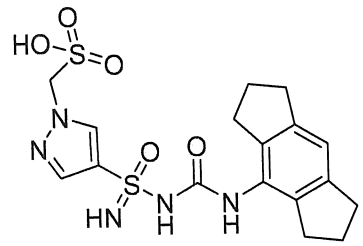
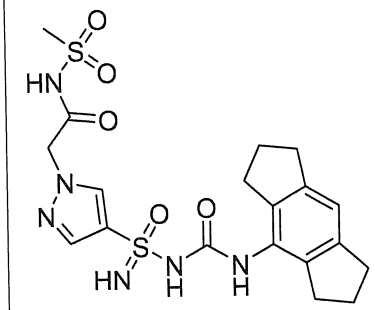
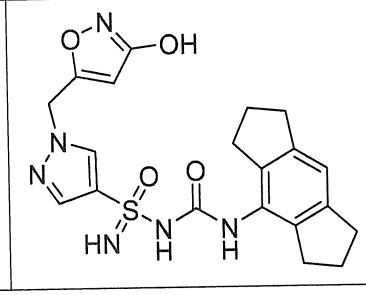
130 131 132		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit
133 134		4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit
135 136 137 138		6,6-dimetyl-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit 6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit 6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
139 140		*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit

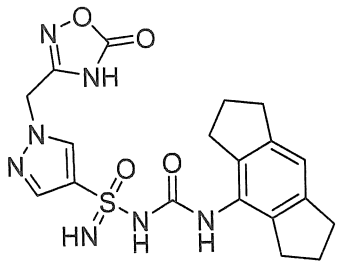
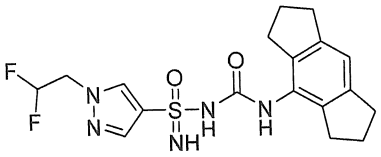
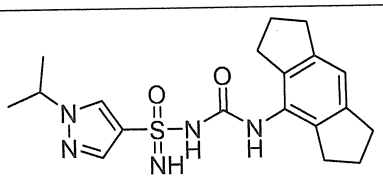
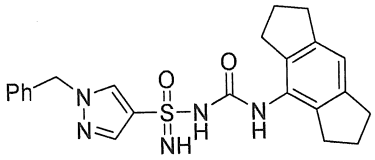
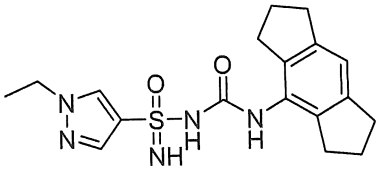
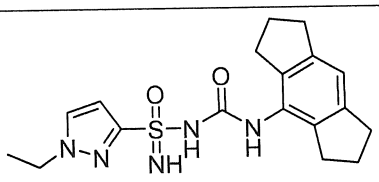
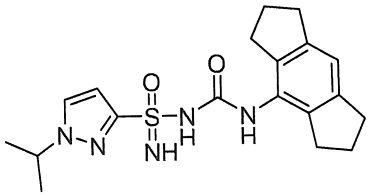
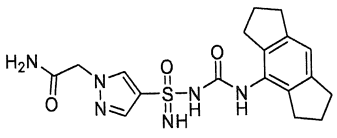
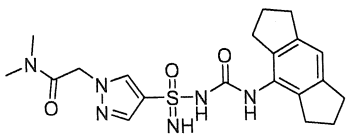
141 142		*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
143 144 145 146		*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit *N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit *N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit
147 148 149 150		6-metoxy-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

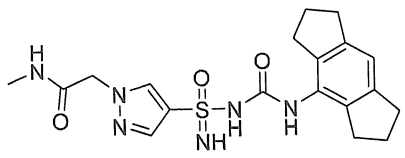
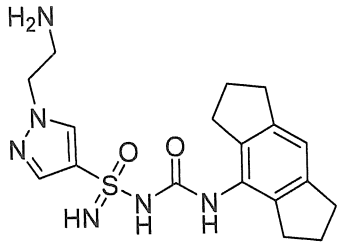
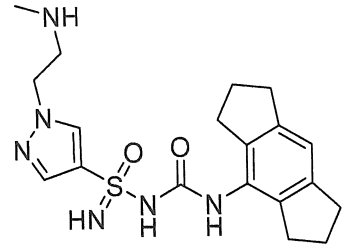
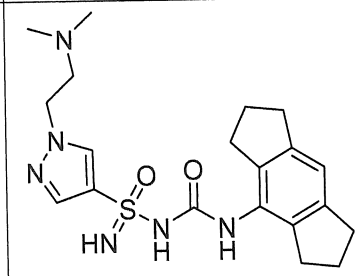
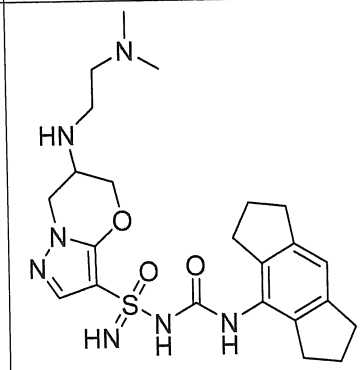
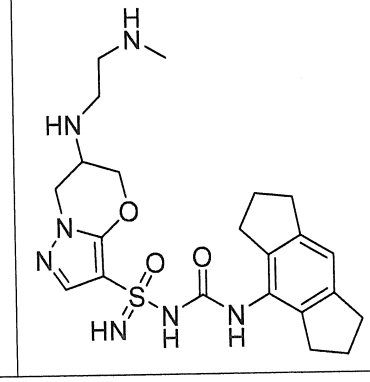
151 152		6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (6*R*)-6-metoxy-N'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
153 154 155 156		*N*'-((2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit *N*'-(((*S*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit *N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
157 158		*N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
159		N'-((4,6-diisopropyl-2-metoxypyrimidin-5-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

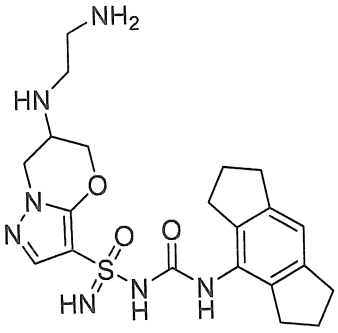
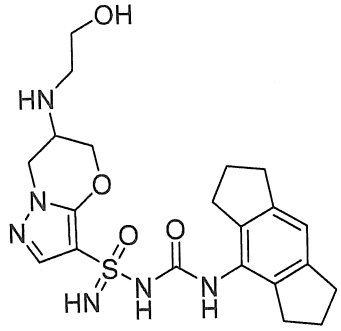
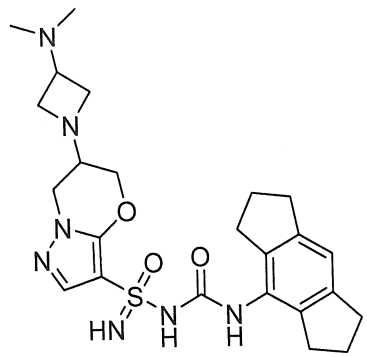
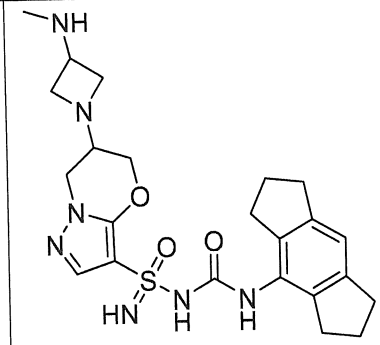
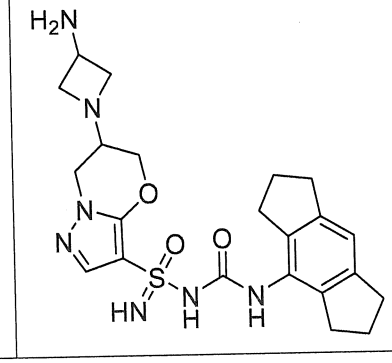
160		Axit 2-((3-(N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)oxy)axetic
161		Axit 3-(N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-carboxylic
162		6-((2H-tetrazol-5-yl)metoxy)-N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
163		N'-((8-((2H-tetrazol-5-yl)metyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
164		Axit 2-(8-(3-(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)axetic
165		Axit ((8-(3-(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)metyl)phosphonic
166		4-flo-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-sulfonimidamit

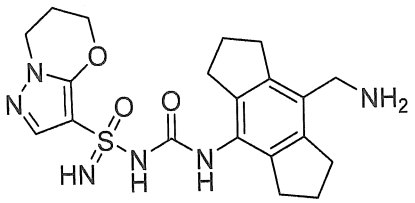
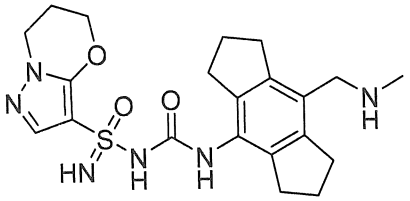
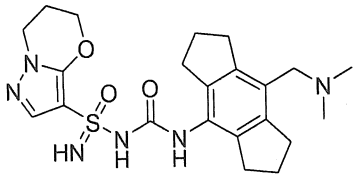
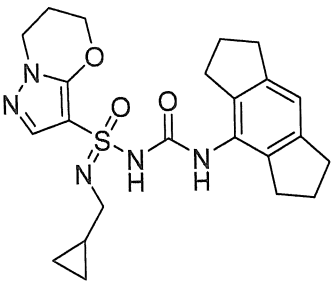
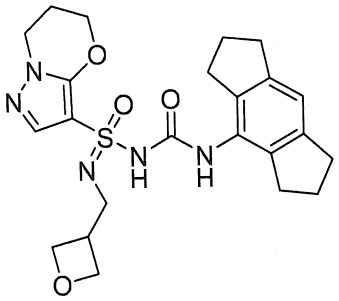
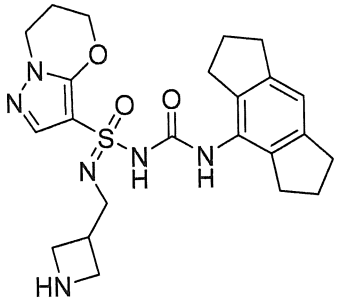
167		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-3-sulfonimidamit
168		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-sulfonimidamit
169		N-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit
170		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-nitro-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
171		Axit 2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic
172		1-((2H-tetrazol-5-yl)metyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
173		Axit ((4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phosphonic

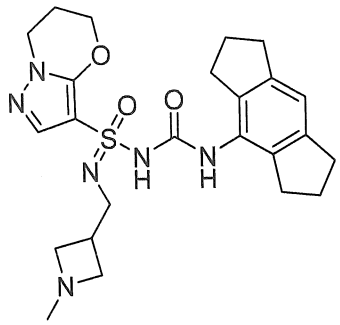
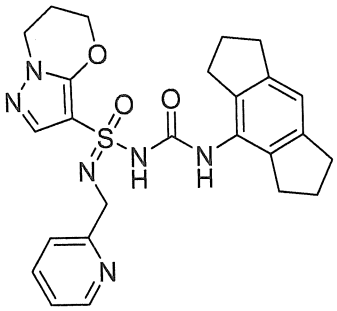
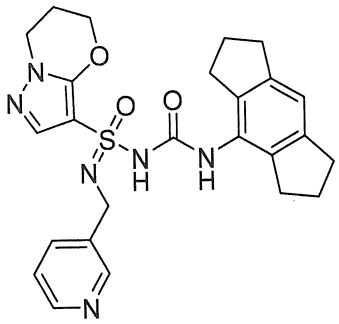
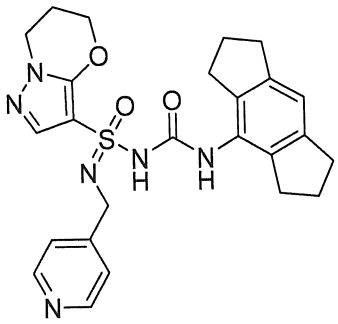
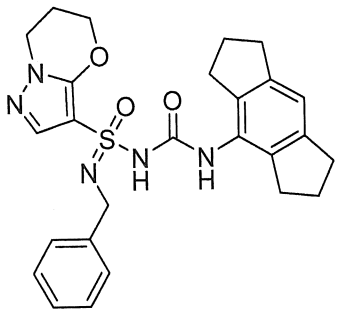
174		N-(((4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)sulfonyl)axetamit
175		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-hydroxyaxetamit
176		N-xyano-2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetamit
177		Axit (4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)metansulfonic
178		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit
179		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-((3-hydroxyisoxazol-5-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit

180		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-((5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
181		1-(2,2-difloetyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
182		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
183		1-benzyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
184		1-etyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
185		1-etyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit
186		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamid2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetamit
187		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetamit
188		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

189		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)sulfamidimidoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylaxetamit
190		1-(2-aminoetyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
191		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-(2-(metylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
192		1-(2-(dimetylamino)etyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-4-sulfonimidamit
193		6-((2-(dimetylamino)etyl)amino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
194		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-(metylamino)etyl)amino)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

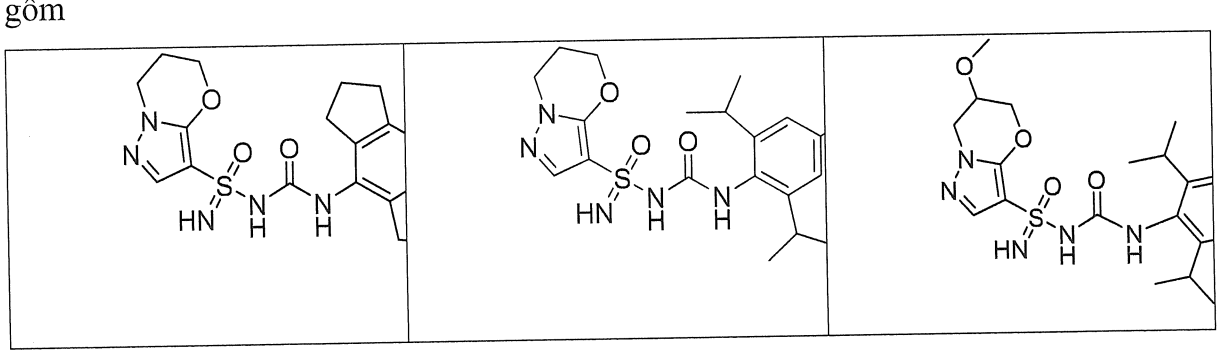
195		6-((2-aminoetyl)amino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
196		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-hydroxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
197		6-(3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
198		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
199		6-(3-aminoazetidin-1-yl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

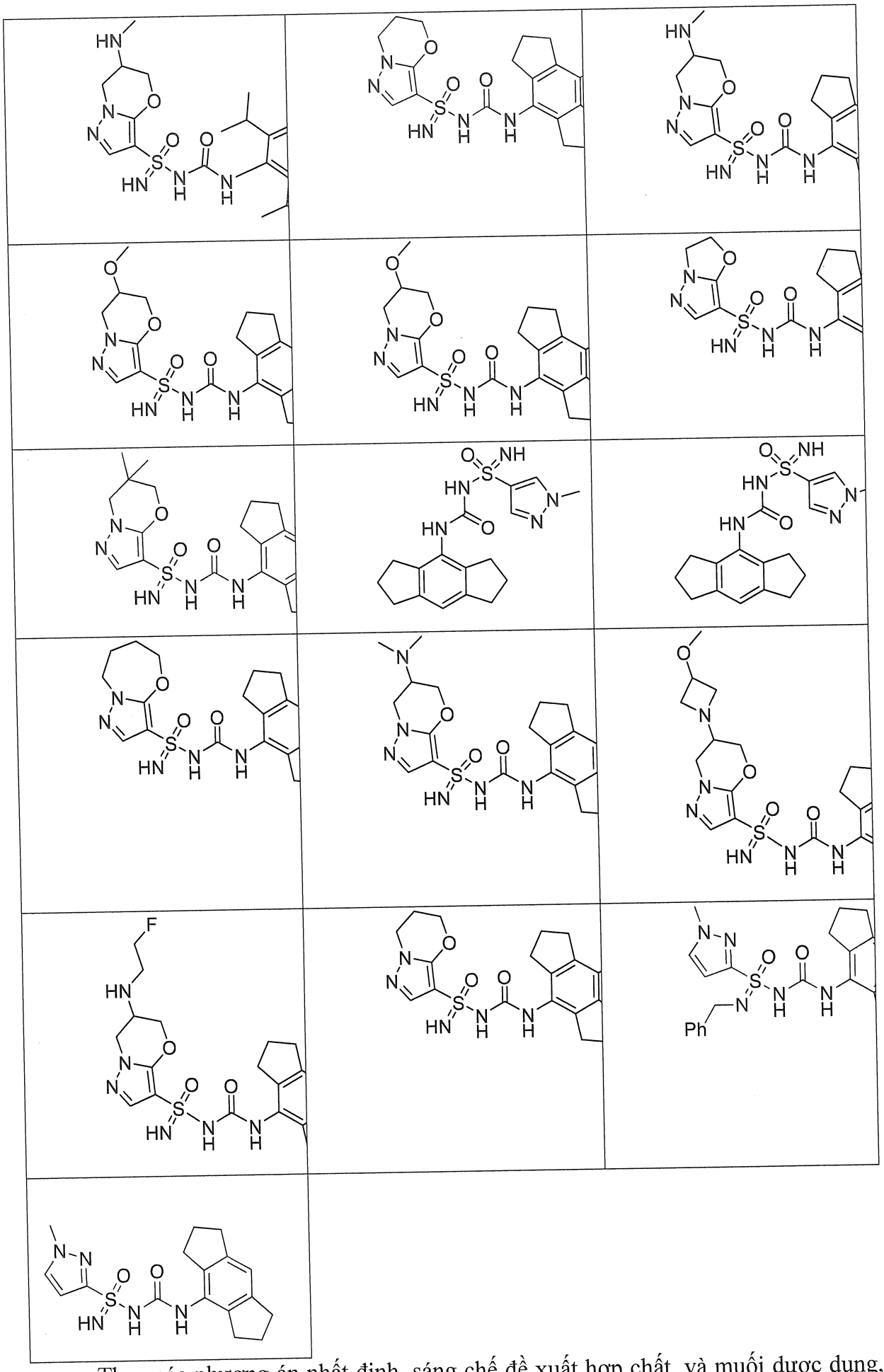
200		N-((8-(aminometyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
201		N-((8-((metylamino)metyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
202		N-((8-((dimetylamino)metyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
203		N'-(xyclopropylmetyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
204		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-(oxetan-3-ylmetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
205		N'-(azetidin-3-ylmetyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

206		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-((1-metylazetidin-3-yl)metyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
207		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-(pyridin-2-ylmetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
208		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-(pyridin-3-ylmetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
209		N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-(pyridin-4-ylmetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit
210		N'-benzyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

Theo một số phương án, được đề xuất là hợp chất được chọn từ hợp chất số 1-210 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, được đề xuất là hợp chất được chọn từ hợp chất số 1-158 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, được đề xuất là hợp chất được chọn từ hợp chất số 159-158 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất số1-158 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất số 1-39 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất số 37, 60, 68-69, 72-73, 102-103 và 159-170 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất số 171-189 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất số 190-202 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất số 203-210 trong Bảng 1, hoặc muối (ví dụ, muối dược dụng), solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó.

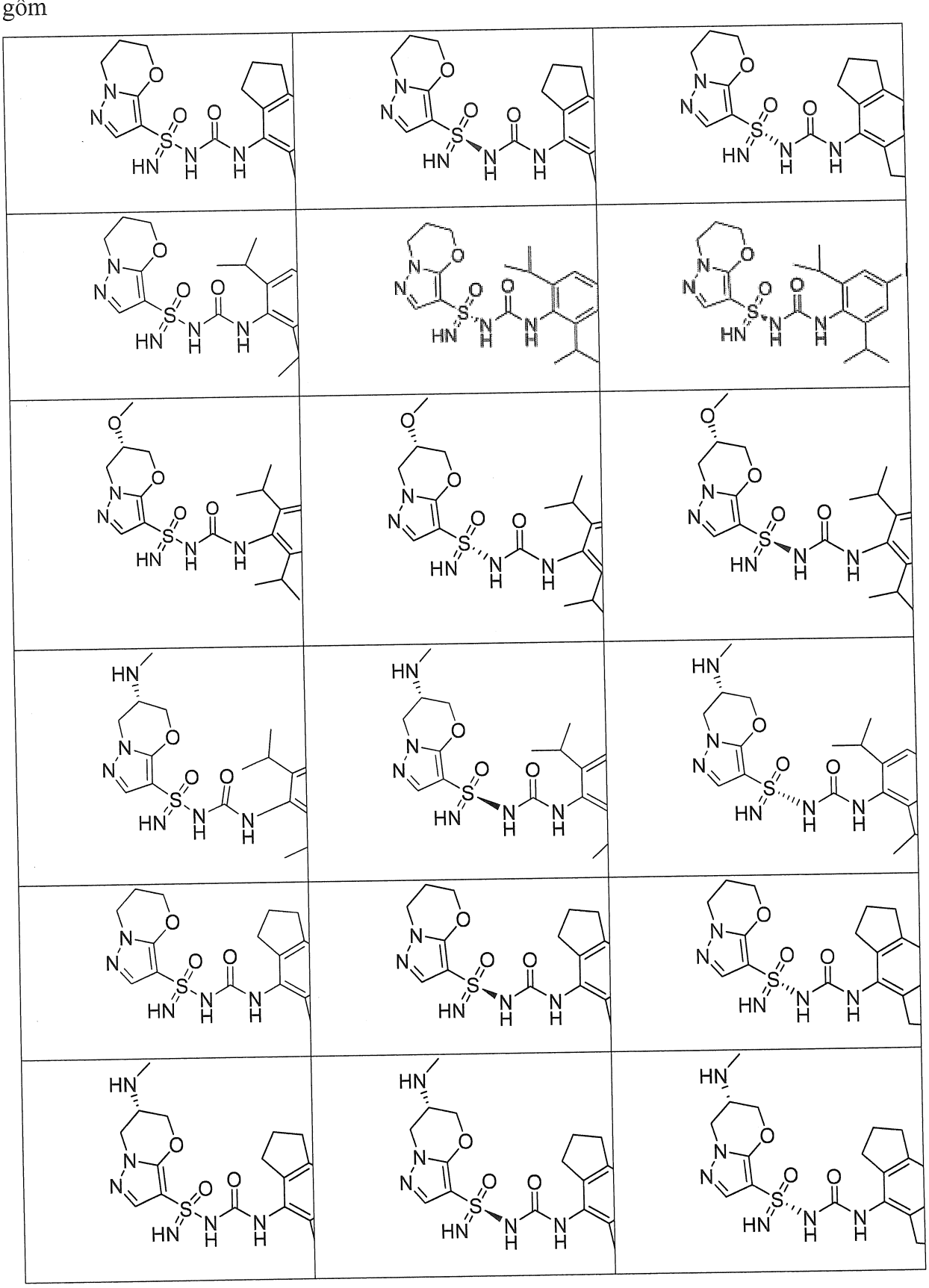
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, và chất hỗ biến của nó, được chọn từ nhóm bao gồm

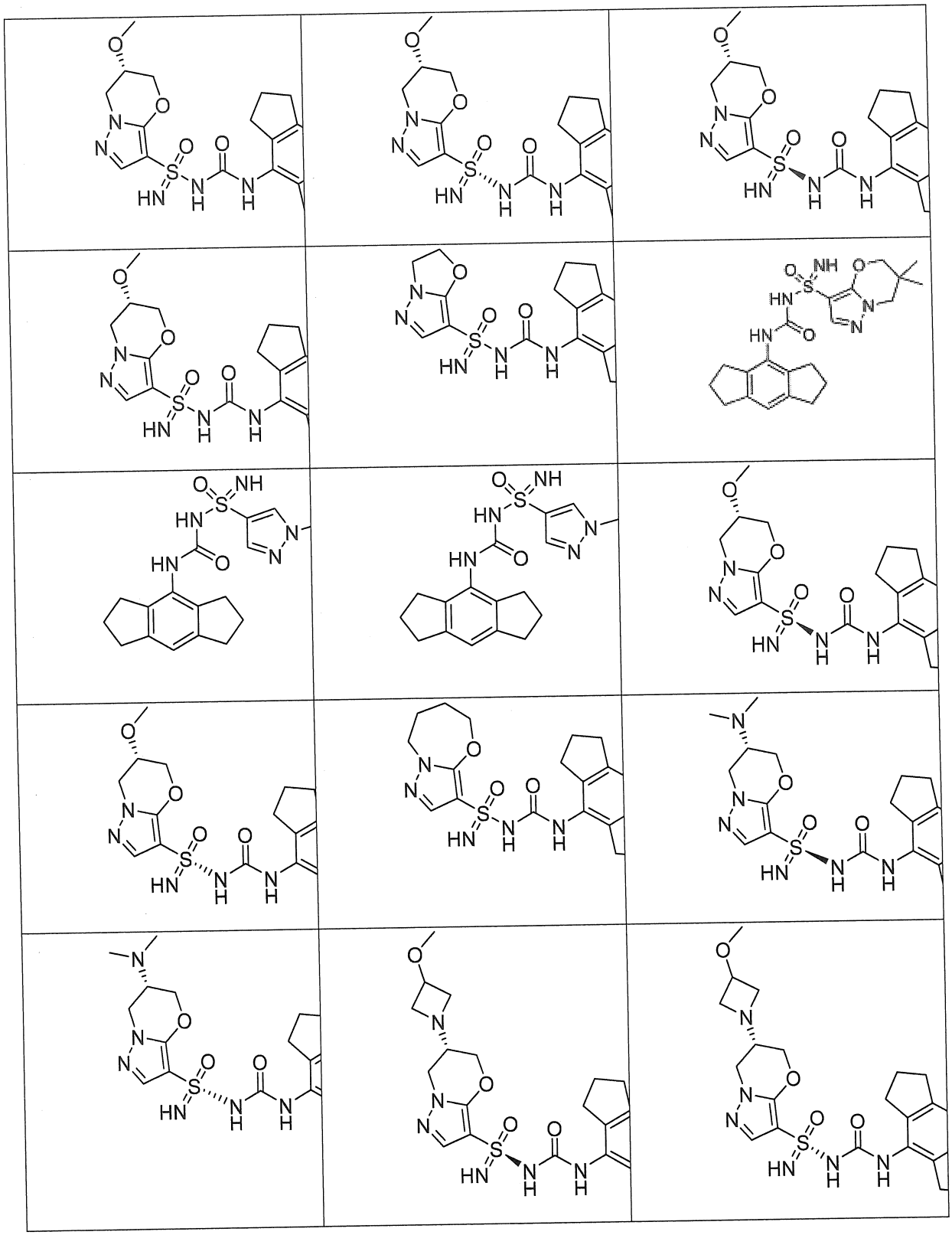


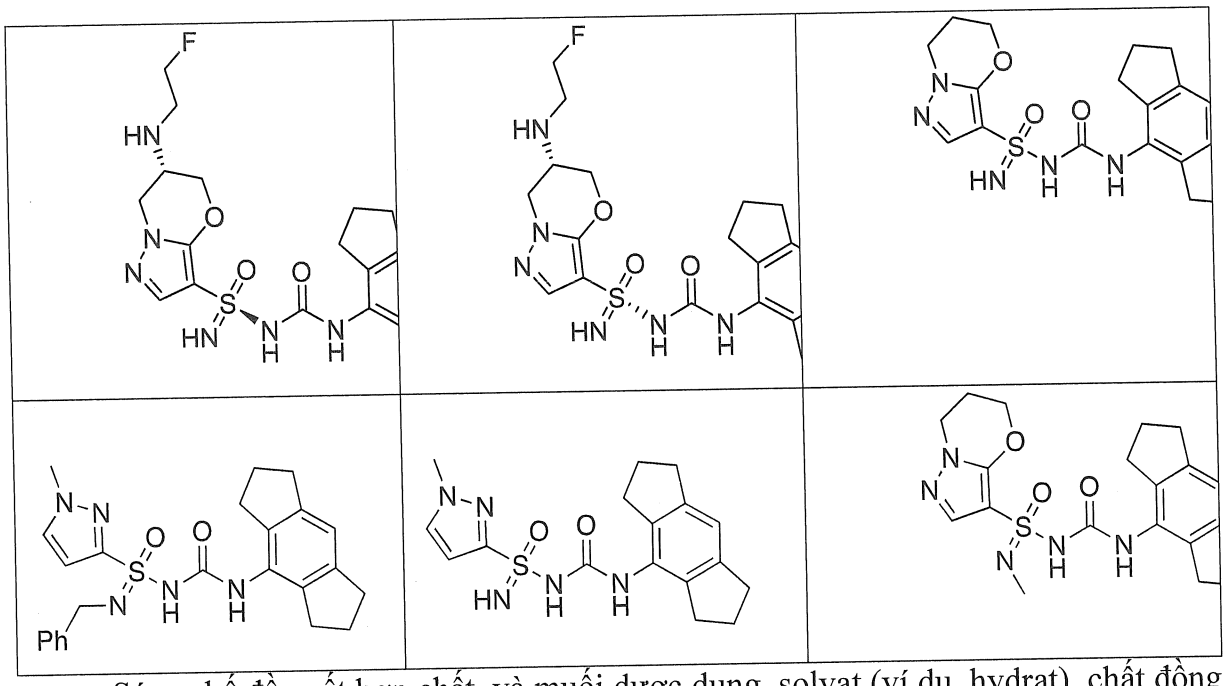


Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng,

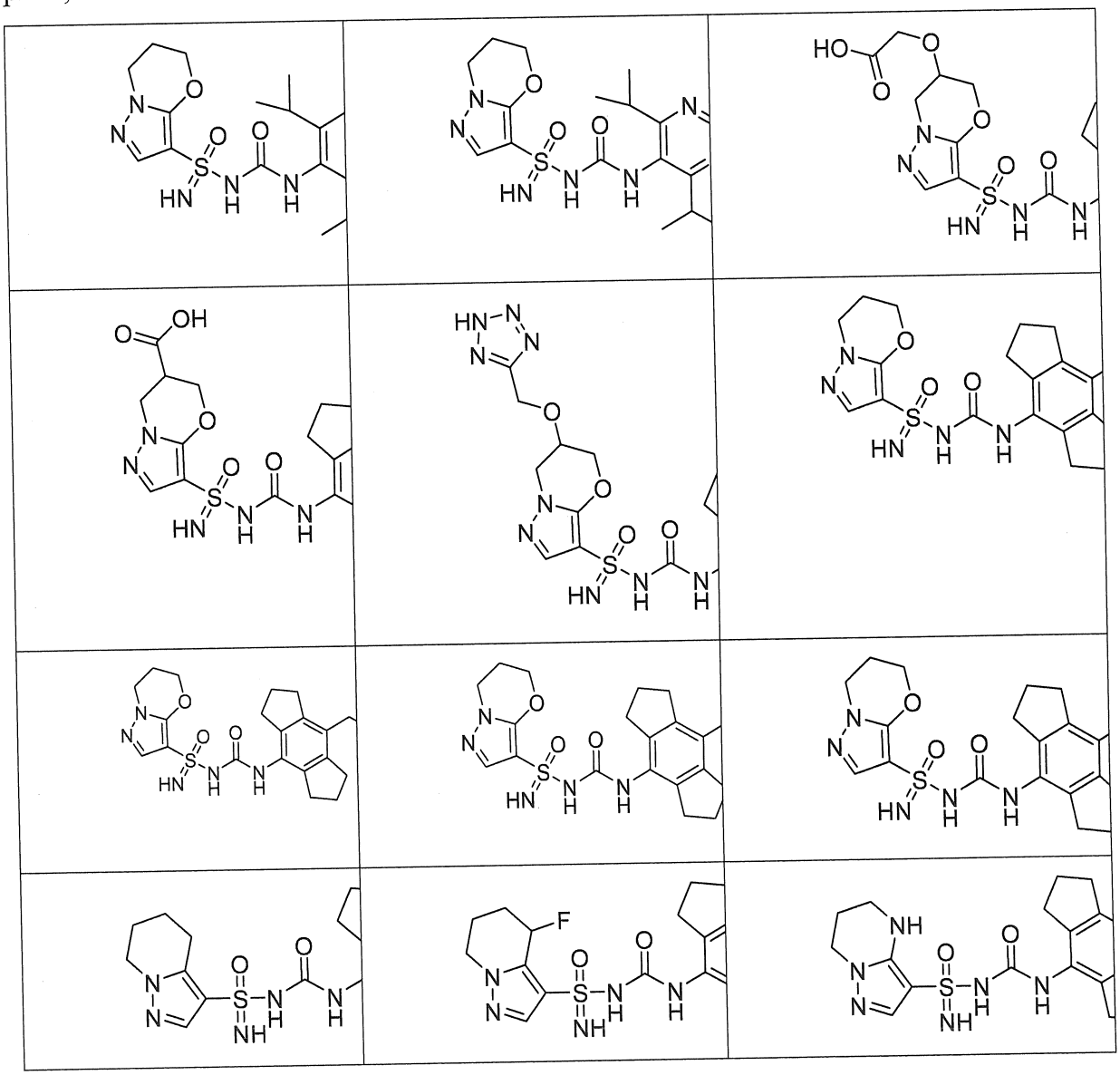
solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, và chất hỗ biến của nó, được chọn từ nhóm bao gồm

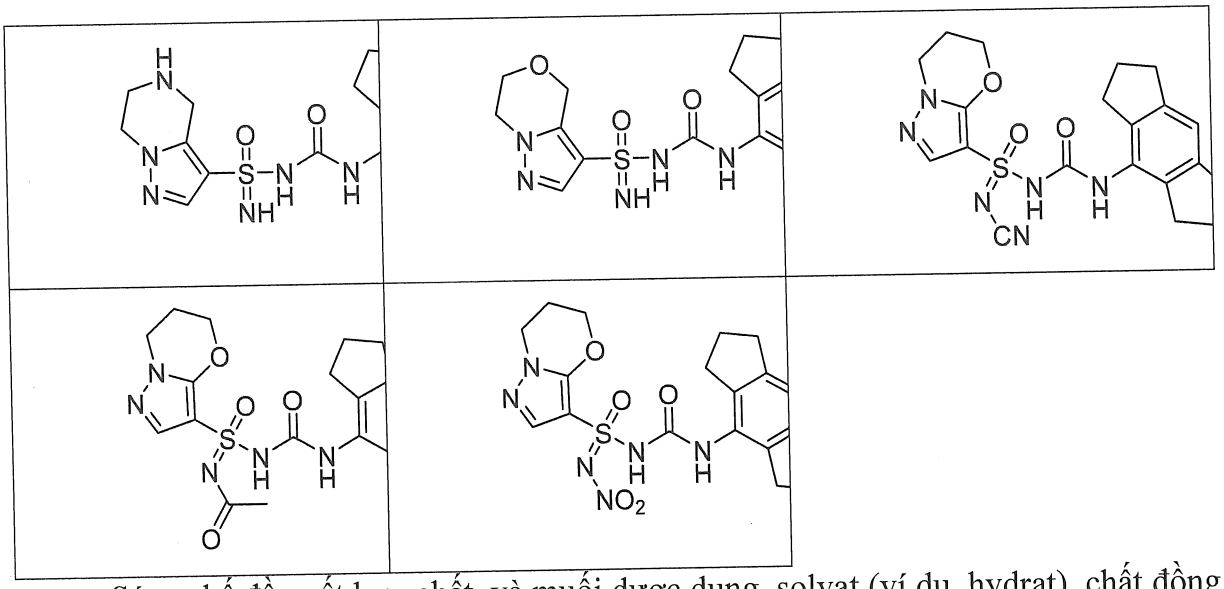




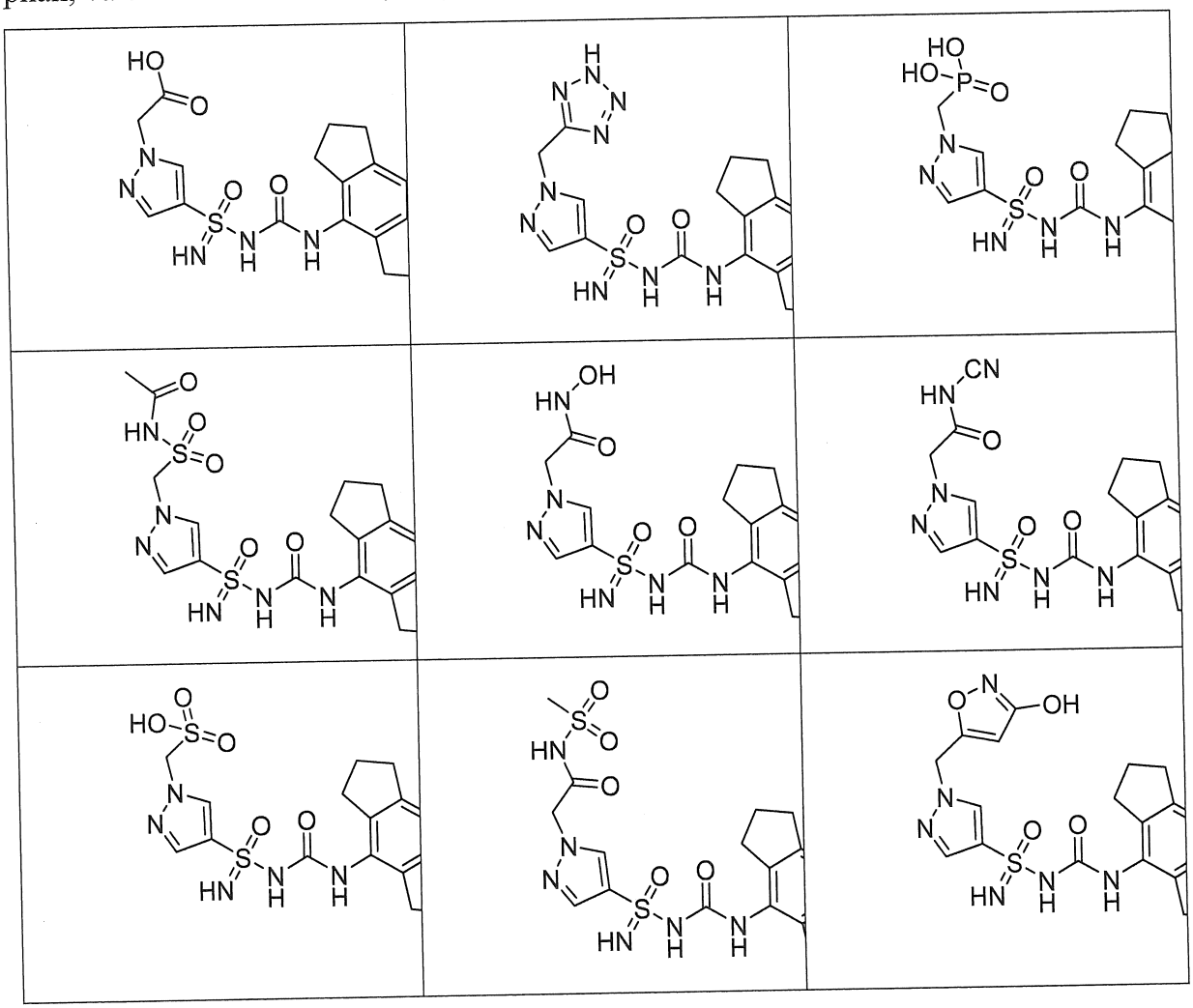


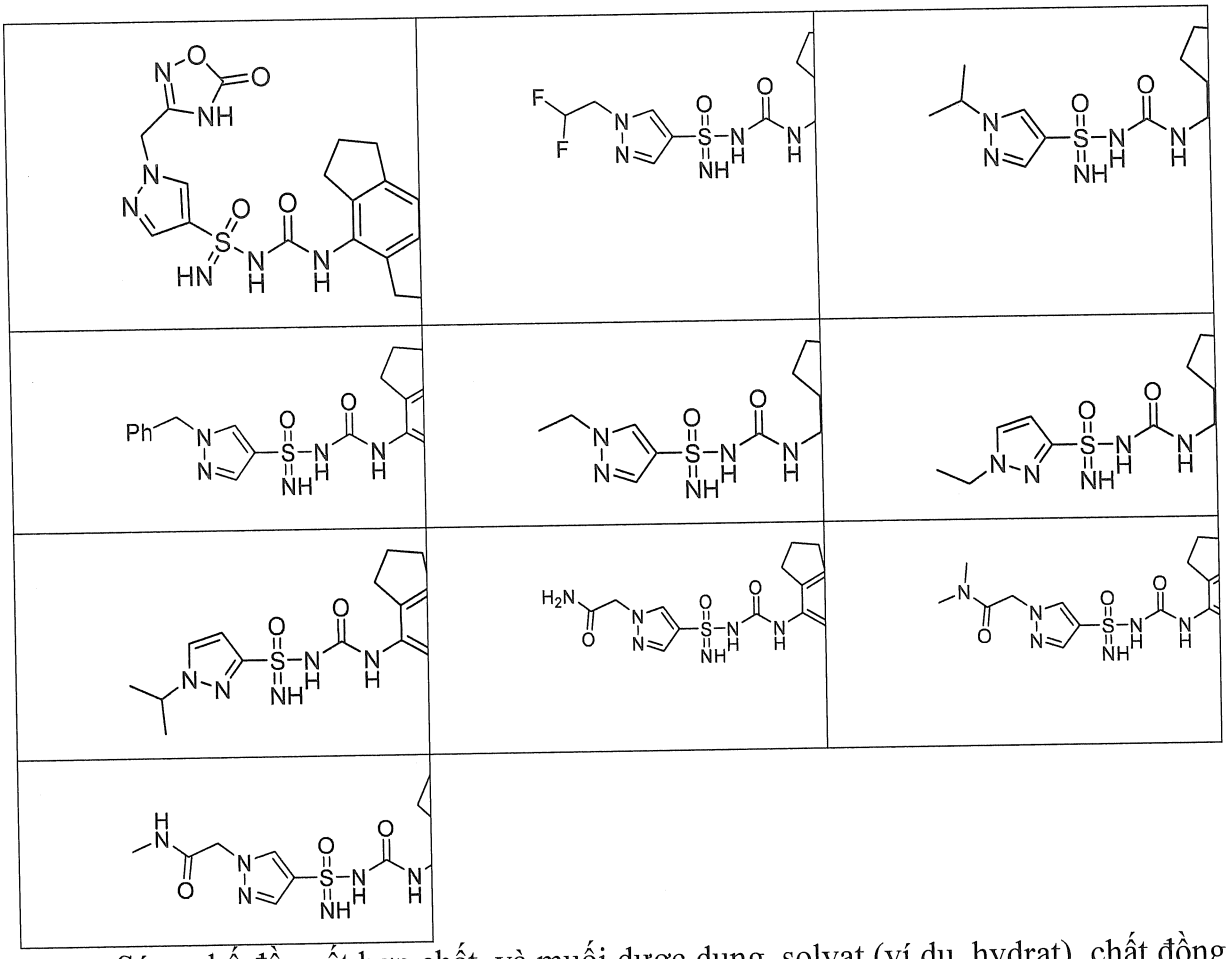
Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, và chất hỗ biến của nó, được chọn từ nhóm bao gồm



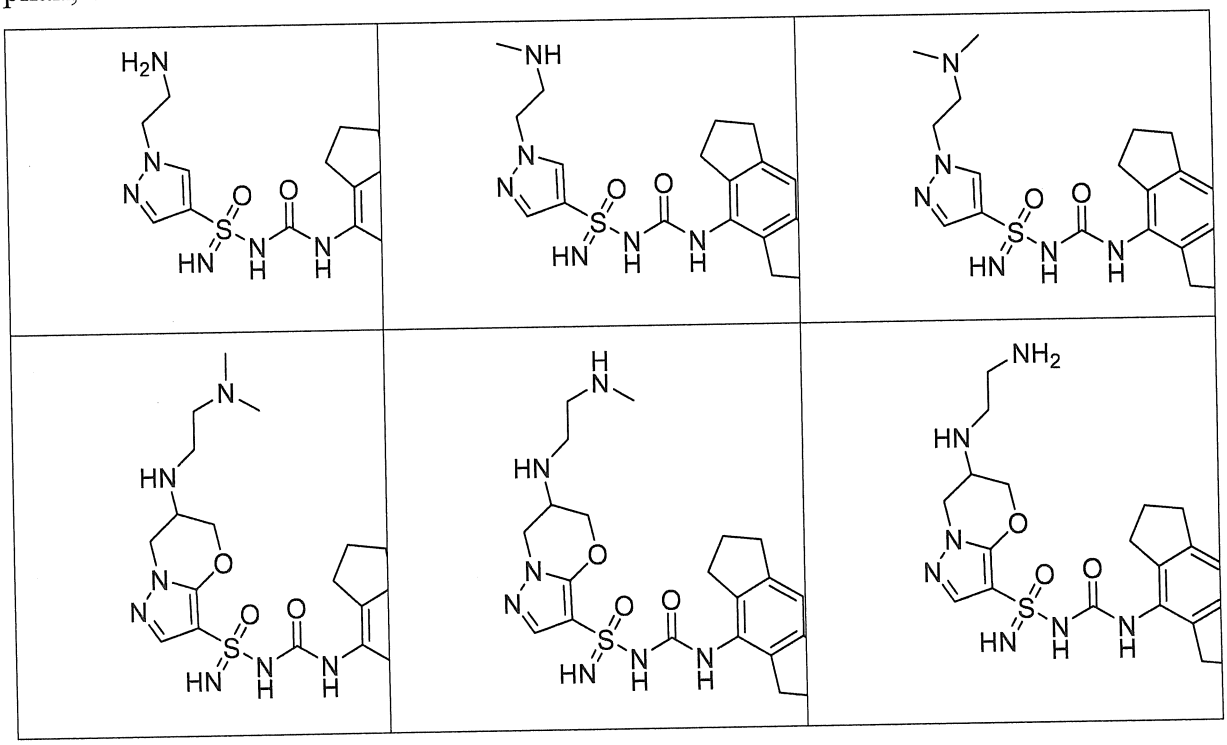


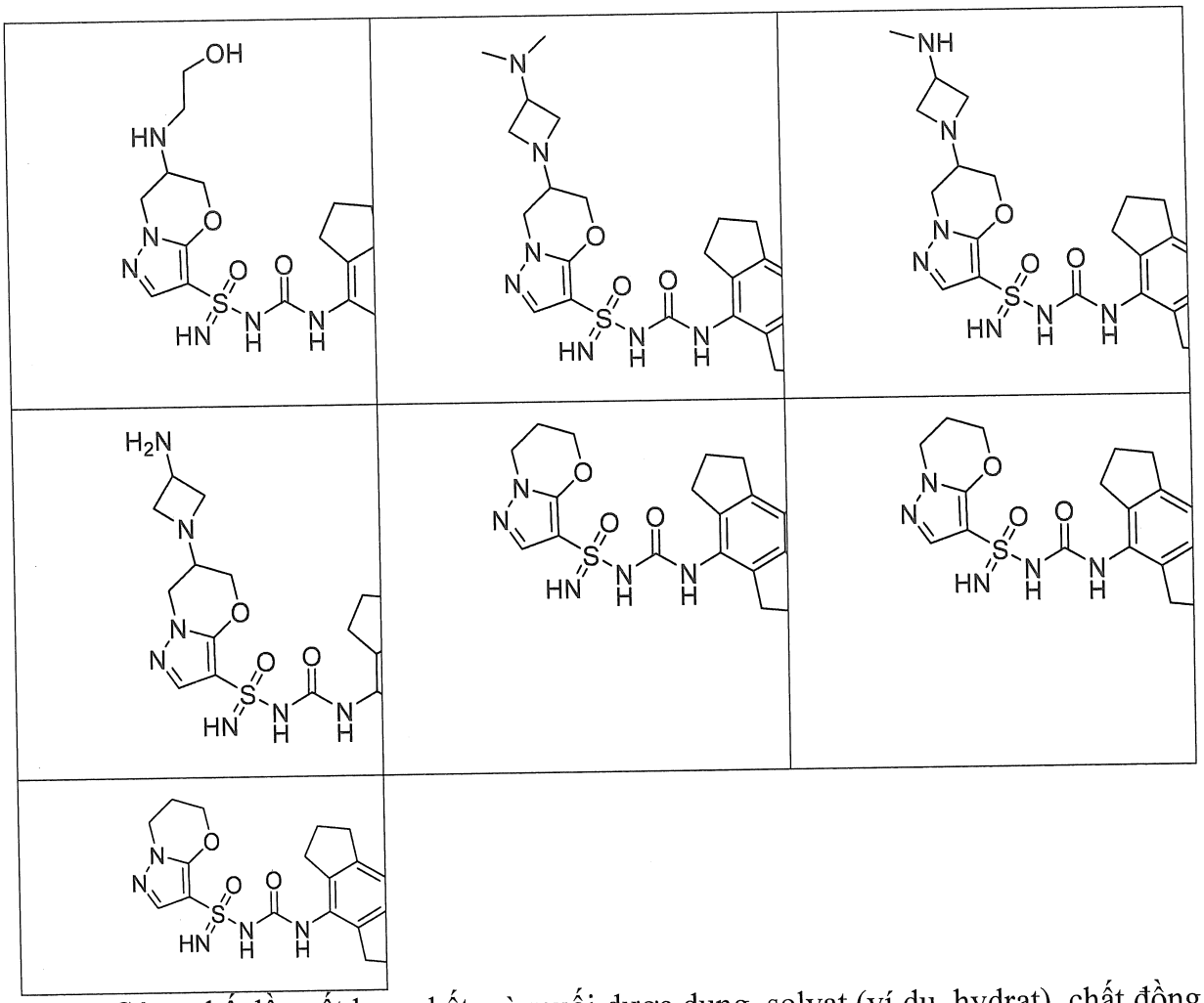
Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, và chất hỗ biến của nó, được chọn từ nhóm bao gồm



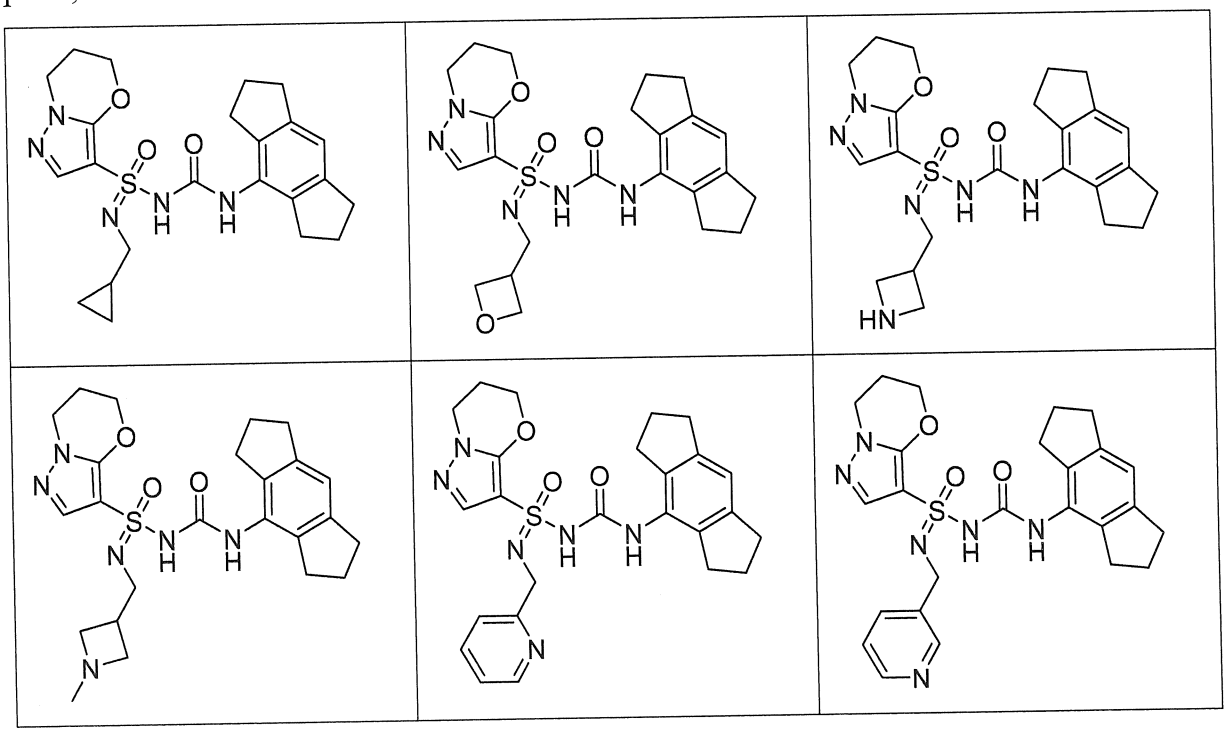


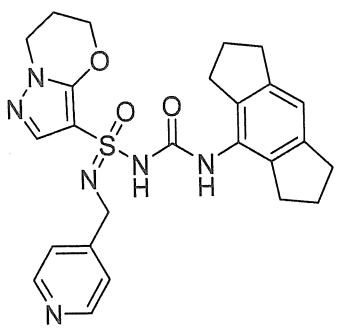
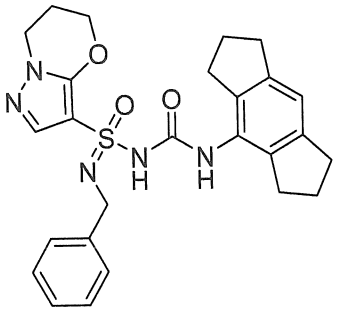
Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, và chất hỗ biến của nó, được chọn từ nhóm bao gồm





Sáng chế đề xuất hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, và chất hỗ biến của nó, được chọn từ nhóm bao gồm



Phương pháp tổng hợp hợp chất

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm phương pháp hóa học tiêu chuẩn. Con đường tổng hợp thích hợp được mô tả trong sơ đồ cho ở đây.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực về tổng hợp hữu cơ như đã nêu trong một phần bằng sơ đồ tổng hợp ở đây. Trong sơ đồ mô tả ở đây, cần hiểu rằng nhóm bảo vệ cho nhóm phản ứng hoặc nhạy cảm được sử dụng khi cần thiết theo hóa học hoặc nguyên tắc chung. Nhóm bảo vệ được thao tác theo phương pháp tổng hợp hữu cơ tiêu chuẩn (T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Tái bản lần thứ ba, Wiley, New York 1999). Các nhóm này được loại bỏ tại giai đoạn thích hợp trong tổng hợp hợp chất sử dụng phương pháp đã biết với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Quá trình lựa chọn cũng như điều kiện phản ứng và thứ tự thực hiện của chúng, sẽ phải phù hợp với việc điều chế các hợp chất mô tả ở đây.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra nếu tâm lập thể tồn tại trong hợp chất mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể đối quang hoặc đồng phân lập thể không đối quang. Theo đó, sáng chế bao gồm cả các đồng phân lập thể có thể có (trừ khi được chỉ định trong quá trình tổng hợp) và bao gồm không chỉ hợp chất triệt quang mà còn bao gồm các đồng phân đối quang và/hoặc đồng phân không đối quang riêng rẽ. Khi hợp chất mong muốn chỉ là một đồng phân đối quang hoặc đồng phân đối quang, có thể thu được bằng cách tổng hợp có sự bố trí cố định trong không gian hoặc bằng cách dung giải sản phẩm cuối cùng hoặc bất kỳ sản phẩm trung gian thuận tiện nào. Ví dụ, các hợp chất tinh sạch về mặt đồng phân đối quang theo sáng chế có thể điều chế sử dụng các khối hợp nhất không đối xứng tinh sạch về mặt đồng phân đối quang. Ngoài ra, hỗn hợp

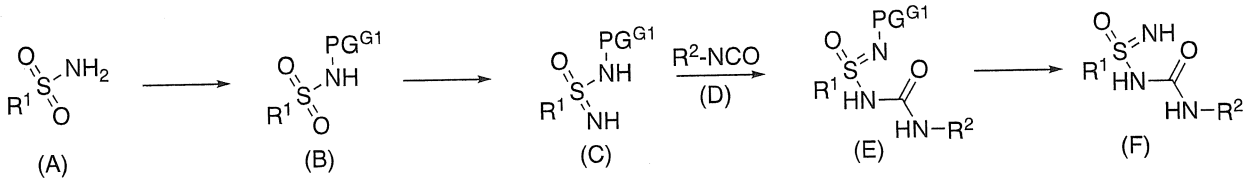
triệt quang của hợp chất cuối cùng hoặc hỗn hợp triệt quang của sản phẩm trung gian đề xuất được đem đi tinh sạch không đối xứng như được mô tả trong bản mô tả này để tạo ra sản phẩm trung gian hoặc hợp chất cuối cùng tinh sạch về mặt đồng phân đối quang mong muốn. Trong trường hợp mà sản phẩm trung gian đề xuất được tinh chế thành đồng phân đối quang riêng biệt của nó, mỗi đồng phân đối quang riêng biệt được tiến hành riêng để tạo ra hợp chất cuối cùng tinh sạch về mặt đồng phân đối quang theo sáng chế. Việc dung giải sản phẩm cuối cùng, sản phẩm trung gian, hoặc chất ban đầu có thể bị ảnh hưởng bởi bất kỳ phương pháp thích hợp nào đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem, ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds," của E. L. Eliel, S. H. Wilen, và L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm từ chất ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp sử dụng quy trình hữu cơ, vô cơ và/hoặc enzym đã biết.

Điều chế hợp chất

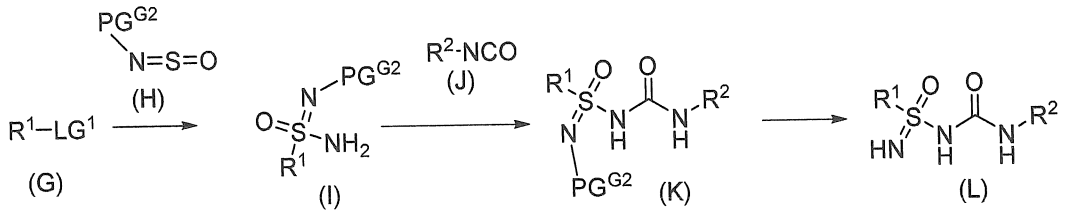
Bằng cách lấy ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các bước được phác họa trong sơ đồ chung 1 và 2 bao gồm các ví dụ về trình tự thu thập hợp chất theo sáng chế. Nguyên liệu bắt đầu hoặc là bán sẵn trên thị trường hoặc được điều chế bằng quy trình đã biết trong tài liệu đã được ghi nhận hoặc bằng quy trình như đã minh họa. Các phương pháp ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở các phương pháp mô tả ở đây.

Sơ đồ chung 1



Công thức I (Hợp chất F) có thể được điều chế theo quy trình chung được phác họa trong sơ đồ chung 1. Trong sơ đồ chung 1, PG^{G1} là nhóm bảo vệ. Sulfonamit (A) được bảo vệ để thu được sulfonamit (B) được bảo vệ. Sulfonamit (B) được bảo vệ được chuyển hóa thành sulfonimidamit (C) được bảo vệ bằng cách hoạt hóa (tức là bằng quá trình khử oxi clo hóa hoặc chất xúc tác) và xử lý bằng phản ứng với nguồn amoniac (hoặc amin để thu được R^{100}-không được trình bày). Sulfonimidamit (C) được bảo vệ được cho phản ứng với izocyanat (D) để thu được hợp chất (E). Sau đó, hợp chất (E) được khử bảo vệ để thu được hợp chất (F).

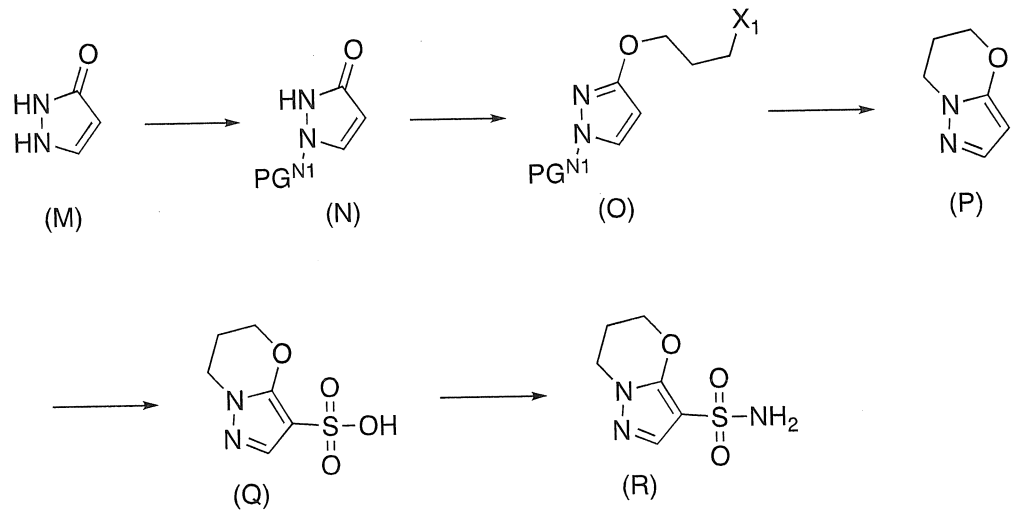
Sơ đồ chung 2



Công thức I (Hợp chất L) cũng được điều chế theo quy trình chung được phác họa trong sơ đồ chung 2. Trong sơ đồ chung 2, PG^{G2} là nhóm bảo vệ và LG^1 là nhóm chuyển rời (thường là halogen có thể được hoạt hóa thành loại phản ứng, tức là, *thông qua* trao đổi lithi-halogen). Phản ứng của hợp chất (G) và hợp chất (H) xảy ra sau khi hoạt hóa và xử lý với nguồn amoniac (trên hình) hoặc amin bậc một (đối với $N\text{-}R^{100}$ được thế, không trên hình) tạo ra sulfonimidamit (I) được bảo vệ. Sau đó, hợp chất (K) được khử bảo vệ để thu được hợp chất (L).

Sơ đồ chung 3 trình bày việc tổng hợp gốc R^1.

Sơ đồ chung 3

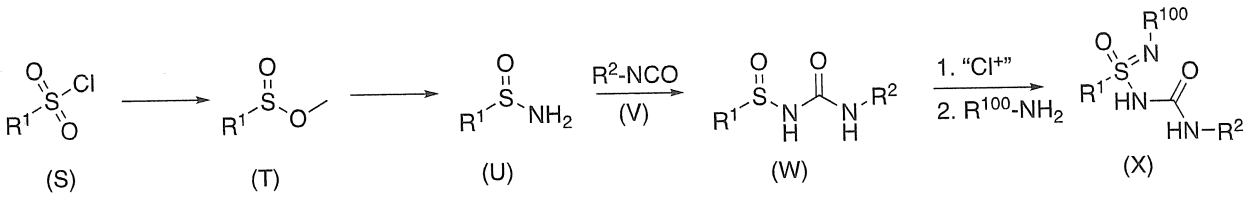


Sơ đồ chung 3 thể hiện việc điều chế hợp chất (R), hoặc muối hoặc solvat của nó. Trong sơ đồ chung 3, X^1 là halogen (ví dụ, clo, brom, iot, hoặc flo), sulfonat (ví dụ, nosylat, tosylat, hoặc mesylat), nitrat, phosphat, hoặc nhóm chuyển rời thích hợp và PG^{N1} là nhóm bảo vệ amino.

Hợp chất (M) được khử bảo về để thu được hợp chất (N). Hợp chất (N) sau đó được alkyl hóa để tạo ra hợp chất (O), ví dụ với phản ứng Mitsonobu. Hợp chất (O) trải qua khử bảo vệ và tạo vòng để tạo ra hợp chất (P). Sau đó, hợp chất (P) được phản ứng với chất phản ứng sulfonat hóa để tạo ra hợp chất (Q). Sau đó, hợp chất (Q) được hoạt hóa (tức là, *thông qua* quá trình clo hóa) và sau đó phản ứng với nguồn amoniac để tạo

ra hợp chất (R). Ngoài ra, hợp chất (P) cũng được brom hóa để tạo ra chất ban đầu như là hợp chất (G) trong sơ đồ chung 2.

Sơ đồ chung 4



Công thức I (Hợp chất X) có thể được điều chế theo quy trình chung được phác họa trong sơ đồ chung 4. Sulfonyl clorua (S) được chuyển hóa thành metyl este của axit sulfinic (T) thông qua phản ứng khử, sao đó bằng cách tạo ra sulfinyl clorua và sau đó là sự este hóa. metyl este của axit sulfinic (T) được chuyển hóa thành sulfinamit (U) thông qua phản ứng với nguồn amin (như là LiHMDS), sau đó bằng cách thủy phân. Sulfinamit (U) được phản ứng với izocyanat (V) để thu được hợp chất (W). Sau đó, hợp chất (W) được chuyển hóa thành sulfonimidamit (X) thông qua clo hóa oxi hóa sau đó bằng phản ứng với nguồn amoniac hoặc amin.

Dược phẩm

Hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, có thể sử dụng riêng nhưng sẽ thường được cung cấp ở dạng dược phẩm trong đó một hoặc nhiều hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất hoặc chất hỗ biến của nó (hoạt chất), kết hợp với chất phụ gia hoặc chất mang dược dụng. Quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế dược phẩm thích hợp đã được mô tả, ví dụ, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs," M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ. Theo các phương án nhất định, hợp chất, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, ở dạng của hydrat.

Phụ thuộc vào chế độ cung cấp, dược phẩm sẽ chứa từ khoảng 0,05 đến khoảng 99% trọng lượng (phần trăm theo trọng lượng), tốt hơn nếu từ khoảng 0,05 đến khoảng 80% trọng lượng, vẫn tốt hơn nếu từ khoảng 0,10 đến khoảng 70% trọng lượng và thậm chí tốt hơn nữa nếu từ khoảng 0,10 đến khoảng 50% trọng lượng, là một hoặc nhiều hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, tất cả phần trăm theo trọng lượng đều được tính trên tổng

thành phần.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, như đã định nghĩa trước đó trong bản mô tả này, kết hợp với chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình để điều chế dược phẩm theo sáng chế bao gồm bước trộn một hoặc nhiều hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, như đã định nghĩa trước đó ở trong bản mô tả này, với chất phụ gia hoặc chất mang dược dụng. Dược phẩm theo sáng chế cũng được điều chế theo phương pháp trộn, kết hạt hoặc phủ thông thường.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, được điều chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Một vài ví dụ về vật liệu có thể đóng vai trò làm chất mang dược dụng là đường như là lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như là tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó như là natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; nhựa tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; đá tan; tá dược như là bơ cacao và chất sáp thuốc đạn; dầu như là dầu lạc, dầu bông, dầu rum, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô, và dầu đậu nành; glycol như là propylen glycol; este như là etyl oleat và etyl laurat; thạch trắng; chất đệm như là magie hydroxit và nhóm hydroxit; axit alginic; nước không có chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl; và dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn thích hợp không độc khác như là natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như chất tạo màu, chất dỡ khuôn, chất tráng ngoài, chất tạo ngọt, chất tạo vị và mùi thơm, chất bảo quản và chất chống oxi hóa cũng có thể có trong dược phẩm, theo quyết định của người bào chế.

Phụ thuộc vào đường dùng dự tính, dược phẩm được mô tả có thể ở dạng liều rắn, bán rắn hoặc lỏng, như là, ví dụ, chất tiêm, viên nén, thuốc đạn, viên tròn, viên nang cho tác dụng kéo dài, cồn ngọt, cồn thuốc, nhũ tương, sirô, bột, chất lỏng, huyền phù hoặc tương tự, thỉnh thoảng ở dạng liều đơn vị và phù hợp với thực hành dược phẩm thông thường. Các đường dùng có thể bao gồm cung cấp tại chỗ hoặc toàn thân như là qua đường miệng, đường mũi, ngoài đường tiêu hóa (như bằng tiêm tĩnh mạch (cả tiêm nhanh 1 liều thuốc và tiêm truyền), tiêm trong cơ, hoặc tiêm dưới da), qua da, âm đạo,

miệng, ruột thẳng hoặc chế độ cung cấp tại chỗ (như bằng thuốc bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc nhỏ). Các đường dùng này cũng có thể bao gồm cung cấp trong khí quản, trong màng bụng, dưới dạng dược phẩm dạng xịt mũi hoặc miệng, hoặc dưới dạng phun chất lỏng hoặc bột khô dùng để hít. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó được cung cấp theo đường miệng. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó được cung cấp theo đường tĩnh mạch.

Các dạng liều rắn dùng để cung cấp theo đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột và hạt. Trong các dạng liều rắn, một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, được trộn với ít nhất một chất trơ, tá dược dược dụng hoặc chất mang dược dụng như là chất pha loãng, chất làm đầy hoặc chất kéo dài, chất kết dính, chất làm ẩm, chất phân rã, chất làm chậm dung dịch, chất tăng tốc hấp thụ, chất làm ướt, chất hấp thu, chất bôi trơn, và chất tạo huyền phù hoặc nhũ tương, và/hoặc chất giúp tăng cường hấp thụ của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó. Trong trường hợp của viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều cũng chứa cả chất đệm.

Dược phẩm dạng rắn của loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất làm đầy trong viên nang gelatin cứng và mềm sử dụng tá dược như là lactoza hoặc đường sữa cũng như polyetylen glycol trọng lượng phân tử cao và tương tự.

Các dạng liều rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt nhỏ được bào chế cùng có lớp phủ và vỏ như là lớp phủ ruột và các lớp phủ khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa chất làm mờ và có thể cũng là chế phẩm mà chỉ hoặc ưu tiên giải phóng một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó vào trong phần nhất định của đường tiêu hóa, tùy ý, theo cách giải phóng từ từ. Ví dụ về chế phẩm gắn được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp.

Một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, cũng có thể ở dạng được bao gói siêu nhỏ với một hoặc nhiều tá dược như được lưu ý ở đây. Các dạng liều rắn của viên

nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt nhỏ được bào chế cùng với lớp phủ và vỏ như là lớp phủ ruột, lớp kiểm soát giải phóng và các lớp phủ khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong dạng liều rắn này, một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, có thể được trộn với ít nhất một chất pha loãng trơ như là sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Dạng liều này cũng có thể bao gồm, như thực hành bình thường, các chất bổ sung khác ngoài chất pha loãng trơ, ví dụ, chất bôi trơn tạo viên nén và chất trợ tạo viên nén khác như là magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp của viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều cũng chứa cả chất đệm. Chúng có thể tùy ý chứa chất làm mờ và có thể cũng là chế phẩm mà chỉ hoặc ưu tiên giải phóng một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó vào trong phần nhất định của đường tiêu hóa, tùy ý, theo cách giải phóng từ từ. Ví dụ về chế phẩm gắn được sử dụng có thể bao gồm chất polyme và sáp.

Các dạng liều lỏng dùng theo đường miệng có thể bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và dạng cồn ngọt dược dụng. Ngoài một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, các dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, như là, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan, và chất nhũ hóa như là rượu etyl, rượu isopropyl, etyl carbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, dầu (cụ thể, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu hạt vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan và hỗn hợp của chúng. Bên cạnh chất pha loãng trơ, dược phẩm dùng theo đường miệng còn có thể chứa chất bổ trợ như chất làm ẩm, chất nhũ hóa và tạo huyền phù, chất tạo ngọt, tạo hương vị, và chất tạo mùi.

Dược phẩm có thể tiêm, ví dụ, huyền phù có dầu hoặc có nước có thể tiêm vô trùng chứa một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, được bào chế theo phương pháp đã biết sử dụng chất phân tán hoặc chất tạo ướt thích hợp và chất tạo huyền phù. Dược phẩm có thể tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương có thể tiêm vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng có thể chấp nhận dùng ngoài đường

tiêu hóa không độc, ví dụ, dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các dung môi và tá dược lỏng có thể chấp nhận được sử dụng là nước, dung dịch Ringer, 1% lidocain, U.S.P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Đối với mục đích này, dầu không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như là axit oleic có thể được sử dụng trong chế phẩm có thể tiêm được.

Dược phẩm có thể tiêm được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn; hoặc bằng cách kết hợp chất khử trùng ở dạng dược phẩm dạng rắn vô trùng mà có thể hòa tan hoặc phân tán trong nước vô trùng hoặc môi tường có thể tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài tác dụng của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, sáng chế được kỳ vọng là làm chậm sự hấp thụ của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, từ việc tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của nguyên liệu kết tinh hoặc vô định hình ít tan trong nước. Tốc độ hấp thụ của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, sau đó phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó mà, nói cách khác, có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng kết tinh. Ngoài ra, việc trì hoãn hấp thụ khi cung cấp ngoài đường tiêu hóa một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, có thể thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong tá dược lỏng dạng dầu. Các dạng có thể tiêm ngấm dần được tạo ra bằng cách tạo ra chất kết dính vi nang của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong polyme dễ phân hủy sinh học như là polylactide-polyglycolit. Phụ thuộc vào tỷ lệ của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trên polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, có thể điều khiển được tỷ lệ giải phóng của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó. Ví dụ về polyme dễ phân hủy

sinh học bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Dược phẩm có thể tiêm ngấm dần cũng được điều chế bằng cách đặt một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, vào trong lyposome hoặc vi nhũ tương mà tương hợp với mô cơ thể.

Dược phẩm cung cấp theo đường âm đạo hoặc ruột thẳng có thể là thuốc đạn được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, với tá dược hoặc chất mang không kích ứng thích hợp như là bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn mà ở dạng rắn tại nhiệt độ môi trường nhưng ở dạng lỏng tại nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó.

Một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, cũng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn; sử dụng các polyalkylen glycol như là propylen glycol, làm chất mang.

Các dạng liều dùng để cung cấp áp da hoặc tại chỗ một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, bao gồm thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc rửa, gel, thuốc bột, dung dịch, thuốc xịt, thuốc hít hoặc miếng dán. Một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, được kết hợp dưới điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và bất kỳ chất bảo quản hoặc chất đệm nào cần thiết nếu được yêu cầu. Dược phẩm dùng cho mắt, nhỏ tai, và tương tự cũng được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ngoài một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, thuốc mỡ, bột nhão, kem, và gel cũng có thể chứa tá dược như là mỡ động vật và thực vật, dầu, sáp, paraffin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất xenlulozo, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silicic, đá tan và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, cũng được bào chế để sử dụng làm thuốc xịt hoặc thuốc bột tại chỗ mà có thể chứa, ngoài một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất

hỗ biến của nó, tá dược như là lactoza, đá tan, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các chất này. Thuốc xịt cũng có thể chứa thêm chất nổ đẩy thông thường như là cloflohydrocarbon.

Miếng dán thẩm thấu qua da có thêm ưu điểm nữa là giúp sự phân phối có kiểm soát hợp chất cho cơ thể. Các dạng liều này có thể tạo ra bằng cách pha loãng và phân tán hợp chất trong môi trường thích hợp. Chất tăng cường hấp thụ cũng có thể sử dụng để tăng cường dòng chảy của một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, qua da. Tốc độ được kiểm soát hoặc bằng cách tạo màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách phân tán một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong chất kết dính polyme hoặc gel.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể bào chế để phân phối dưới dạng sol khí lỏng hoặc bột khô có thể hít. Dược phẩm dạng sol khí lỏng phần lớn là được phun thành các kích thước hạt mà có thể phân phối tới tiểu phế quản tận và tiểu phế quản hô hấp. Dược phẩm dạng sol khí lỏng và bột khô có thể hít cũng được phân phối qua nhánh phế quản sau đến tiểu phế quản tận và thậm chí đến các nhu mô.

Dược phẩm được sol khí hóa theo sáng chế cũng được phân phối sử dụng thiết bị tạo sol khí, như là, máy xông khí dung phản lực, máy xông khí dung siêu âm hoặc máy xông khí dung tấm lỗ rung, được lựa chọn để cho phép tạo ra các sol khí có đường kính trung bình khối phần lớn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 μm. Ngoài ra, dược phẩm có thể có cường độ ion nồng độ mol và nồng độ clorua cân bằng, và thể tích có thể sol khí hóa có thể phân phối liều có liệu quả của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó. Ngoài ra, dược phẩm được sol khí hóa có thể không làm suy yếu theo cách tiêu cực chức năng của đường hô hấp và không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn.

Thiết bị sol khí hóa thích hợp để cung cấp dược phẩm sol khí theo sáng chế bao gồm, ví dụ, máy xông khí dung phản lực, máy xông khí dung tấm lỗ rung, máy xông khí dung siêu âm và máy xông bột khô tích điện, mà có thể phun dược phẩm theo sáng chế thành kích thước hạt sol khí chủ yếu nằm trong khoảng kích thước từ 1-5 pm. Chủ yếu trong sáng chế này có nghĩa là ít nhất 70% nhưng tùy ý hơn 90% của tất cả các hạt sol khí được tạo ra nằm trong khoảng từ 1 đến 5 μm. Máy xông khí dung phản lực hoạt động bằng áp suất không khí để phá vỡ dung dịch lỏng thành các giọt sol khí. Máy xông

khí dung tấm lỗ rung hoạt động bằng cách sử dụng chân không âm thanh được tạo ra bằng cách rung nhanh tấm lỗ để đùn giọt dung môi qua tấm lỗ. Máy xông khí dung siêu âm hoạt động nhờ tinh thể áp điện mà cắt chất lỏng thành giọt khí dung nhỏ. Nhiều thiết bị thích hợp có sẵn bao gồm, ví dụ, máy xông khí dung tấm lỗ rung AeroNeb và AeroDose (AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.), máy xông khí dung Sidestream7 (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), máy xông khí dung phản lực Pari LC7 và Pari LC Star7 (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.), và máy xông khí dung siêu âm Aerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) và μLtraAire7 (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.).

Phương pháp sử dụng

Hợp chất được mô tả, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, và chế phẩm có thể hữu ích làm dược phẩm, như đã thảo luận ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị các rối loạn bao gồm bước cung cấp một lượng hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, để nhờ đó điều trị rối loạn ở đối tượng cần điều trị.

Sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị rối loạn bao gồm bước cung cấp một lượng hiệu quả của một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế để nhờ đó điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị, trong đó rối loạn phản ứng lại với việc ức chế thể gây viêm.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị. Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều

chế phẩm theo sáng chế dùng để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị, trong đó rối loạn phản ứng lại với việc ức chế thể gây viêm.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn mà phản ứng lại với việc ức chế thể gây viêm.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn. Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn mà phản ứng lại với việc ức chế thể gây viêm.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, dùng làm thuốc để điều trị rối loạn.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế dùng làm thuốc để điều trị rối loạn.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn phảnứng lại với việc ức chế hoạt động của thể gây viêm. Theo một số phương án, trong đó rối loạn là rối loạn mà phản ứng lại với việc ức chế hoạt động của thể gây viêm NLRP3.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế rất hữu ích như là một chất ức chế NLRP3 cụ thể.

Theo một số phương án, rối loạn phản ứng lại với việc sự biến của một hoặc nhiều tế bào IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 và Th17. Theo một số phương án, rối loạn phản ứng lại với sự điều biến của một hoặc nhiều IL-1β và IL-18.

Theo một số phương án, điều biến là sự ức chế một hoặc nhiều IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, và IL-33. Theo một số phương án, điều biến là sự ức chế của một hoặc nhiều IL-1β và IL-18.

Theo một số phương án, điều biến của tế bào Th17 là bằng việc ức chế việc sản xuất và/hoặc tiết IL-17.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ miễn dịch, hệ tim mạch, hệ nội tiết, đường tiêu hóa, hệ tiết niệu, hệ hô hấp, hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư hoặc bệnh ác tính khác và/hoặc bị gây ra bởi hoặc liên quan đến tác nhân gây bệnh.

Sẽ được đánh giá cao rằng các phương án chung được xác định theo loại rối loạn rộng không bao gồm lẫn nhau. Về mặt này, rối loạn cụ thể được phân loại theo nhiều hơn một phương án chung được mô tả ở đây. Ví dụ không giới hạn là bệnh tiểu đường typ I, đây là một bệnh tự miễn và là bệnh của hệ nội tiết.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ miễn dịch. Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn viêm hoặc rối loạn tự miễn.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của gan.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của phổi.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của da.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ tim mạch.

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh ung thư, khối u hoặc bệnh ác tính khác. Như được sử dụng ở đây, bệnh ung thư, khối u và bệnh ác tính, dùng để chỉ rối loạn, hoặc tế bào hoặc mô liên quan đến rối loạn, đặc trưng ở sự tăng sinh tế bào bất thường hoặc khác thường, sự biệt hóa và/hoặc di trú thường đi kèm bằng kiểu hình phân tử bình thường hoặc khác thường mà bao gồm một hoặc nhiều đột biến di truyền hoặc biến đổi di truyền khác liên quan đến sự phát sinh bệnh ung thư, biểu hiện của chỉ thị khối u, mất biểu hiện hoặc hoạt hóa ức chế khối u và/hoặc biểu hiện chỉ thị bề mặt tế bào bất thường hoặc khác thường. Theo một số phương án, bệnh ung thư, khối u, và bệnh ác tính có thể bao gồm saccom, u lympho, bệnh bạch cầu, khối u rắn, u nguyên bào, u thần kinh đệm, bệnh ung thư biểu bì, u hắc sắc tố và bệnh ung thư di căn, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó. Danh sách bao quát toàn diện hơn về bệnh ung thư, khối u và bệnh ác tính có thể tìm ở trang web của Viện quốc gia về bệnh ung thư, http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist, được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ tiết niệu.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của đường tiêu hóa.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ hô hấp.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ nội tiết.

Theo một số phương án, rối loạn là rối loạn của hệ thần kinh trung ương (CNS).

Theo một số phương án, rối loạn bị gây ra bởi, hoặc liên quan đến, tác nhân gây bệnh. Tác nhân gây bệnh có thể là virut, vi khuẩn, sinh vật đơn bào, giun hoặc nấm hoặc sinh vật khác có khả năng lây nhiễm động vật có vú mặc dù không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ không giới hạn về virut bao gồm, virut cúm, virut cự bào, Virut Epstein Barr, virut gây suy giảm miễn dịch người (HIV), alphavirut như là virut Chikungunya và Ross River, flavivirut như là virut Dengue, virut Zika và virut papilloma, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó.

Các ví dụ không giới hạn về vi khuẩn gây bệnh bao gồm Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori, Bacillus anthracis, Bordatella pertussis, Corynebacterium diptheriae, Clostridium tetani, Clostridium botulinum, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes, Hemophilus influenzae, Pasteureiia multicida, Shigella dysenteriae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Rickettsia rickettsii, Legionella pneumophila, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Propionibacterium acnes, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Vibrio cholerae, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Borrelia burgdorferi và Yersinia pestis, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ không giới hạn về sinh vật đơn bào bao gồm *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* và *Trypanosomes*, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ không giới hạn về giun bao gồm giun sán kể cả sán máng, giun đũa, sán dây, và sán lá gan, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ không giới hạn về nấm bao gồm loài *Candida* và *Aspergillus*, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó.

Theo một số phương án, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm: viêm cơ bản bao gồm hội chứng từng đợt liên quan đến cryopyrin (CAPS): hội chứng Muckle-Wells (MWS), hội chứng tự viêm do lạnh có yếu tố gia đình (FCAS) và bệnh viêm đa cơ quan khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID); và bệnh tự viêm: sốt Địa trung hải có yếu tố gia đình (FMF), hội chứng từng đợt liên quan đến thụ thể TNF (TRAPS), thiếu hụt men mevalonat kinaza (MKD), hội chứng tăng IgD và hội chứng sốt từng đợt (HIDS), thiếu hụt tác nhân đối kháng thụ thể interleukin 1 (DIRA), hội chứng Majeed, viêm khớp sinh mủ, viêm da mủ hoại thư và mụn trứng cá (PAPA), sự biểu hiện đơn bội A20 (HA20), viêm khớp u hạt ở trẻ em (PGA), thiếu hụt kháng thể và rối loạn điều hòa miễn dịch liên

quan đến PLCG2 (PLAID), bệnh tự viêm, thiếu hụt kháng thể và rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến PLCG2 (APLAID), bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu với thiếu hụt miễn dịch tế bào B, sốt từng đợt, và chậm phát triển (SIFD); hội chứng Sweet; viêm xương tủy không do vi khuẩn mãn tính (CNO); viêm xương tủy đa ổ tái phát mãn tính (CRMO) và viêm màng hoạt dịch; mụn trứng cá; mụn mủ; chứng tăng sinh xương, hội chứng viêm xương (SAPHO); và bệnh tự miễn bao gồm đa xơ cứng (MS), bệnh tiểu đường typ 1, bệnh vảy nến, viêm khớp dạng thấp, bệnh Behcet, hội chứng Sjogren, và hội chứng Schnitzler, bệnh hô hấp bao gồm chứng xơ hóa liên quan đến phổi tự phát (IPF), rối loạn phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bệnh hen kháng steroit, bệnh phổi phát sinh do hít phải hạt amiăng, bệnh nhiễm bụi silic và bệnh xơ nang; bệnh hệ thần kinh trung ương bao gồm bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh nơron vận động, bệnh Huntington, sốt rét thể não và chấn thương não do viêm màng não mô cầu; bệnh chuyển hóa bao gồm bệnh tiểu đường typ 2, chứng vữa xơ động mạch, bệnh béo phì, bệnh gút, và bệnh giả gút; bệnh về mắt bao gồm bệnh về biểu mô mắt, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD), nhiễm trùng giác mạc, viêm màng bồ đào và mắt khô; bệnh thận bao gồm bệnh thận mãn tính, bệnh thận oxalat và bệnh thận do tiểu đường; bệnh gan bao gồm bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh gan do rượu; phản ứng viêm trong da bao gồm quá mẫn tiếp xúc và cháy nắng; phản ứng viêm trong khớp bao gồm viêm xương khớp, viêm khớp tự phát ở thiếu niên thể hệ thống, bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành và viêm đa sụn tái phát; nhiễm virut bao gồm virut alpha (virut Chikungunya, Ross River) và flavivirut (virut Dengue và virut Zika), cảm cúm, và HIV; viêm tuyến mồ hôi mủ (HS) và bệnh về da do nang khác; bệnh ung thư bao gồm di căn ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày, hội chứng loạn sinh tuỷ và bệnh bạch cầu; viêm đa cơ, đột quỵ; nhồi máu cơ tim; bệnh mô ghép chống chủ; chứng tăng huyết áp; viêm ruột kết; nhiễm giun sán; nhiễm vi khuẩn; chứng phình động mạch chủ bụng; sự lành vết thương; trầm cảm; căng thẳng tâm lý; bệnh viêm màng ngoài tim bao gồm hội chứng Dressler; chấn thương tái đẩy máu do thiếu máu cục bộ, và bất kỳ rối loạn nào trong đó cá thể được xác định là mang đột biến dòng mầm hoặc đột biến không câm thể tế bào soma trong NLRP3.

Theo một số phương án, rối loạn là hội chứng từng đợt liên quan đến cryopyrin (CAPS).

Theo một số phương án, rối loạn là chứng xơ vữa động mạch.

Theo một ví dụ không giới hạn về những các đã mô tả, rối loạn được điều trị là NASH. Việc hoạt hóa thể gây viêm NLRP3 là yếu tố trung tâm của quá trình tuyển mộ viêm trong NASH, và việc ức chế NLRP3 có thể ngăn ngừa và đảo ngược quá trình xơ hóa gan. Một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế, bằng cách làm gián đoạn chức năng của thể gây viêm NLRP3 trong mô gan, có thể dẫn đến làm giảm mô học trong gây viêm ở gan, tăng tuyển mộ đại thực bào và bạch cầu trung tính, và ngăn chặn việc hoạt hóa NF-κB. Việc ức chế NLRP3 có thể làm giảm biểu hiện của tiền-IL-1β trên gan và bình thường hóa gan và lưu thông hàm lượng IL-1β, IL-6 và MCP-1 nhờ đó giúp điều trị rối loạn.

Trong ví dụ không giới hạn tiếp theo về những các đã mô tả, rối loạn được điều trị là hen kháng steroit (SSR) trầm trọng. Nhiễm trùng đường hô hấp tạo ra trục tín hiệu thể gây viêm NLRP3/caspaza-l/IL-Iβ trong phổi làm trầm trọng bệnh hen SSR. Thể gây viêm NLRP3 tuyển mô và kích hoạt pro-caspaza-1 để tạo ra đáp ứng IL-1β. Các đáp ứng IL- β được tạo ra do thể gây viêm NLRP3 do đó rất quan trong trong việc kiểm soát lây nhiễm, tuy nhiên, hoạt động quá mức dẫn đến tình trạng viêm bất thường và có liên quan đến sự phát sinh bệnh học của hen SSR và COPD. Việc cung cấp một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế mà nhắm vào quá trình bệnh cụ thể, hấp dẫn hơn về mặt trị liệu so với việc ức chế không đặc hiệu đáp ứng viêm với steroit hoặc IL-1β. Việc nhắm tới trục tín hiệu thể gây viêm NLRP3/caspaza-1/IL-1β với một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân, tiền dược chất và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế do đó có thể rất có ích trong việc điều trị hen SSR và tình trạng viêm kháng steroit khác.

Theo một ví dụ không giới hạn nữa về những các đã mô tả, rối loạn được điều trị là bệnh Parkinson. Parkinson là rối loạn vận động thoái hóa thần kinh phổ biến nhất và được đặc trưng bởi việc mất có chọn lọc nơron giải phóng dopamin, kèm theo bởi việc tích tụ a-synuclein (Syn) gấp không chính xác trong thể Lewy là dấu hiệu bệnh lý của bệnh. Viêm thần kinh tiểu thần kinh đệm mãn tính là bằng chứng sớm trong bệnh, và đã được đề xuất là dẫn đến bệnh lý.

Vai trò trung tâm đối với NLRP3 tiểu thần kinh đệm được công nhận trong quá trình tiến triển của bệnh Parkinson. Thể gây viêm NLRP3 được hoạt hóa bởi Syn dạng

sợi thông qua cơ chế phụ thuộc kinaza Syk, và cũng xảy ra trong trường hợp không có bệnh lý Syn tại giai đoạn đầu của thoái hóa thụ thể dopaminergic, và dẫn đến mất chức năng nơron thần kinh. Một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể cản trở việc hoạt hóa thể gây viêm NLRP3 bằng Syn dạng sợi hoặc rối loạn chức năng ty thể và do đó mang lại bảo vệ hiệu quả hệ thống giải phóng dopamin nhân đen thể vân thụ thể và hỗ trợ điều trị Parkinson.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, nhiễm nấm, bệnh viêm ruột, bệnh không dung nạp Gluten, viêm ruột kết, tăng sinh ở ruột, bệnh ung thư, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, viêm khớp dạng thấp, bệnh gan, xơ gan, chứng nhiễm mỡ ở gan, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh gút, bệnh luput, viêm thận luput, bệnh Crohn, IBD (bệnh viêm ruột), hội chứng loạn sinh tủy (MDS), bệnh tăng sinh tủy ác tính (MPN), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Theo một số phương án, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm: NASH (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu); hội chứng loạn sinh tủy (MDS); bệnh tăng sinh tủy ác tính (MPN), CAPS (hội chứng từng đợt liên quan đến Cryopyrin); IPF (xơ hóa phổi tự phát); MI (R/I) (nhồi máu cơ tim và chấn thương tái đẩy máu); bệnh gút; I/O (miễn dịch - bệnh ung thư); hen; IBD (bệnh viêm ruột); xơ thận; bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành; viêm khớp tự phát ở thanh thiếu niên thể hệ thống; hội chứng từng đợt liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAPS); sốt Địa trung hải có yếu tố gia đình kháng conchixium (FMF); hội chứng tăng IgD (HIDS)/ thiếu hụt Mevalonat Kinaza (MKD); chấn thương sọ não; bệnh Parkinson; mụn trứng cá viêm trung bình đến nặng; viêm màng bồ đào không lây nhiễm không ở phía trước cấp tính (NIU); AD (bệnh Alzheimer); COPD (bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính); nhiễm trùng máu; MS (đa xơ cứng); bệnh Behcet; bệnh Crohn; RA (viêm khớp dạng thấp); viêm xương khớp ăn mòn, T1D (bệnh tiểu đường typ 1); T2D (bệnh tiểu đường typ 2); bệnh béo phì; loãng xương; xơ nang; bệnh gan do rượu; lão hóa, HCC (bệnh ung thư biểu mô tế bào gan); trầm cảm; lạc nội mạc tử cung; Viêm da mủ hoại thư ("PG"), bệnh da gây loét hiếm gặp; bệnh luput; viêm thận luput; động kinh; đột quỵ do thiếu máu cục bộ; tật điếc, bệnh tế bào hình lưỡi liềm; SLE (Luput ban đỏ hệ thống); và tổn thương tủy sống.

Theo một số phương án, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh luput, viêm

thận luput, hội chứng từng đợt liên quan đến cryopyrin (CAPS), hội chứng loạn sinh tủy (MDS), bệnh gút, bệnh tăng sinh tủy ác tính (MPN), chứng xơ vữa động mạch, bệnh Crohn, và bệnh viêm ruột (IBD).

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh gút.

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh luput.

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh viêm thận luput.

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh Crohn.

Theo một số phương án, rối loạn là IBD (bệnh viêm ruột).

Theo một số phương án, rối loạn là MDS (hội chứng loạn sinh tủy).

Theo một số phương án, rối loạn là MPN (bệnh tăng sinh tủy ác tính).

Đối với việc sử dụng liệu pháp được đề cập ở đây, liều lượng được cung cấp sẽ, tất nhiên là thay đổi cùng với một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm được sử dụng, chế độ cung cấp, việc điều trị mong muốn và rối loạn được chỉ ra. Ví dụ, liều hằng ngày của một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, theo sáng chế, nếu được hít, có thể nằm trong khoảng từ 0,05 microgam trên kilogam thể trọng (μg/kg) đến khoảng 100 microgam trên kilogam thể trọng (μg/kg). Ngoài ra, nếu một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, theo sáng chế, nếu được cung cấp theo đường miệng, sau đó liều hằng ngày của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,01 microgam trên kilogam thể trọng (μg/kg) đến khoảng 100 microgam trên kilogam thể trọng (μg/kg).

Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, tổng lượng sử dụng hằng ngày của một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, và dược phẩm theo sáng chế sẽ được quyết định bởi bác sỹ chăm sóc trong phạm vi đánh giá y tế đúng đắn. Hàm lượng liều có hiệu quả trị liệu đặc biệt đối với bất kỳ bệnh nhân cụ thể nào sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm rối loạn đang được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn; hoạt tính của một hợp chất hoạt hóa cụ thể được sử dụng; dược phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn uống của bệnh nhân; thời gian cung cấp, đường dùng, và tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; trong suốt quá trình điều trị; thuốc được sử dụng kết hợp hoặc trùng khớp với hợp chất cụ thể được sử

dụng, và các yếu tố tương tự khác đã được biết đến trong lĩnh vực y học. Bác sỹ hoặc bác sỹ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng hiệu quả trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây cần có để điều trị, chống lại hoặc ngăn chặn tiến triển của rối loạn.

Liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất, muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm được mô tả ở đây có thể sử dụng một mình hoặc cùng với hoặc liên kết với, hoặc được sử dụng kết hợp, với chất điều trị hoặc dược phẩm đã biết. Việc cung cấp liên kết hoặc sử dụng kết hợp dùng để chỉ bất kỳ hình thức cung cấp nào gồm hai hoặc nhiều hợp chất hoặc dược phẩm khác nhau sao cho hợp chất hoặc dược phẩm thứ hai được cung cấp trong khi mà hợp chất hoặc dược phẩm được cung cấp trước đó vẫn còn hiệu quả trong cơ thể. Ví dụ, hợp chất hoặc dược phẩm khác nhau có thể được cung cấp hoặc trong cùng một dạng bào chế hoặc trong dạng bào chế riêng rẽ, hoặc cùng một lúc, theo thứ tự, hoặc bằng định liều riêng rẽ các thành phần riêng biệt trong điều trị. Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm khác nhau có thể cung cấp cách nhau một giờ, 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ, 72 giờ, hoặc một tuần. Do đó, cá thể nhận điều trị này có thể hưởng lợi từ hiệu quả kết hợp của các hợp chất hoặc dược phẩm khác nhau.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó theo sáng chế được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm theo sáng chế trong phương pháp hoặc việc sử dụng theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, tổ hợp của một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó theo sáng chế được sử dụng trong phương pháp điều trị một hoặc nhiều rối loạn được liệt kê bên dưới.

Theo một số phương án, tổ hợp của một hoặc nhiều hợp chất và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây, hoặc tổ hợp của các chất đã biết khác hoặc dược phẩm và một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây, được bào chế

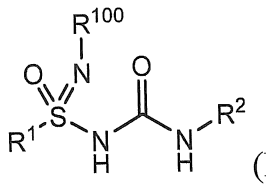
thành dược phẩm và thuốc rất có ích trong các phương pháp và việc sử dụng theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng các tổ hợp này trong điều trị một hoặc nhiều rối loạn được liệt kê ở đây.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất, và muối dược dụng, solvat (ví dụ, hydrat), chất đồng phân, tiền dược chất, và chất hỗ biến của nó, hoặc chế phẩm theo sáng chế được cung cấp dưới liều điều trị, trong đó dưới liều điều trị là liều mà có thể không đủ để điều trị một trong số các rối loạn được liệt kê ở đây nếu được cung cấp một mình.

Phương án mẫu

Các phương án trong sáng chế là các phương án I như sau:

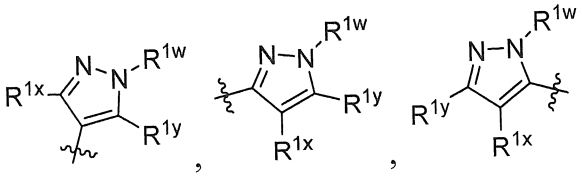
Phương án I-1. Hợp chất có công thức cấu tạo (I),



(I-1)

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

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $–NO_2$, $–OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{3a}$,$-C(O)R^{3b}$, $-P(O)R^{3b}R^{4b}$, $-S(O)_2R^{3b}$,$-S(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}R^{4a}$, $–NR^{3a}C(O)R^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$, $-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$, $–NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,

trong đó R^{1w} được chọn từ nhóm bao gồm H, D, -CN, $-C(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-

C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{5a}, -$C(O)R^{5b}$, -$P(O)R^{5b}R^{6b}$, -$S(O)_2R^{5b}$,-$S(O)R^{5b}$, -$NR^{5a}R^{6a}$, –$NR^{5a}C(O)R^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, -$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$, –$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1x} và R^{1y} độc lập là, H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{7a}, –OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{7a}, -$C(O)R^{7b}$, -$P(O)R^{7b}R^{8b}$, -$S(O)_2R^{7b}$, -$S(O)R^{7b}$, –$NR^{7a}R^{8a}$, –$NR^{7a}C(O)R^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, -$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, –$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

trong đó R^{1w} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$; hoặc

trong đó R^{1x} và R^{1y}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OR^{9a}, -$C(O)R^{9b}$, -$P(O)R^{9b}R^{10b}$, -$S(O)_2R^{9b}$, -$S(O)R^{9b}$, –$NR^{9a}R^{10a}$, –$NR^{9a}C(O)R^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$, -$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$, và –$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, C_6aryl, và -$NR^{2g}R^{2h}$; trong đó

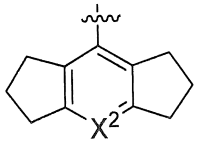
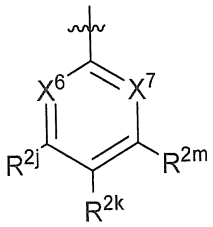
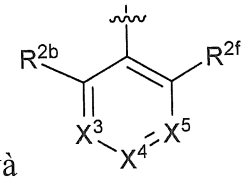
C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, và C_6aryl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$–NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $–NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{21a}$,$-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $–NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $–NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-

C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-2. Hợp chất theo phương án I-1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, -$NR^{2g}R^{2h}$,  ,  , và  ; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{23a},-$C(O)R^{23b}$, -$P(O)R^{23b}R^{24b}$, -$S(O)_2R^{23b}$, -$S(O)R^{23b}$, -$NR^{23a}R^{24a}$,–$NR^{23a}C(O)R^{24a}$, -$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, -$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, –$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,–OR^{15a}, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, -$C(O)NR^{15a}R^{16a}$, -$C(O)OR^{15a}$; –$NR^{15a}R^{16a}$, –$NR^{15a}C(O)R^{16a}$, -$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, -$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc –$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -$C(O)R^{15b}$, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7

cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

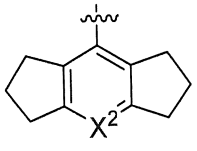
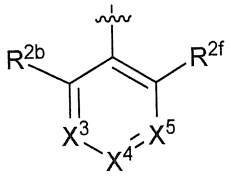
hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn

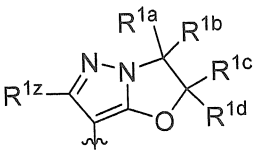
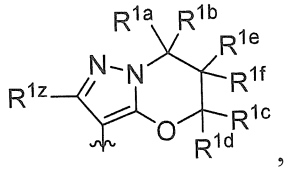
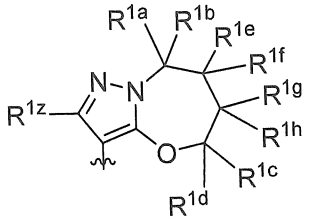
từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^{21a},-$C(O)R^{21b}$, -$P(O)R^{21b}R^{22b}$, -$S(O)_2R^{21b}$, -$S(O)R^{21b}$, -$NR^{21a}R^{22a}$, –$NR^{21a}C(O)R^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, -$NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, –$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, -$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, R^{20a}, và R^{21a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{15b}, R^{17b}, R^{18b}, và R^{21b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, -$NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alkyl), -$N(C_1$-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-3. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-2, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:R^2 là  hoặc  .

Phương án I-4. Hợp chất theo phương án I-1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



và  ;

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{7a}$, $–OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $–NR^{7a}R^{8a}$, $–NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $–NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ H, D, halogen, -CN, $–NO_2$,$–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

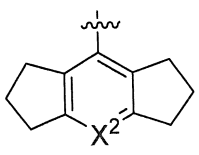
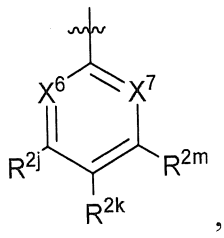
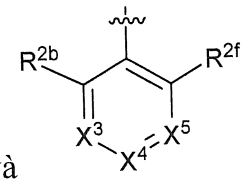
hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $–NR^{13a}R^{14a}$, $–NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, -

$NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, có thể tạo thành nhóm oxo;

R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, và R^{14a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkyl), $-N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, và R^{14b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, $-O(C_1$-C_6alkyl), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkyl), $-N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alkyl), $-N(C_1$-C_6alkyl$)_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-5. Hợp chất theo phương án I-4, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, -$NR^{2g}R^{2h}$,  ,  , và  ; trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$,$-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$,$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1\text{-}4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl,

C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN,–OR^{15a}, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, -$C(O)NR^{15a}R^{16a}$, -$C(O)OR^{15a}$; –$NR^{15a}R^{16a}$, –$NR^{15a}C(O)R^{16a}$, -$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, -$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc –$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -$C(O)R^{15b}$, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập là H, D, halogen, -CN, –NO_2, –SR^{17a}, –OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, –$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl,

C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{17a}$, $-C(O)R^{17b}$, $-P(O)R^{17b}R^{18b}$, $-S(O)_2R^{17b}$, $-S(O)R^{17b}$, $-NR^{17a}R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)R^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

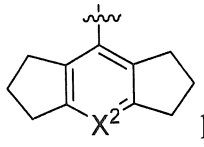
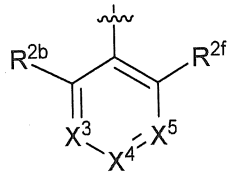
hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2g} và R^{2h} độc lập là H, D, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{21a}$, $-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

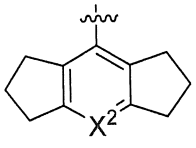
R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, R^{20a}, và R^{21a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{15b}, R^{17b}, R^{18b}, và R^{21b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-

C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl,-OH, -O-C_1-C_6alkyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-6. Hợp chất theo phương án I-4 hoặc I-5, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là  hoặc  .

Phương án I-7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-6, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{100} là H.

Phương án I-8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-7, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là  .

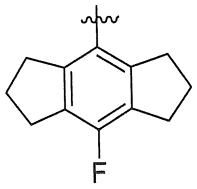
Phương án I-9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-8, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^2 là CR^{2a}.

Phương án I-10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-8, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^2 là N.

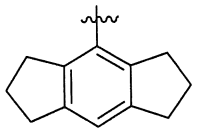
Phương án I-11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-9, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{2a} là H, halogen, C_1-C_6alkyl, hoặc -C(O)R^{3b}.

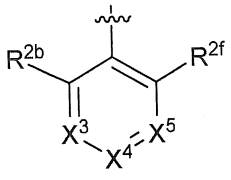
Phương án I-12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ

I-1 đến I-9, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{2a} là H, flo, clo, metyl, hoặc -COOH.

Phương án I-13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-9 và I-11 đến I-12, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là 

.

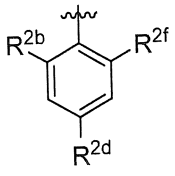
Phương án I-14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-9 và I-11 đến I-12, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là 
.

Phương án I-15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-7, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là 

.

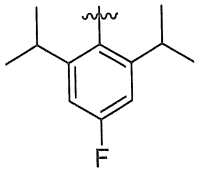
Phương án I-16. Hợp chất theo phương án I-15, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2d}.

Phương án I-17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-15 đến I-16, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, và -CN.

Phương án I-18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-15 đến I-17, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là 

.

Phương án I-19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-15 đến I-18, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

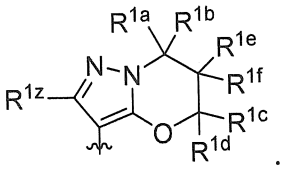
trong đó R^2 là  .

Phương án I-20. Hợp chất theo phương án I-15, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^3 là N; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2d}.

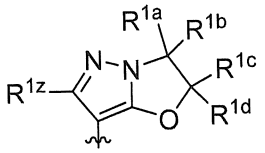
Phương án I-21. Hợp chất theo phương án I-15, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^3 là CR^{2c}; X^4 là N; và X^5 là CR^{2d}.

Phương án I-22. Hợp chất theo phương án I-15, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là N.

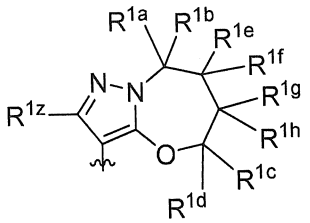
Phương án I-23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

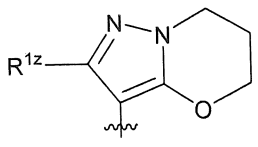
Phương án I-24. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

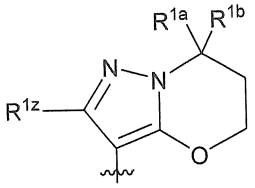
Phương án I-25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

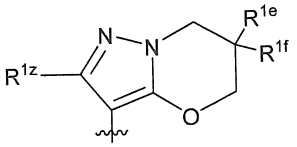
Phương án I-26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

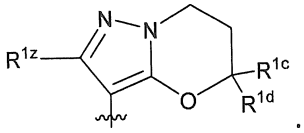
Phương án I-27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

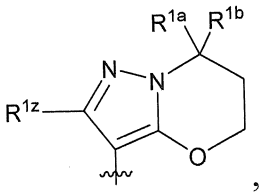
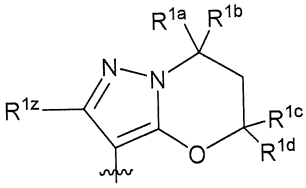
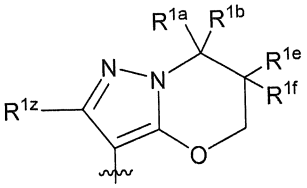
Phương án I-28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

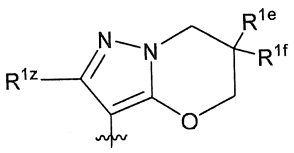
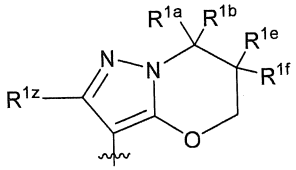
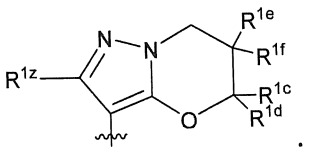
Phương án I-29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó,

trong đó R^1 là  .

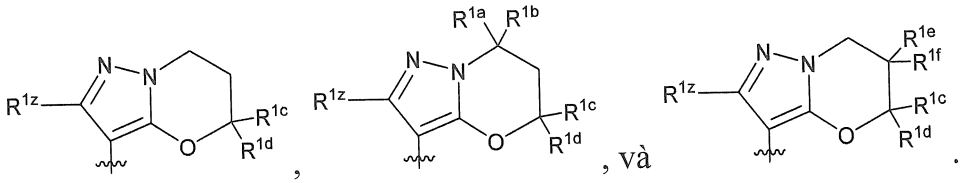
Phương án I-30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

 ,  , và  .

Phương án I-31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

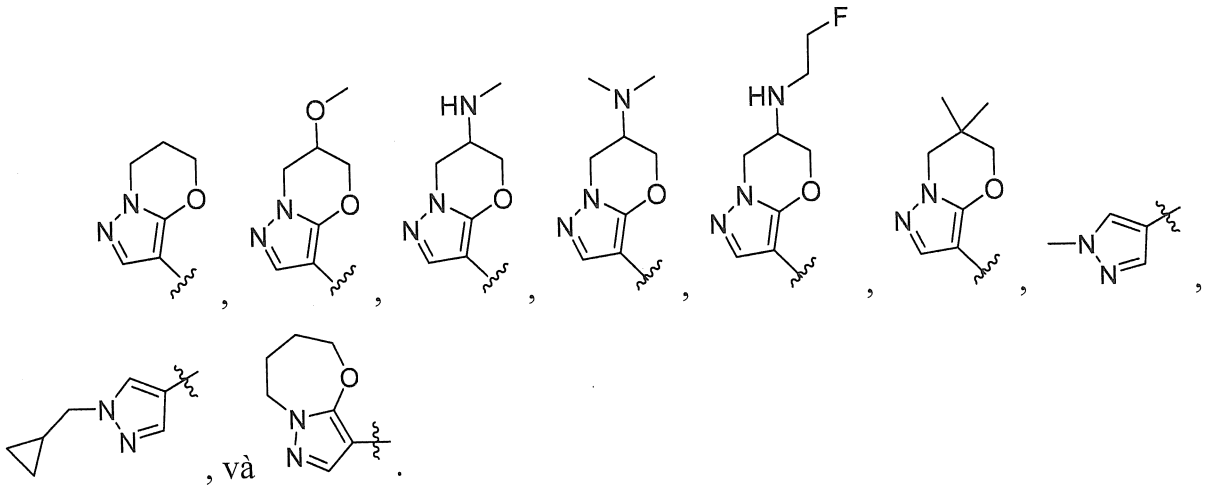
 ,  , và  .

Phương án I-32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

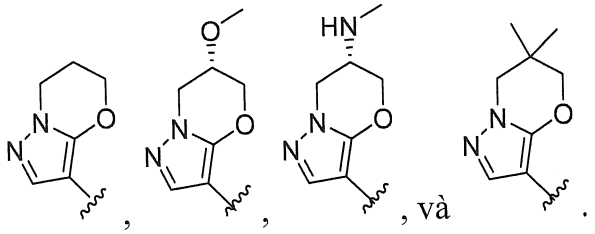


Phương án I-33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-32, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1z} là H.

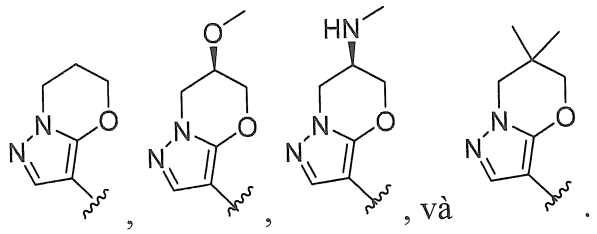
Phương án I-34. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



Phương án I-35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



Phương án I-36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



Phương án I-37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25, I-27 và I-30 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1a} và R^{1b} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25 và I-29 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1c} và R^{1d} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, I-25, I-28, và I-30 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1e} và R^{1f} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, I-25, và I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1g} và R^{1h} độc lập là H, halogen, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

Phương án I-41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25, I-27 và I-30 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1a} và R^{1b} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -

$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

Phương án I-42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25, I-27 và I-30 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1a} và R^{1b} độc lập là H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

Phương án I-43. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25 và I-29 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1c} và R^{1d} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm$-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm$-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

Phương án I-44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25 và I-29 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1c} và R^{1d} độc lập là H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn

từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

Phương án I-45. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, I-25, I-28, và I-30 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1e} và R^{1f} độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm$-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

Phương án I-46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, I-25, I-28, và I-30 đến I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1e} và R^{1f} độc lập là H, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

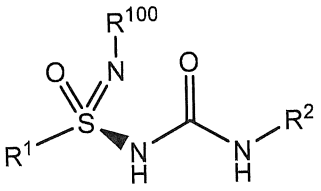
Phương án I-47. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, I-25, và I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1g} và R^{1h} độc lập là độc lập là H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có

từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm-$C(O)R^{11b}$, -$P(O)R^{11b}R^{12b}$, -$S(O)_2R^{11b}$, -$S(O)R^{11b}$, –$NR^{11a}R^{12a}$, –$NR^{11a}C(O)R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và –$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

Phương án I-48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, I-25, và I-33, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^{1g} và R^{1h} độc lập là H, –$NR^{11a}R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, –$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm –$NR^{11a}R^{12a}$, –$NR^{11a}C(O)R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và –$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; và trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm–$NR^{11a}R^{12a}$, –$NR^{11a}C(O)R^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, -$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, và –$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

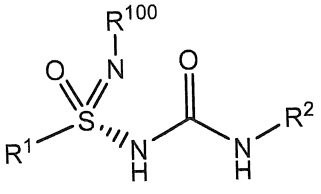
Phương án I-49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-41 đến I-48, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử nitơ.

Phương án I-50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-49, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất có công thức:



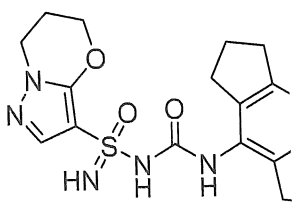
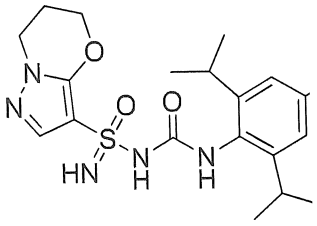
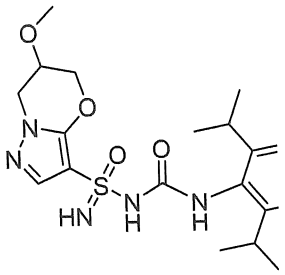
(Ia).

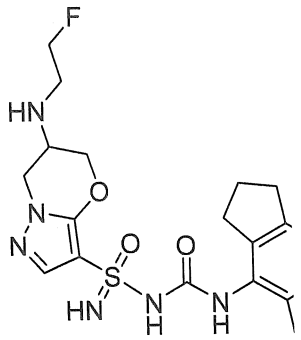
Phương án I-51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-49, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất có công thức:

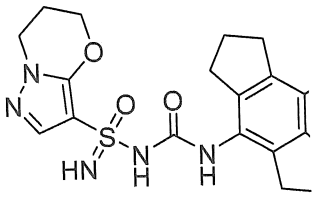


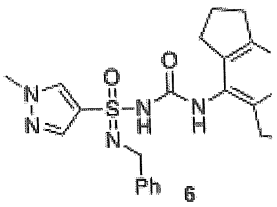
(Ib).

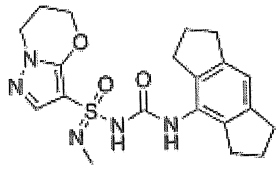
Phương án I-52. Hợp chất theo phương án I-1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

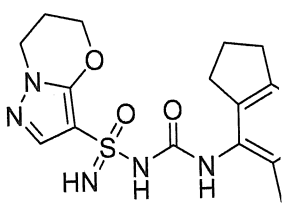


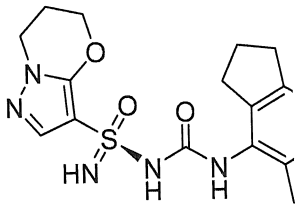


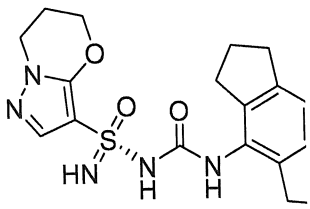


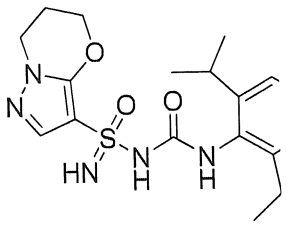


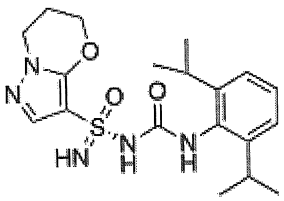
Phương án I-53. Hợp chất theo phương án I-1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

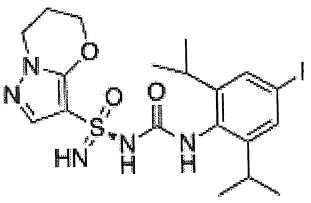


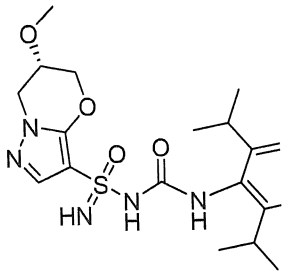


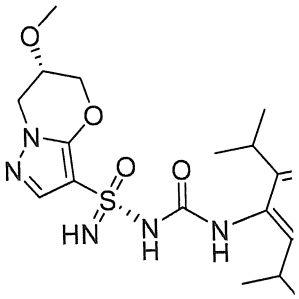


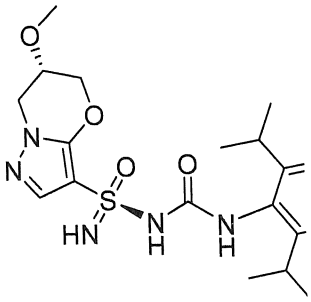


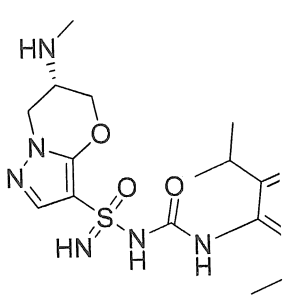
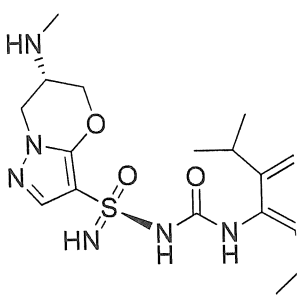
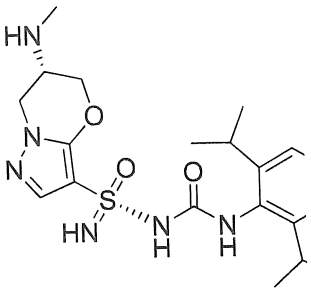
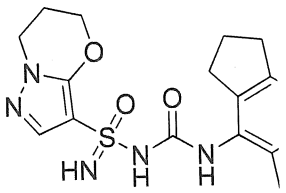
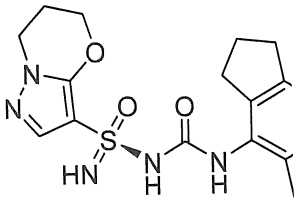
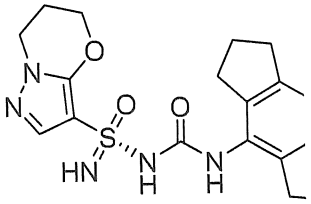
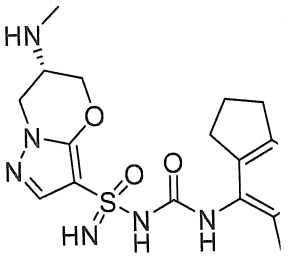
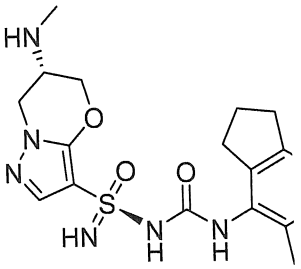
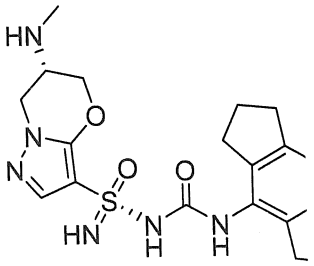
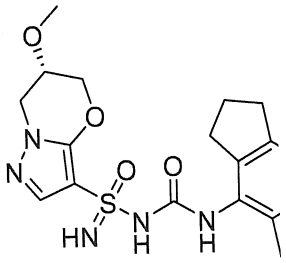
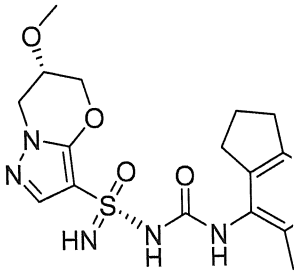
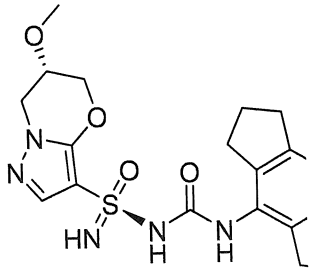
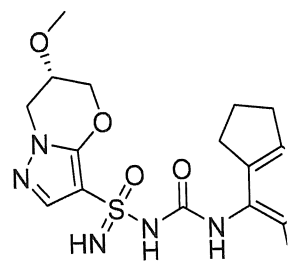
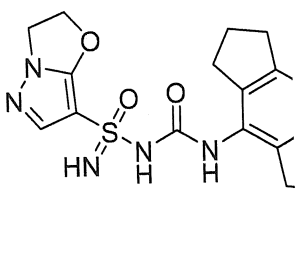
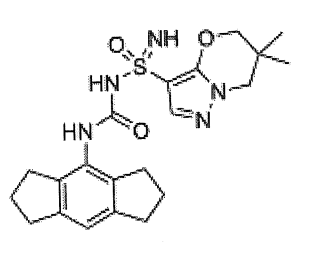
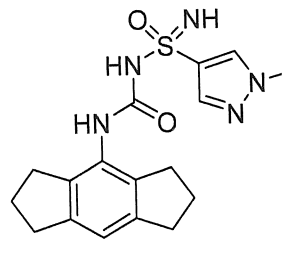
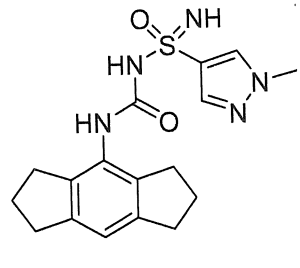
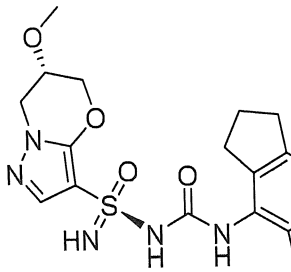


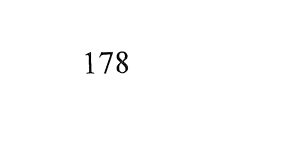


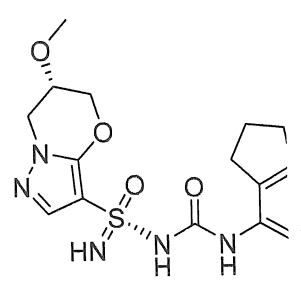
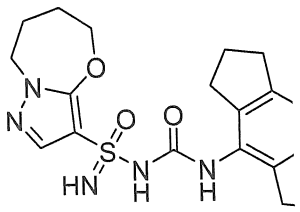
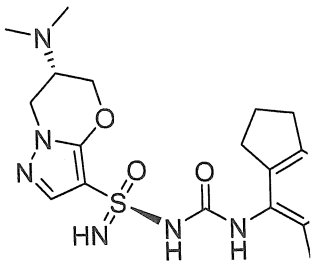
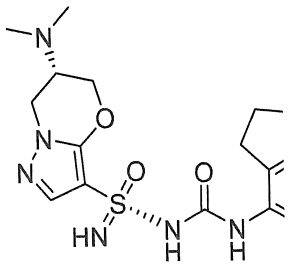
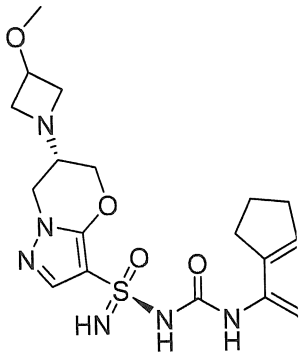
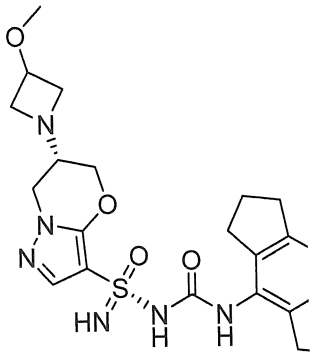
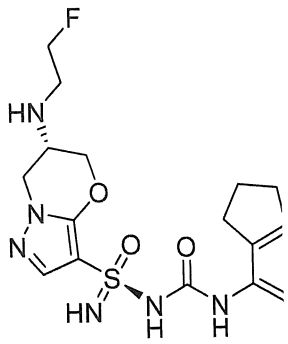
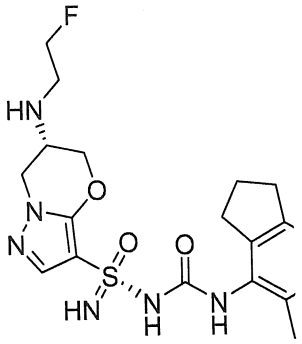
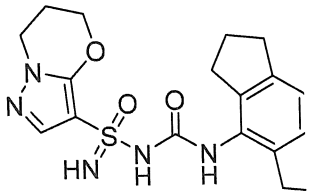
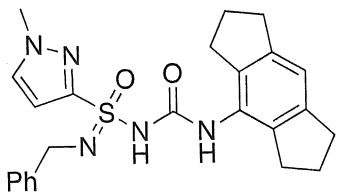
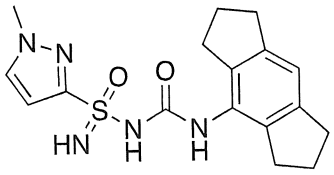
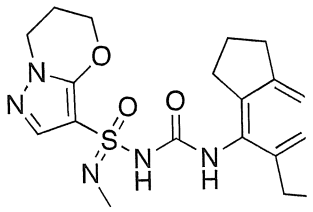








Phương án I-54. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, và chất mang dược dụng.

Phương án I-55. Phương pháp điều trị rối loạn mà đáp ứng lại với sự ức chế của thể gây viêm, bao gồm việc cung cấp một lượng hiệu quả hợp chất theo một trong số các phương án từ I-1 đến I-53 để điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị.

Phương án I-56. Phương pháp theo phương án I-55, trong đó rối loạn là rối loạn mà phản ứng lại với việc ức chế hoạt động của thể gây viêm NLRP3.

Phương án I-57. Phương pháp theo phương án I-54 hoặc I-55, trong đó rối loạn phản ứng lại với việc điều biến của một hoặc nhiều trong số tế bào IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 và Th17.

Phương án I-58. Phương pháp theo phương án I-54 hoặc I-55, trong đó rối loạn phản ứng lại với việc điều biến của một hoặc nhiều trong số IL-1β và IL-18.

Phương án I-59. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của hệ miễn dịch.

Phương án I-60. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn viêm hoặc rối loạn tự miễn.

Phương án I-61. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của gan.

Phương án I-62. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của phổi.

Phương án I-63. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của da.

Phương án I-64. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của hệ tim mạch.

Phương án I-65. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là bệnh ung thư, khối u hoặc bệnh ác tính khác.

Phương án I-66. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của hệ tiết niệu.

Phương án I-67. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của đường tiêu hóa.

Phương án I-68. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của hệ hô hấp.

Phương án I-69. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của hệ nội tiết.

Phương án I-70. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn là rối loạn của hệ thần kinh trung ương (CNS).

Phương án I-71. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm viêm cơ bản, hội chứng từng đợt liên quan đến cryopyrin (CAPS), hội chứng Muckle-Wells (MWS), hội chứng

tự viêm do lạnh có yếu tố gia đình (FCAS), bệnh viêm đa cơ quan khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID), bệnh tự viêm, sốt Địa trung hải có yếu tố gia đình (FMF), hội chứng từng đợt liên quan đến thụ thể TNF (TRAPS), thiếu hụt men mevalonat kinaza (MKD), hội chứng tăng IgD, hội chứng sốt từng đợt (HIDS), thiếu hụt tác nhân đối kháng thụ thể interleukin 1 (DIRA), hội chứng Majeed, viêm khớp sinh mủ, viêm da mủ hoại thư và mụn trứng cá (PAPA), sự biểu hiện đơn bội A20 (HA20), viêm khớp u hạt ở trẻ em (PGA), thiếu hụt kháng thể và rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến PLCG2 (PLAID), bệnh tự viêm, thiếu hụt kháng thể và rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến PLCG2 (APLAID), bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu với thiếu hụt miễn dịch tế bào B, sốt từng đợt, chậm phát triển (SIFD), hội chứng Sweet, viêm xương tủy không do vi khuẩn mãn tính (CNO), viêm xương tủy đa ổ tái phát mãn tính (CRMO) và viêm màng hoạt dịch, mụn trứng cá, mụn mủ, chứng tăng sinh xương, hội chứng viêm xương (SAPHO), bệnh tự miễn bao gồm đa xơ cứng (MS), bệnh tiểu đường typ 1, bệnh vảy nến, viêm khớp dạng thấp, bệnh Behcet, hội chứng Sjogren, hội chứng Schnitzler, bệnh hô hấp, chứng xơ hóa liên quan đến phổi tự phát (IPF), rối loạn phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bệnh hen kháng steroit, bệnh phổi phát sinh do hít phải hạt amiăng, bệnh nhiễm bụi silic, bệnh xơ nang, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh noron vận động, bệnh Huntington, Sốt rét thể não, chấn thương não do viêm màng não mô cầu, bệnh chuyển hóa, bệnh tiểu đường typ 2, chứng vữa xơ động mạch, bệnh béo phì, bệnh gút, bệnh giả gút, bệnh về mắt, bệnh về biểu mô mắt, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD), nhiễm trùng giác mạc, viêm màng bồ đào, mắt khô, bệnh thận, bệnh thận mãn tính, bệnh thận oxalat, bệnh thận do tiểu đường, bệnh gan, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan do rượu, phản ứng viêm trong da, quá mẫn tiếp xúc, cháy nắng, phản ứng viêm trong khớp, viêm xương khớp, viêm khớp tự phát ở thiếu niên thể hệ thống, bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành, viêm đa sụn tái phát, nhiễm virut, nhiễm virut alpha, nhiễm virut Chikungunya, nhiễm virut Ross River, nhiễm flavivirut, nhiễm virut Dengue, nhiễm virut Zika, cảm cúm, nhiễm HIV, Viêm tuyến mồ hôi mủ (HS), bệnh về da do nang, bệnh ung thư, di căn bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày, hội chứng loạn sinh tuỷ, bệnh bạch cầu, viêm đa cơ, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, bệnh mô ghép chống chủ, chứng tăng huyết áp, viêm ruột kết, nhiễm giun sán, nhiễm vi khuẩn, chứng phình động mạch chủ bụng, sự lành vết thương, trầm cảm, căng thẳng tâm lý, bệnh viêm màng ngoài tim, hội chứng Dressler, chấn thương

tái đẩy máu do thiếu máu cục bộ, và bất kỳ bệnh nào trong đó cá thể được xác định là mang đột biến dòng mầm hoặc đột biến không câm thể tế bào soma trong NLRP3.

Phương án I-72. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm nhiễm vi khuẩn, nhiễm virut, nhiễm nấm, bệnh viêm ruột, bệnh không dung nạp gluten, viêm ruột kết, tăng sinh ở ruột, bệnh ung thư, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, viêm khớp dạng thấp, bệnh gan, chứng nhiễm mỡ ở gan, bệnh gan nhiễm mỡ, xơ gan, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Phương án I-73. Phương pháp theo phương án I-68, trong đó rối loạn là viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Phương án I-74. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-55 đến I-58, trong đó rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh luput, viêm thận luput, hội chứng từng đợt liên quan đến cryopyrin (CAPS), hội chứng loạn sinh tủy (MDS), bệnh gút, bệnh tăng sinh tủy ác tính (MPN), chứng xơ vữa động mạch, bệnh Crohn, và bệnh viêm ruột (IBD).

Phương án I-75. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, để sử dụng làm thuốc.

Phương án I-76. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, để sử dụng trong điều trị rối loạn phảnứng lại với việc ức chế thể gây viêm.

Phương án I-77. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị rối loạn phản ứng lại để ức chế thể gây viêm.

Phương án I-78. Dược phẩm theo phương án I-54 để sử dụng làm thuốc.

Phương án I-79. Dược phẩm theo phương án I-54 để sử dụng trong điều trị rối loạn phản ứng lại với sự ức chế thể gây viêm.

Phương án I-80. Việc sử dụng dược phẩm theo phương án I-54 trong sản xuất thuốc dùng để điều trị rối loạn phản ứng lại để ức chế thể gây viêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được mô tả để minh họa sáng chế, và không nên được phân tích là chỉ giới hạn ở đó. Trong các ví dụ này, tất cả các phần và phần trăm đều là trọng lượng trừ khi được chỉ ra khác. Các chữ viết tắt trong ví dụ được liệt kê bên dưới.

Chữ viết tắt

aq.	chứa nước
EtOAc	etyl axetat
h	giờ
HMDS	hexametyldisilazit
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
LHMDS	lithi hexametyldisilazit
min	phút
mL	mililit
mmol	milimol
MeOH	metanol
$MeSO_3H$	Axit metan sulfonic
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
sat.	bão hòa
$NaHCO_3$ bão hòa	$NaHCO_3$ chứa nước bão hòa
TEA	trietylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng

Phương pháp phân tích HPLC không đối xứng:

Phương pháp A –

Cột: Chiralcel OD-3 50×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO_2 B: metanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 2 phút và giữ ở 40% trong 1,2 phút, sau đó là 5% của B trong 0,8 phút

Tốc độ dòng chảy: 4 mL/phút

Nhiệt độ cột:35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp B –

Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO_2 B: etanol (0,05% DEA)

Chương trình đẳng đòng: 40% B

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 100 bar

Phương pháp C –

Cột: Chiralpak AS-3 100×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 4 phút và giữ ở 40% trong 2,5 phút, sau đó là 5% của B trong 1,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,8mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp D –

Cột: Chiralpak IC-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ ở 40% trong 2,5 phút, sau đó là 5% của B trong 2,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp E –

Cột: Chiralpak AD-3 50×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 2 phút và giữ ở 40% trong 1,2 phút, sau đó là 5% của B trong 0,8 phút

Tốc độ dòng chảy: 4mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp F –

Cột: Chiralpak IC-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Chương trình đẳng đòng: 40% B

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 100 bar

Phương pháp G –

Cột: Xenluloza 2 150×4,6mm I.D., 5µm

Pha động: A: CO2 B: Metanol (0,05% DEA)

Chương trình đẳng đòng: 40% B

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp H –

Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: 40% của metanol (0,05% DEA) trong CO2

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp I –

Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: 40% của etanol (0,05% DEA) trong CO2

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp J –

Cột: Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và từ 40% đến 5% của B trong 0,5 phút, sau đó giữ tại 5% của B trong 1,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp K –

Cột: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: Metanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ ở 40% trong 2,5 phút, sau đó là 5% của B trong 2,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp L –

Cột: Chiralpak IC-3 150×4,6 mm I.D., 3µm

Pha động: 40% của etanol (0,05% DEA) trong CO2

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp M –

Cột: ChiralCel OD-3 150×4,6 mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: Metanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ tại 40% trong 3 phút, sau đó là 5% của B trong 1,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 100 bar

Phương pháp N –

Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ ở 40% trong 2,5 phút, sau đó là 5% của B trong 2,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp O –

Cột: ChiralPak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: Metanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ tại 40% trong 3 phút, sau đó là 5% của B trong 1,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

Áp suất đối: 100 bar

Phương pháp P –

Cột: Xenluloza 2 150×4,6mm I.D., 5µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Chương trình đẳng đòng: 40% B

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp Q –

Cột: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: metanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và từ 40% đến 5% của B trong 0,5 phút, giữ tại 5% của B trong 1,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

ABPR: 1500 psi

Phương pháp R –

Cột: Chiralcel OJ-H 150×4,6mm I.D., 5µm

Pha động: A: CO2 B: IPA (0,05% DEA)

Chương trình đẳng đòng: 40% B

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 100 bar

Phương pháp S –

Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm

Pha động: A: CO2 B: etanol (0,05% DEA)

Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ tại 40% trong 3 phút, sau đó là 5% của B trong 1,5 phút

Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 100 bar

Phương pháp T –

Cột: Chiracel OX, 50x4,6 mm, I.D. 3µm

Pha động: A: CO_2 B : metanol (0,1% NH_4OH)

Gradien: chương trình đẳng đòng tại 30%B

Tốc độ dòng chảy: 4 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 120 bar

Phương pháp U –

Cột: Chiralpak IA, 50x4,6 mm, I.D. 3µm

Pha động: A: CO_2 B : metanol (0,1% NH_4OH)

Gradien: chương trình đẳng đòng tại 35%B

Tốc độ dòng chảy: 4 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 120 bar

Phương pháp V –

Cột: Chiracel OX, 50x4,6 mm, I.D. 3µm

Pha động: A: CO_2 B : metanol (0,1% NH_4OH)

Gradien: chương trình đẳng đòng tại 40%B

Tốc độ dòng chảy: 4 mL/phút

Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 120 bar

Phương pháp W –

Cột: WhelkO-1(s,s), 100x4,6 mm, I.D. 3µm

Pha động: A: CO_2 B : etanol (0,1% NH_4OH)

Gradien: chương trình đẳng đòng tại 30%B

Tốc độ dòng chảy: 4 mL/phút

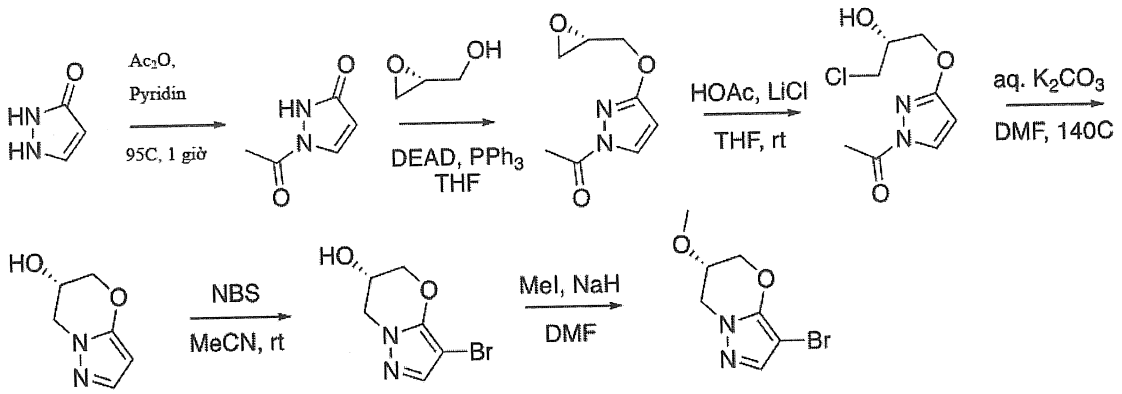
Nhiệt độ cột:40°C

ABPR: 125 bar

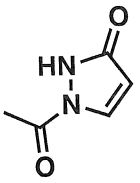
Ví dụ tổng hợp

Ví dụ A

Tổng hợp Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin được brom hóa: (*S*)-3-brom-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin

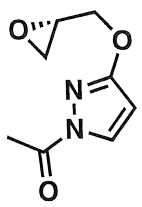


Bước 1 – Tổng hợp 1-axetyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on:



Dung dịch 1,2-dihydro-pyrazol-3-on (50,0 g, 600 mmol) trong pyridin (300 mL) được đun nóng đến 95°C. Thêm từ từ vào dung dịch này dung dịch anhydrit axetic (61,2 g, 600 mmol) trong pyridin (100 mL) trong 0,5 giờ. Phản ứng được đun nóng thêm 1 giờ nữa tại 95°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* thu được dầu màu đỏ thẫm, dầu này được nghiền với MeOH (150 mL) và được lọc để tạo ra 1-axetyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on (54,0 g, hiệu suất: 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,45 (chồng lên nhau, 3H).

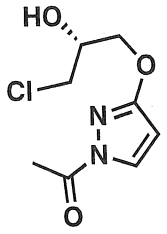
Bước 2 – Tổng hợp *(S)*-1-(3-(oxiran-2-ylmetoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-on:



Hỗn hợp gồm 1-axetyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on (34,7 g, 280 mmol) và PPh_3 (24,9 g, 420 mmol) trong THF (400 mL) được làm lạnh xuống 0°C dưới không khí chứa nhiều N_2. Thêm từ từ DIAD (84,8 g, 420 mmol) vào hỗn hợp này. Phản ứng được khuấy

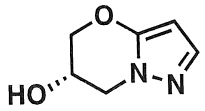
trong 1 giờ tại 0°C, sau đó (*R*)-oxiran-2-ylmetanol (25,2 g, 340 mmol) được thêm vào từ từ. Sau đó, phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (PE/EtOAc = 10/1) để tạo ra *(S)*-1-(3-(oxiran-2-ylmetoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-on (34,8 g, hiệu suất: 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (q, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 4,4, 2,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Bước 3 – Tổng hợp (*R*)-1-(3-(3-clo-2-hydroxypropoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-on:



Dung dịch (*S*)-1-(3-(oxiran-2-ylmetoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-on (34,8 g, 190 mmol) trong AcOH (34,2 g, 570 mmol) và THF (200 mL) được thêm LiCl (13,1 g, 310 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau đó, phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được tách ra thành EtOAc (200 mL) và nước (200 mL). Lớp vô cơ được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc *trong chân không* để tạo ra (*R*)-1-(3-(3-clo-2-hydroxypropoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-on thô dưới dạng dầu trong suốt, dầu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,59 (brs, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,50 (chồng lên nhau, 3H). MS: m/z 219,4 ($M+H^+$).

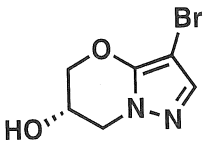
Bước 4 – Tổng hợp (*S*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol:



Hỗn hợp gồm (*R*)-1-(3-(3-clo-2-hydroxypropoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-on (thô, 190 mmol) và K_2CO_3 (78,7 g, 570 mmol) trong DMF (400 mL) được khuấy tại 135°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (EtOAc) để tạo ra (*S*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol

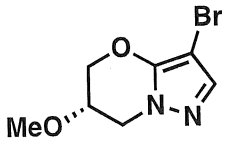
(12,8 g, hiệu suất: 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 4H), 3,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H).

Bước 5 – Tổng hợp (*S*)-3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol:



Dung dịch (*S*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol (12,8 g, 91,4 mmol) trong MeCN (200 mL) được thêm NBS (17,9 g, 100,6 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều N_2 trong hai phần. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được cho phép khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được tách thành EtOAc (200 mL) và nước (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc *trong chân không*. Cặn thô được nghiền với EtOAc (50 mL) và được lọc để tạo ra (*S*)-3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol (11,3 g, hiệu suất: 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 219,3 ($M+H^+$).

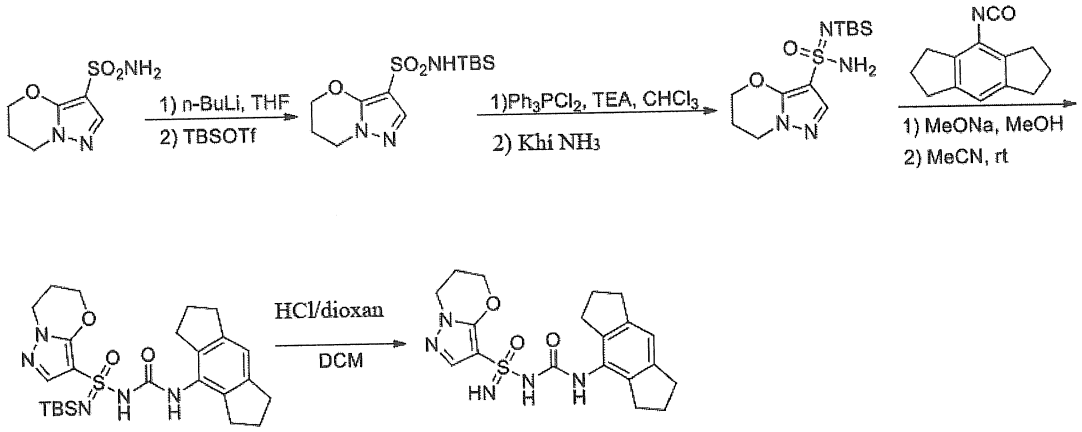
Bước 6 – Tổng hợp (*S*)-3-brom-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin:



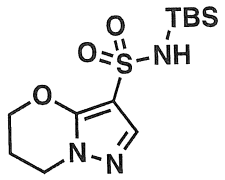
Dung dịch (*S*)-3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol (12,2 g, 55,7 mmol) trong DMF (60 mL) được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 2,7 g, 66,8 mmol) vào dưới không khí chứa nhiều N_2 tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, MeI (9,5 g, 66,8 mmol) được thêm vào. Phản ứng được cho phép khuấy thêm trong 2 giờ nữa tại nhiệt độ phòng. Sau đó, phản ứng được đổ vào trong nước (200 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước (100 mL), nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn thô được nghiền với MeOH/H_2O (2/1, 100 mL) và được lọc để tạo ra (*S*)-3-brom-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin (9,5 g, hiệu suất: 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 233,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 1

N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]-3-sulfonimidamit

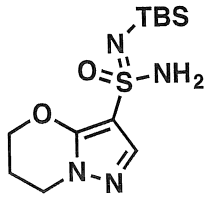


Bước 1 – Tổng hợp *N*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit:



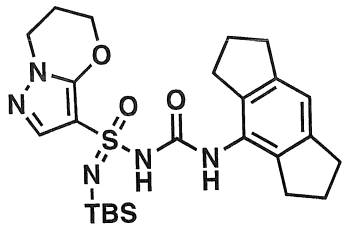
Dung dịch 6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit (1,0 g, 4,9 mmol) trong THF khô (20 mL) được thêm từ từ *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 2,4 mL, 5,9 mmol) vào tại -78°C dưới N_2. Sau khi khuấy cùng với làm lạnh trong 2 giờ, TBSOTf (1,6 g, 5,9 mmol) được thêm từ từ vào. Bỏ bể làm lạnh đi và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với NH_4Cl chứa nước bão hòa (10 mL) và dung dịch thu được được tinh sạch trực tiếp bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra *N*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit (610 mg, hiệu suất: 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,11 (s, 6H). MS: m/z 318,3 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



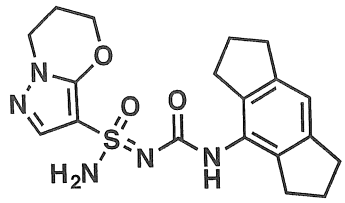
Huyền phù đã khuấy của Ph_3PCl_2 (363 mg, 1,1 mmol) trong $CHCl_3$ (3,0 mL) khô dưới không khí chứa nhiều N_2, được thêm trietylamin (125 mg, 1,5 mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút tại nhiệt độ phòng và ngay lập tức tạo ra huyền phù màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch *N*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit (316 mg, 1,0 mmol) trong $CHCl_3$ khô (3 mL) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 20 phút tại 0°C, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút tại 0°C. Sau đó, dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ phòng, và sau đó nó được cô đặc đến khô. Cặn được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (được trộn với $Ph_3P=O$), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 317,3 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Huyền phù của *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (~1,0 mmol) trong MeOH (10 mL) được khuấy tại 80°C tạo thành dung dịch trong suốt. MeONa (54 mg, 1,0 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Dung dịch được cô đặc đến khô và cặn được cho bay hơi cùng lúc với MeCN (5 mL). Chất rắn còn lại được tạo huyền phù trong MeCN (5 mL) và 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (199 mg, 1,0 mmol) được thêm vào tại nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được lọc. Chất rắn được làm khô tạo ra *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

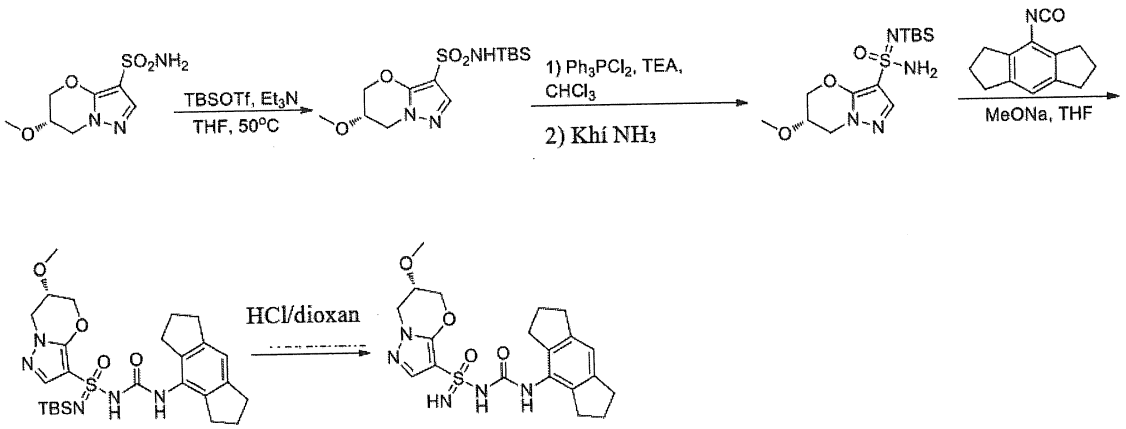
Bước 4 – Tổng hợp *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 1)



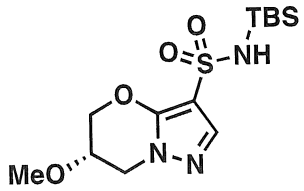
Dung dịch *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (40 mg, 0,08 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm Hcl/dioxan (2 M, 2 mL) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, đầu tiên phản ứng được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh sạch bằng HPLC điều chế ($NH_3 \cdot H_2O$) để tạo ra *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (4,6 mg, hiệu suất: 15%, hỗn hợp các đồng phân đối quang) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (brs, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 402,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 2

(6*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



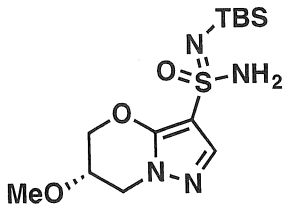
Bước 1 – Tổng hợp (*S*)-*N*-(tert-butyldimetylsilyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit:



Huyền phù của (*S*)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-

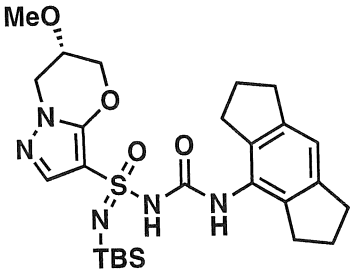
sulfonamit (2,0 g, 8,6 mmol) trong THF (20 mL) được thêm Et_3N (2,1 g, 21,5 mmol) và TBSOTf (3,0 g, 11,2 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy tại 50 °C trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (5% ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (*S*)-N-(tert-butyldimetylsilyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit (2,6 g, hiệu suất: 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 348,3 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp (6*S*)-*N*'-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Huyền phù của Ph_3PCl_2 (1,8 g, 5,5 mmol) trong $CHCl_3$ (15 mL) được thêm Et_3N (860 mg, 8,6 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, sau đó (*S*)-N-(tert-butyldimetylsilyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit (1,6 g, 4,6 mmol) trong $CHCl_3$ (5 mL) được thêm vào tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ nữa, sau đó NH_3 (khí) được sục qua hỗn hợp trong 5 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khô. Cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (DCM/MeOH = 20/1) để tạo ra (6*S*)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (920 mg, được trộn với Ph_3PO) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 347,3 ($M+H^+$).

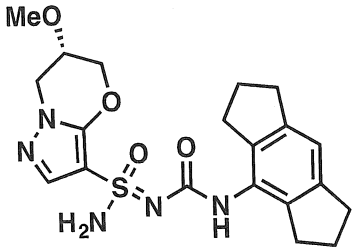
Bước 3 – Tổng hợp (6*S*)-*N*'-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Huyền phù của (6*S*)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (110 mg, được trộn với Ph_3PO) trong THF (2 mL) được thêm MeONa (19 mg, 0,35 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy tại

nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sau đó 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (75 mg, 0,4 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, thêm nước (0,5 mL) vào huyền phù ở trên. Kết tủa được thu lại bằng cách lọc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra (6*S*)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (45 mg, độ tinh sạch: 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 546,4 ($M+H^+$).

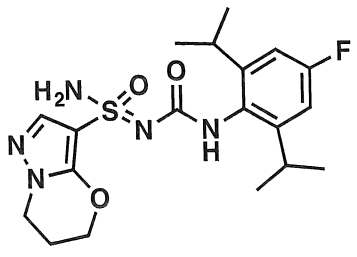
Bước 4 – Tổng hợp (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 2):



Huyền phù của (6*S*)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (45 mg, độ tinh sạch: 62%) trong MeOH (0,5 mL) được thêm HCl/dioxan (2 M, 2 mL) vào tại nhiệt độ phòng. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (5-95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (7 mg, hiệu suất: 21%, hỗn hợp các đồng phân lập thể) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,22 (brs, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (brs, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,37-4,19 (m, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,38 (chồng lên nhau, 3H), 2,86-2,67 (m, 8H), 2,02-1,91 (m, 4H). MS: m/z 432,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 3

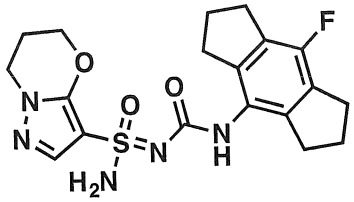
N'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng quy trình chung của N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit để tạo ra hỗn hợp các đồng phân lập thể. Cụ thể là, *N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 1), bằng cách thay thế 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen bằng 5-flo-2-izoxyanato-1,3-diisopropylbenzen trong Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 12H). MS: m/z 424,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 4

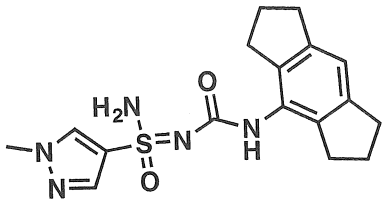
N'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng quy trình chung của N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit. *N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 1), bằng cách thay thế 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen bằng 4-flo-8-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen trong Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,22 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,01-1,96(m, 4H). MS: m/z 420,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 5

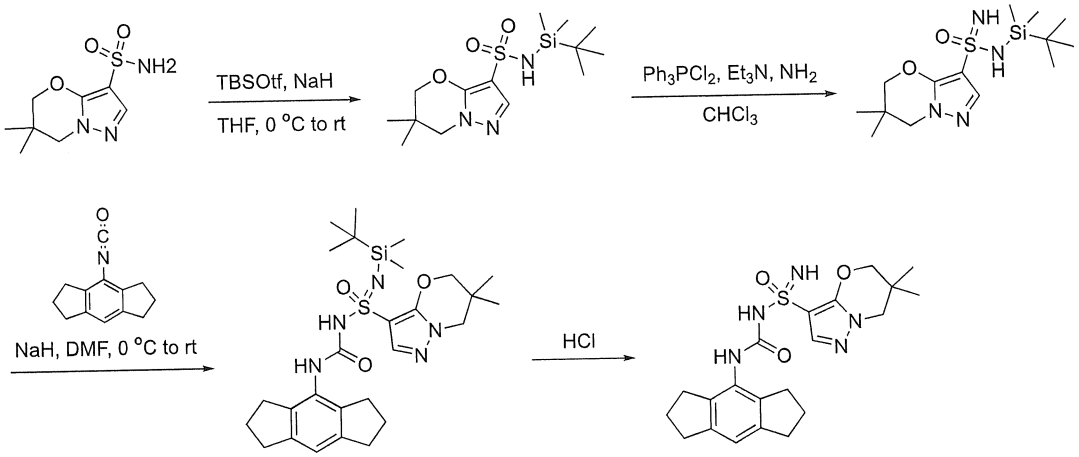
N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonimidamit



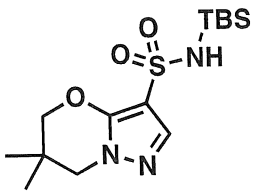
N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 6), bằng cách thay thế 6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit bằng 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonamit trong Bước 1 để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng các đồng phân lập thể. MS: m/z 360 ($M+H^+$).

Ví dụ 6

N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



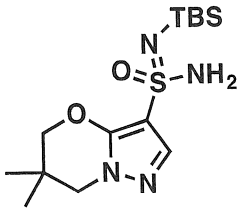
Bước 1 – Tổng hợp *N*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit:



Dung dịch 6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit (1,5 g, 6,5 mmol) trong THF (28 mL) được khuấy dưới nitơ tại 0°C được xử lý với natri hydrua (60%, 0,31 g, 7,8 mmol). Sau 20 phút, *tert*-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (2,3 g, 8,4 mmol) được thêm vào từng giọt trong 5 phút. Lấy bể làm lạnh ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được dập tắt bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL). Hỗn hợp chứa nước được chiết với EtOAc (3 X 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc để thu được cặn bán rắn không màu. Cặn thu được được tinh sạch bằng cột silica gel (0 đến 30% EtOAc trong DCM). Các phần sạch được kết hợp lại để tạo ra N-(tert-butyldimetylsilyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit (1,15 g, 51 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 346 ($M+H^+$).

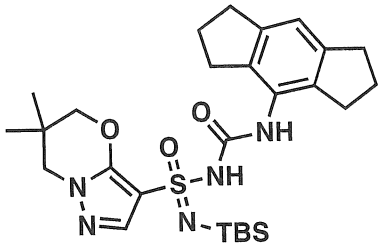
Bước 2 – Tổng hợp *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Huyền phù của triphenylphosphin diclorua (1,16 g, 3,5 mmol), được khuấy trong $CHCl_3$ (12 mL) tại 0°C dưới nitơ, được xử lý với Et_3N (0,52 mL, 3,8 mmol) trong 5 phút. Lấy bể đá ra và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút (tạo ra huyền phù màu trắng). Sau khi hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, dung dịch N-(tert-butyldimetylsilyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit (1 g, 2,9 mmol) trong $CHCl_3$ (12 mL) được thêm vào. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, lấy bể đá ra và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý với dung dịch amoniac 0,5M (20 mL, 11,6 mmol) trong 1,4 dioxan. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, lấy bể đá ra và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ nữa. Sau khi hỗn hợp được xử lý với nước (50 mL), hỗn hợp được cô đặc cho đến khi chỉ còn lại nước; hỗn hợp chứa nước thu được được chiết với EtOAc (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Chất rắn thu được được tinh sạch bằng cột silica gel (0 đến 100%, EtOAc trong DCM). Các phần chứa sản phẩm mong muốn bị nhiễm bẩn triphenylphospin oxit. Các phần được kết hợp và cô đặc để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn được xử lý với dung dịch EtOAc 20% trong hexan (20 mL), được được nghiền bằng sóng âm, và để yên trong 20 phút trước khi kết tủa hình thành. Huyền phù được lọc (chất rắn được xác định là triphenylphosphin oxit) và dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo ra N'-(tert-butyldimetylsilyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-

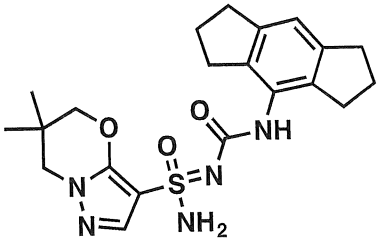
sulfonimidamit (850 mg) bị nhiễm bẩn triphenylphosphin oxit. Vật liệu được sử dụng luôn mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 345 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp *N'*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch N'-(tert-butyldimetylsilyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (400,0 mg, 0,35 mmol, 30% trọng lượng/trọng lượng) được khuấy trong DMF (4 mL) tại 0 °C dưới nitơ được xử lý với NaH (60%, 18 mg, 0,45 mmol). Sau15 phút, hỗn hợp được xử lý vơi 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (76 mg, 0,38 mmol). Lấy bế đá ra và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp được xử lý với dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết với EtOAc (3 X 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc. Cặn thu được được pha loãng với MeOH, được nghiền bằng sóng âm, và được để yên trong 2 giờ. Sau đó, huyền phù được lọc, bánh lọc được rửa với MeOH bổ sung. Dịch lọc được cho bay hơi đến khô để tạo ra N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (180 mg) bị nhiễm bẩn triphenylphosphin oxit. Vật liệu được sử dụng luôn mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 544 ($M+H^+$).

Bước 4 – Tổng hợp *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 6):

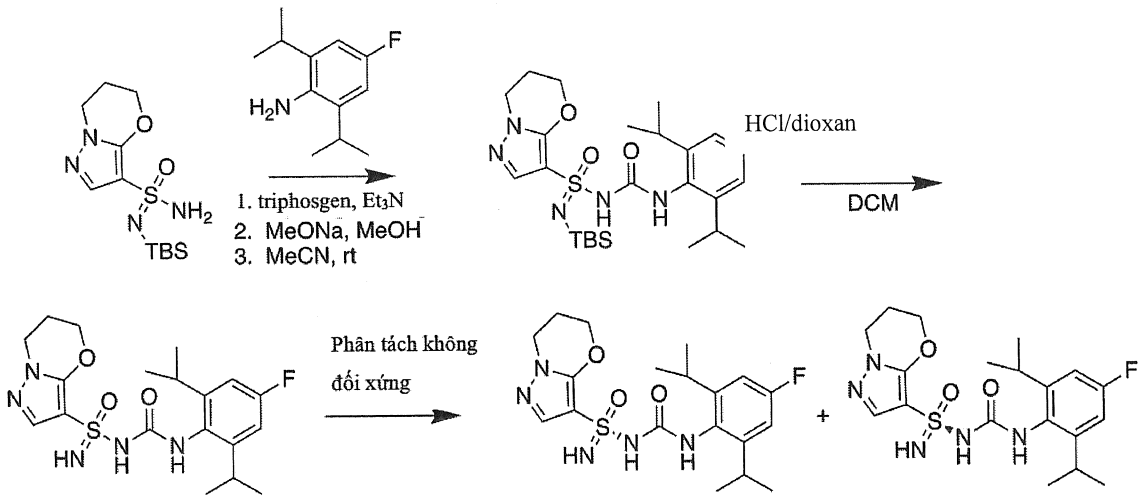


Dung dịch N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-

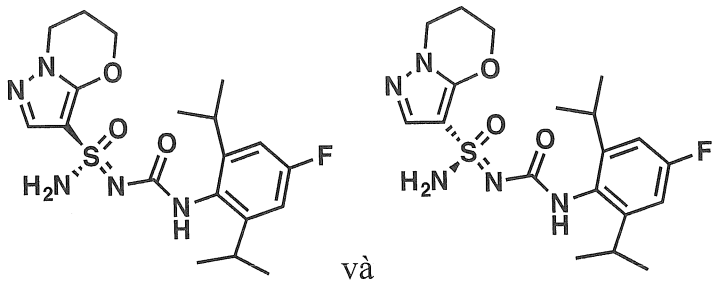
sulfonimidamit (180 mg, 0,07 mmol) khuấy trong 1,4 dioxan (2 mL) được xử lý với dung dịch 4N HCl (2 mL, 6,6 mmol) trong 1,4 dioxan. Lấy bế đá ra và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trước khi được cô đặc. Chất rắn thu được được pha loãng với MeOH (30 mL), được được nghiền bằng sóng âm và để yên trong 30 phút trước khi lọc. Sau khi dịch lọc được cô đặc đến khô, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong etyl ete (20 mL), được nghiền bằng sóng âm và lọc. (bánh bộ lọc có màu trắng là triphenylphosphin oxit; dịch lọc chứa sản phẩm mong muốn cùng với triphenylphosphin oxit còn lại và các sản phẩm phụ khác). Sau khi dịch lọc được cô đặc, việc nghiền etyl ete được lặp lại hai lần nữa. Dịch lọc của lần nghiền cuối cùng được cô đặc. Chất rắn thu được được pha loãng trong MeOH (5 mL) tạo ra huyền phù nhẹ. Huyền phù được lọc qua đầu lọc ống tiêm 0,45 A; dịch lọc được tinh sạch bằng LCMS điều chế (05-95% ACN, NH_4Cl 0,1%). Dịch lọc được thu thập và cô đặc để tạo ra N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit dưới dạng chất rắn màu trắng (6 mg, hỗn hợp các đồng phân lập thể). MS: m/z 430 ($M+H^+$).

Ví dụ 7 và Ví dụ 8

(*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



Bước 1 và 2. Hai bước này giống với quy trình chung của N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit.



và

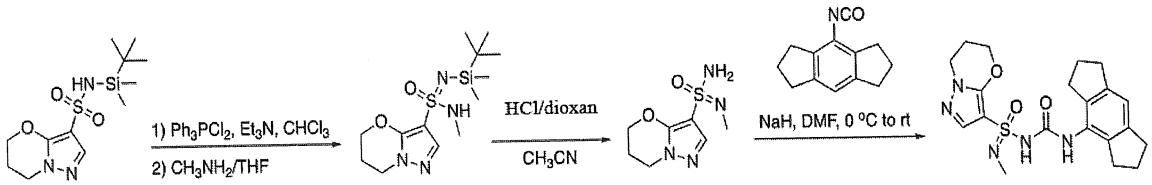
(*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit: *N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (80 mg, 0,2 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đỉnh 1, 21,4 mg, hiệu suất: 27% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 12H). MS: m/z 424,2 ($M+H^+$).

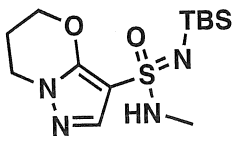
Đỉnh 2, 18,1 mg, hiệu suất: 23% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (brs, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 12H). MS: m/z 424,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 9

N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

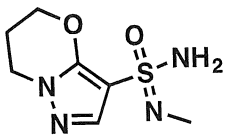


Bước 1 – Tổng hợp *N*'-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



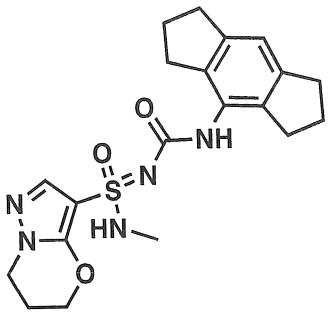
huyền phù đã khuấy của triphenylphosphin diclorua (1,2 g, 3,5 mmol) trong $CHCl_3$ khô (4,5 mL) dưới không khí chứa nhiều N_2, được thêm trietylamin (0,42 g, 4,2 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút tại nhiệt độ phòng (tạo ra huyền phù màu trắng). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh xuống 0°C, và dung dịch N-(tert-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamit (0,44 g, 1,4 mmol) trong $CHCl_3$ khô (3,5 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 10°C trong 1giờ, sau đó lại làm lạnh xuống 0°C, và dung dịch metanamin 2M (3 mL, 6,9 mmol) trong THF được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 20 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô, và cặn được tinh sạch bằng sắc ký silica gel (30 đến 100% EtOAc trong hexan, sau đó từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (0,25 g, ~85% trọng lượng/trọng lượng) có lẫn tạp chất triphenylphosphin oxit. Vật liệu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 331 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N*'-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (0,25 g, ~0,64 mmol, ~85% trọng lượng/trọng lượng) trong CH_3CN (3 mL) làm mát xuống 10°C được thêm dung dịch 4N HCl (0,9 mL, 3,8 mmol) trong 1,4-dioxan vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O/10 mM NH_3 chứa nước) để tạo ra N'-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (78 mg, hiệu suất: 48 %) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,44 (s, 1H), 6,32 (br,s, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,71 (br,s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H). MS: m/z 217 ($M+H^+$).

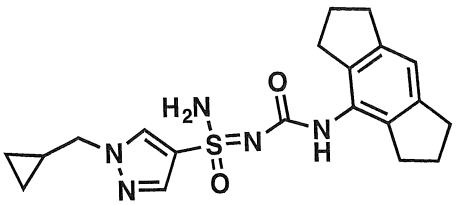
Bước 3 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 9):



Dung dịch N'-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (44 mg, 0,20 mmol) trong DMF (1 mL) được làm lạnh xuống 0°C được thêm natri hydrua (60%, 8,1 mg, 0,20 mmol) vào dưới không khí chứa nhiều N_2, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong10 phút. Sau đó, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (41 mg, 0,20 mmol) được thêm vào trong một phần, bể đá được lấy ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 62 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với MeOH, được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O/10 mM NH_3 chứa nước) để tạo ra N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (9,2 mg, hiệu suất: 11 %, hỗn hợp các đồng phân lập thể) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,26 (br,s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (br,s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 4H). MS: m/z 416 ($M+H^+$).

Ví dụ 10

1-(xyclopropylmetyl)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1*H*-pyrazol-4-sulfonimidamit

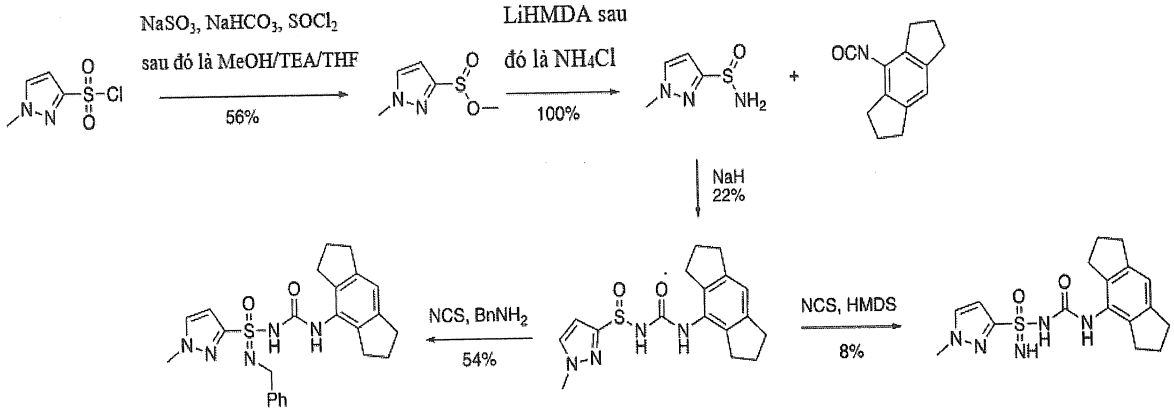


1-(Xyclopropylmetyl)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1*H*-pyrazol-4-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 6), bằng cách thay thế 6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamit bằng 1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-sulfonamit trong Bước 1 để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp các đồng phân lập thể. MS: m/z

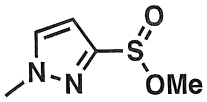
400 ($M+H^+$).

Ví dụ 11 và Ví dụ 12

N'-benzyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit và N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit



Bước 1 – Tổng hợp metyl 1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfinat:

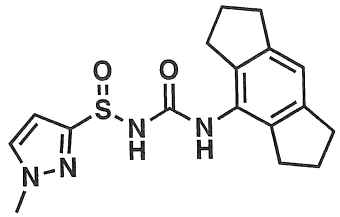


Dung dịch natri sulfit (1,4 g, 2 Eq. 11 mmol) và natri bicarbonat (0,93 g, 2 Eq. 11 mmol) trong nước (6 mL) được đun nóng đến 80 °C, và dung dịch 1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonyl clorua (1,0 g, 1 Eq. 5,5 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL) được thêm vào từ từ. Hỗn hợp phản ứng được được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ trước khi cô đặc dưới áp suất rút gọn. Etanol (100 mL) được thêm vào và hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ trước khi dịch nổi được tách khi mà hỗn hợp phản ứng còn nóng. Etanol bổ sung (100 mL) được thêm vào cặn, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi lọc. Các dịch lọc được kết hợp và etanol được loại bỏ dưới áp suất rút gọn để tạo ra chất rắn màu trắng.

Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong cloform (10 mL) và thionyl clorua (0,86 g, 0,53 mL, 1,3 Eq. 7,2 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0 °C dưới N_2. Khi hoàn tất việc thêm vào, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ (dung dịch A). Trong bình thót cổ riêng biệt, TEA (1,7 g, 2,3 mL, 3 Eq. 16 mmol), metanol (0,89 g, 1,1 mL, 5 Eq. 28 mmol) trong THF (10 mL) được làm lạnh xuống -78°C, dung dịch A được thêm vào từ từ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng sau đó được

làm ấm đến 0 °C và khuấy trong 1 giờ. TLC (10% MeOH/DCM) cho biết phản ứng đã xong. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, cô đặc dưới áp suất rút gọn và tinh sạch bằng sắc ký silica gel (0 đến 100% EtOAc/Hex) để tạo ra metyl 1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinat (503 mg, 56%, hỗn hợp các đồng phân lập thể) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52 (s, 3H). LCMS: m/z = 161 $[M+H]^+$.

Bước 2 và 3 - Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfinamit:



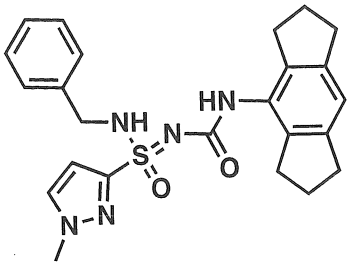
Dung dịch metyl 1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinat (400 mg, 1 Eq. 2,5 mmol) trong THF (3 mL) khan được thêm LHMDS (627 mg, 3,7 mmol, 1,5 Eq. 3.75 mmol, 1 M trong THF) vào dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ trước khi 1 mL dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ nữa. EtOAc (50 mL) sau đó được thêm vào và dung dịch thu được được làm khô trên Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và dung môi được loại bỏ để tạo ra 1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinamit (363 mg, 100%) thô dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinamit (363 mg, 1 Eq. 2,5 mmol) thu được như đã mô tả ở trên được hòa tan trong DMF khan (3 mL). Thêm vào dung dịch này 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (495 mg, 1 Eq. 2,5 mmol), tiếp theo là NaH (0,2 g, 2 Eq. 5,00 mmol, 60% trọng lượng) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ trước khi được dập tắt với 1 mL MeOH. Hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để tạo ra N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinamit (190 mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,80 (t, 4H), 2,73 (t, 4H), 1,95 (t, 4H). LCMS: m/z = 367 $[M+Na]^+$.

Tổng hợp N'-benzyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit

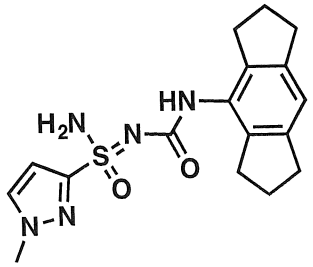
Bước 4 – Tổng hợp *N*-benzyl-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-

yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonimidamit



Dung dịch N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinamit (50,0 mg, 1 Eq. 145 µmol) trong axetonitril khan (1 mL) được thêm NCS (29,1 mg, 1,5 Eq. 218 µmol) vào tại 0 °C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ trước khi benzyamin (31,1 mg 32 µL, 2 Eq. 290 µmol) được thêm vào từng giọt dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi nước (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được chiết với EtOAc (3 x 10 mL), dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc, tinh sạch bằng sắc ký silica gel (EtOAc/Hex 0 đến 100% tiếp theo là MeOH/DCM 0 đến 10%) để tạo ra N'-benzyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit (35 mg, 54%, hỗn hợp các đồng phân lập thể) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z = 450 $[M+H]^+$.

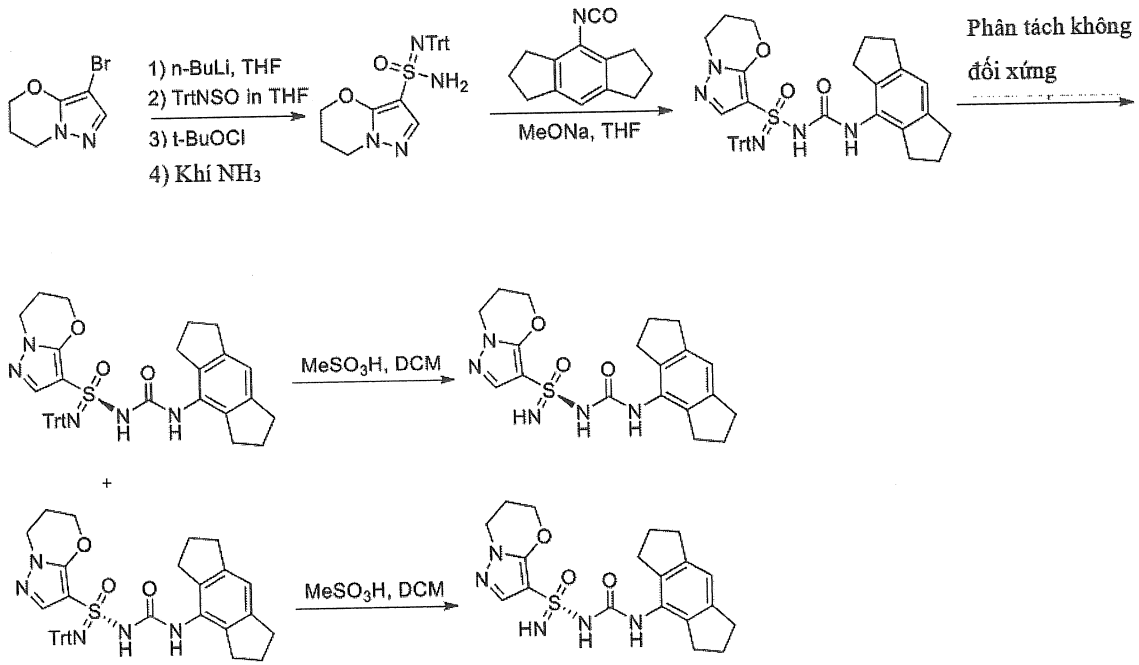
Bước 5 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonimidamit



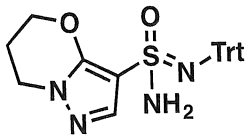
Dung dịch N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfinamit (50,0 mg, 1 Eq. 145 µmol) trong axetonitril khan (1 mL) được thêm NCS (29,1 mg, 1,5 Eq. 218 µmol) vào tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ trước khi HMDS (46,9 mg, 61 µL, 2 Eq. 290 µmol) được thêm vào từng giọt dưới N_2. Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ và hỗn hợp thô được tinh sạch bằng HPLC điều chế để tạo ra N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonimidamit (4 mg, 8%, hỗn hợp các đồng phân lập thể) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13 và Ví dụ 14

(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



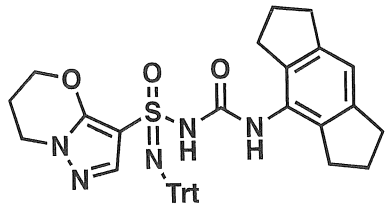
Bước 1 – Tổng hợp *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (1,1 g, 5,4 mmol) trong THF (20 mL) được từng giọt n-BuLi (2,4 mL, 5,9 mmol, 2,5 M trong hexan) vào tại -78 °C và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch TrtNSO (1,8 g, 5,9 mmol) trong THF (10 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại -78 °C trong 20 phút trước khi đặt vào bể đá. Sau khi khuấy trong 10 phút nữa, tert-butyl hypochlorit (650 mg, 5,9 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Sau đó, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 5 phút và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và cặn được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (716 mg, hiệu suất: 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,43-7,41 (m, 6H), 7,20-7,15 (m,

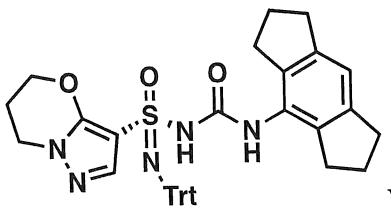
6H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,20 (brs, 2H), 4,20-4,19 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H).

Bước 2 – Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

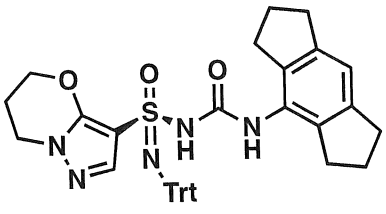


Dung dịch *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (716 mg, 1,6 mmol) trong THF (10 mL) được thêm MeONa (96 mg, 1,8 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ phòng. Sau đó, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (375 mg, 1,7 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (370 mg, hiệu suất: 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 644,3 ($M+H^+$).

Bước 3 – (*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



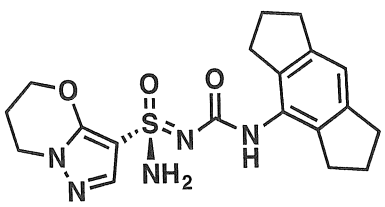
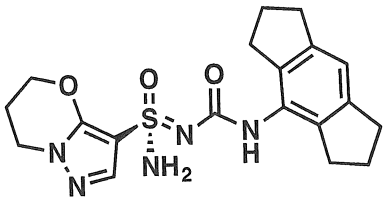
và



N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (350 mg, 0,5 mmol) được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân, (*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, hóa học lập thể thuần túy chưa biết, dưới dạng chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 80 mg, hiệu

suất: 23%; đỉnh 2, 150 mg, hiệu suất: 43%).

Bước 4 – Tổng hợp (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 13 và Ví dụ 14):


và


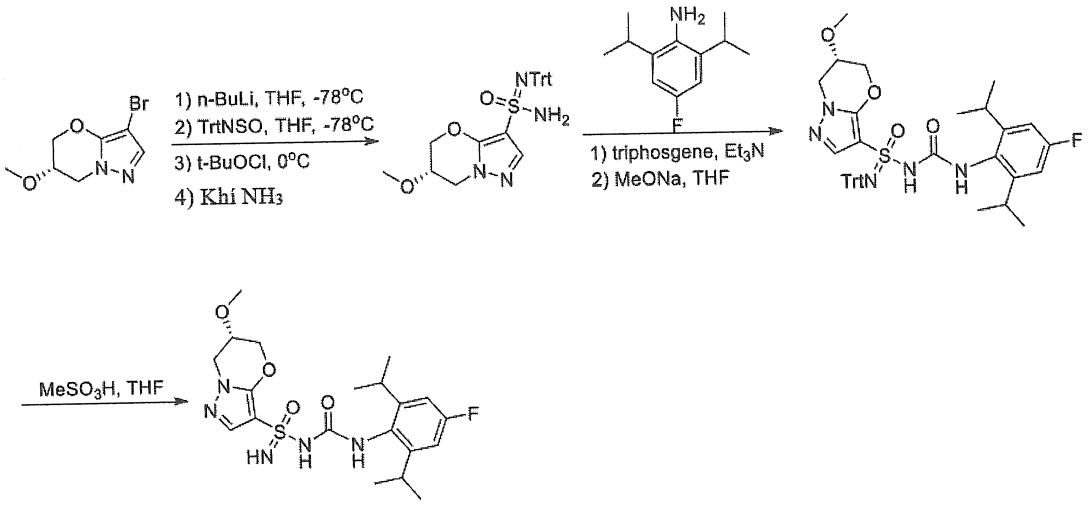
Dung dịch vật liệu thu thập từ đỉnh 1 (80 mg, 0,1 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm hai giọt axit metan sulfonic vào. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa, được cô đặc đến khô, và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch tiếp bằng HPLC điều chế ($NH_3 \cdot H_2O$) để tạo ra (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (2,2 mg, hiệu suất: 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (brs, 1H), 4,35 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 402,1 ($M+H^+$).

Dung dịch vật liệu thu thập từ đỉnh 2 (80 mg, 0,1 mmol) trong DCM (4 mL) được thêm hai giọt axit metan sulfonic vào. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong ,5 giờ, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$, bão hòa. Cặn được thu thập bằng cách lọc và làm khô để tạo ra (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (10 mg, hiệu suất: 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,41 (t, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 402,1 ($M+H^+$).

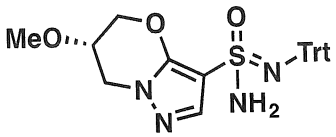
Ví dụ 15

(6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-

pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

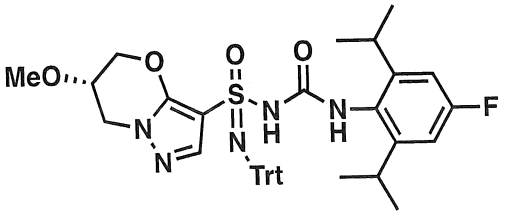


Bước 1 – Tổng hợp (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch (*S*)-3-brom-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (1,0 g, 4,3 mmol) trong THF (10 mL) được thêm từng giọt n-BuLi (1,8 mL, 4,3 mmol, 2,5 M trong hexan) vào tại -78 °C và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ này trong 0,5 giờ. Dung dịch TrtNSO (1,3 g, 4,3 mmol) trong THF (5 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại -78 °C trong 30 phút trước khi đặt vào bể đá. Sau khi khuấy trong 10 phút nữa, tert-butyl hypochlorit (480 mg, 4,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong10 phút và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra (6*S*)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (400 mg, hiệu suất: 20 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. .

Bước 2 – Tổng hợp (6*S*)-*N*-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

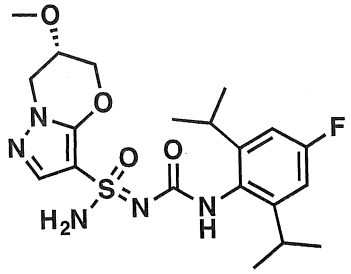


Dung dịch (6*S*)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-

3-sulfonimidamit (100 mg, 0,2 mmol) trong THF (2 mL) được thêm MeONa (13 mg, 0,2 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 phút để tạo ra huyền phù muối natri.

Trong bình thót cổ khác, dung dịch 4-flo-2,6-diisopropylanilin (49 mg, 0,3 mmol) trong THF (3 mL) được thêm trietylamin (75 mg, 0,8 mmol) và triphosgen (29 mg, 0,1 mmol) trong một phần vào tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 10 phút dưới N_2, hỗn hợp phản ứng được được lọc. Dịch lọc được thêm vào huyền phù muối natri ở trên. Hỗn hợp phản ứng mới được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra (6*S*)-N-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (49 mg, 33 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 696,4 ($M+H^+$).

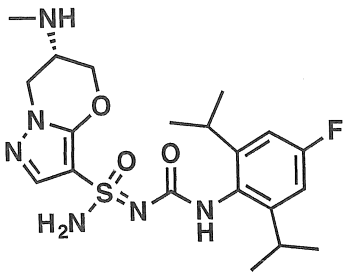
Bước 3 – Tổng hợp (6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 15):



Dung dịch (6*S*)-N-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (80 mg, 0,1 mmol) trong THF (1,5 mL) được thêm $MeSO_3H$ (6 giọt) vào tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ này trong 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra (6*S*)-N-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (32 mg, 59 %, hỗn hợp các đồng phân không đối quang) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,13 (brs, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,37 (chồng lên nhau, 3H), 3,20-3,06 (m, 2H), 1,15-1,02 (m, 12H). MS: m/z 454,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 16

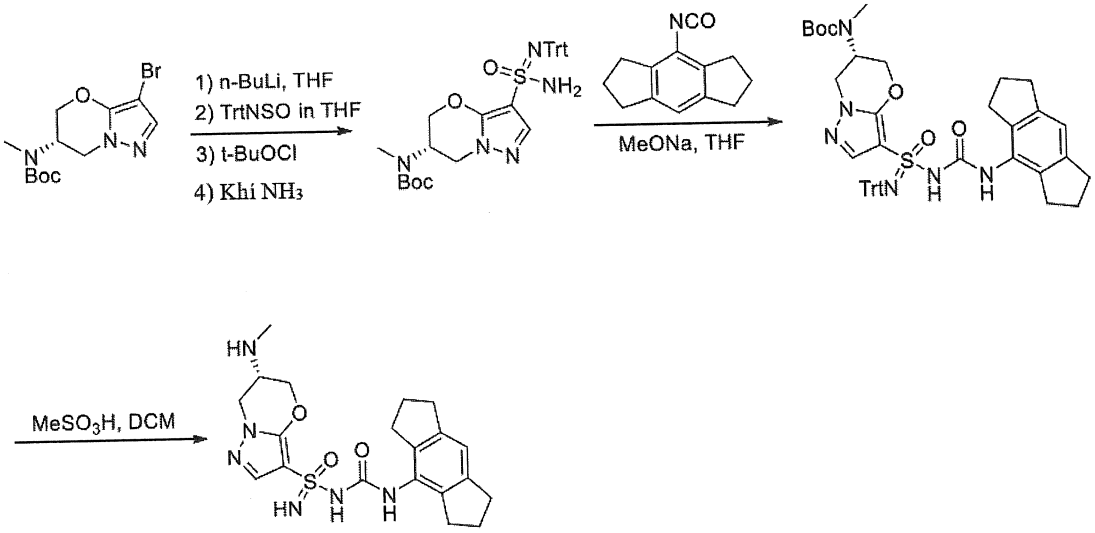
(6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



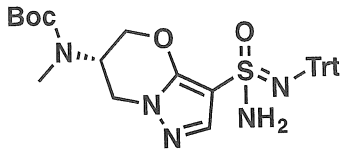
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng quy trình chung của (6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit để tạo ra hỗn hợp các đồng phân lập thể. (6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân không đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 17), bằng cách thay thế 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen bằng 5-flo-2-izoxyanato-1,3-diisopropylbenzen trong Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40-4,19 (m, 3H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,07(s, 12H). MS: m/z 453,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 17

(6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

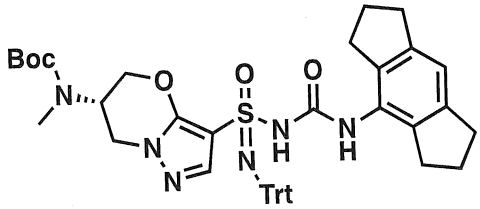


Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl metyl((6*S*)-3-(*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)carbamat:



Dung dịch (*S*)-tert-butyl (3-brom-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (570 mg, 1,7 mmol) trong THF (15 mL) được thêm từng giọt n-BuLi (0.8 mL, 1.9 mmol, 2.5 M trong hexan) vào tại -78 °C và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch TrNSO (573 mg, 1,9 mmol) trong THF (5 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại -78 °C trong 20 phút trước khi đặt vào bể đá. Sau khi khuấy trong 10 phút nữa, tert-butyl hypochlorit (206 mg, 1,9 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 5 phút và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra tert-butyl metyl((6*S*)-3-(N'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)carbamat (420 mg, hiệu suất: 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 574,5 ($M+H^+$).

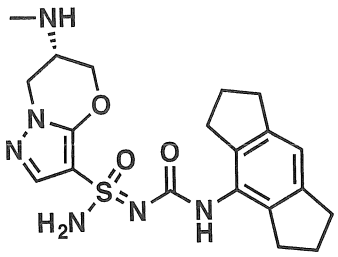
Bước 2 – Tổng hợp *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat:



Dung dịch tert-butyl metyl((6*S*)-3-(N'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)carbamat (200 mg, 0,3 mmol) trong THF (10 mL) được thêm MeONa (21 mg, 0,4 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ phòng. Sau đó 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (375 mg, 1,7 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra tert-butyl ((6*S*)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (110 mg, hiệu suất: 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3 – Tổng hợp (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-

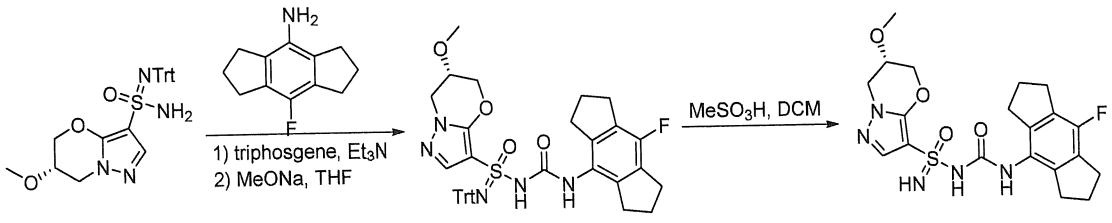
6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 17):



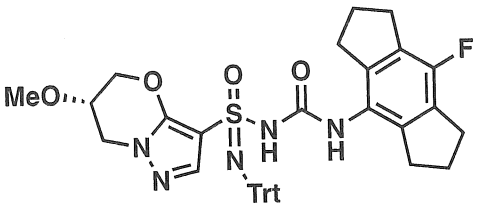
Dung dịch (((6*S*)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (110 mg, 0,1 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm hai giọt axit metansulfonic vào. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ tại nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_4$ bão hòa. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch tiếp bằng HPLC điều chế (NH_4HCO_3) để tạo ra ((6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (3,8 mg, hiệu suất: 6%, đồng phân không đối quang) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18 (brs, 1H), 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 3,94 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,15-3,14 (m, 1H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,33 (d, J = 2,0 Hz, 3H) 1,96-1,83 (m, 4H). MS: m/z 431,2 ($M+H^+$).Ví dụ 18

Ví dụ 18

(6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



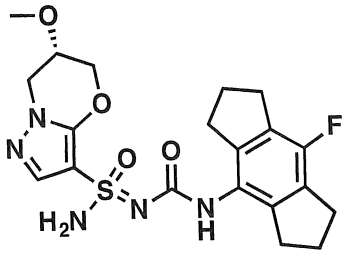
Bước 1 – Tổng hợp (6*S*)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch (6*S*)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (83 mg, 0,2 mmol) trong THF (3 mL) được thêm MeONa (28 mg, 0,5 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 45 °C trong 20 phút để tạo ra huyền phù muối natri.

Trong bình thót cổ khác, dung dịch 8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin (191 mg, 1,0 mmol) trong THF (5 mL) được thêm Et_3N (0,2 mL, 1,1 mmol) và triphosgen (100 mg, 0,4 mmol) vào trong một phần cùng với bể đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70 °C trong 1 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được được lọc và dịch lọc được thêm vào huyền phù muối natri ở trên. Hỗn hợp phản ứng mới được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ và được cô đặc để tạo ra (6S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (thô), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS: m/z 692,4 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp (6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 18):

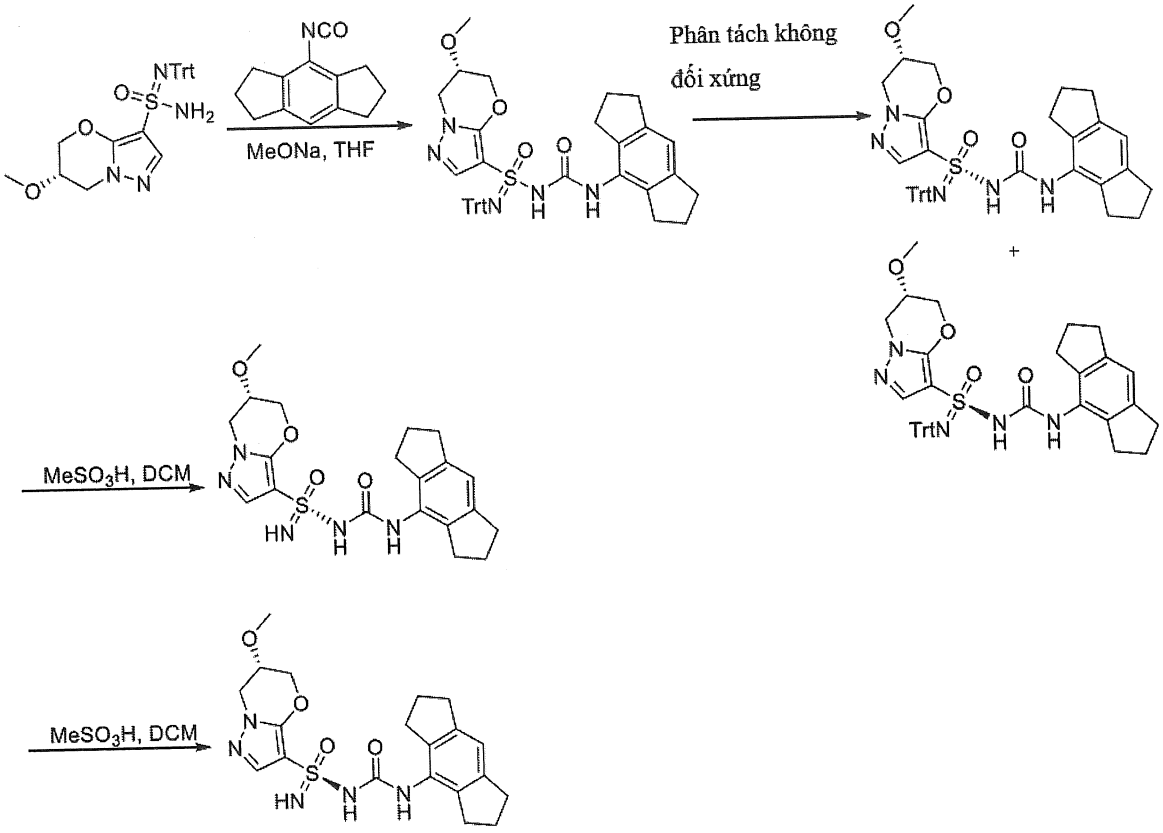


Dung dịch (6S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (thô) trong DCM (2 mL) được thêm $MeSO_3H$ (0,05 mL, 0,88 mmol) vào tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ này trong 5 phút, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp thu được được cô đặc, pha loãng với MeCN (3 mL) và được lọc. Dịch lọc được tinh sạch bằng HPLC điều chế để tạo ra (6*S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (3 mg, hiệu suất: 2%, hỗn hợp các đồng

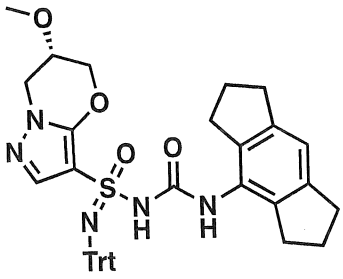
phân không đối quang) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,23 (brs, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (brs, 1H), 4,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,36 (chồng lên nhau, 3H), 2,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 2,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 2,02-1,97 (m, 4H); MS: m/z 450,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 19 và Ví dụ 20

(*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

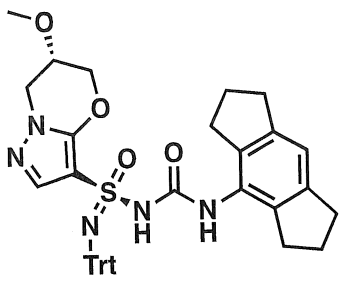


Bước 1 – Tổng hợp (6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

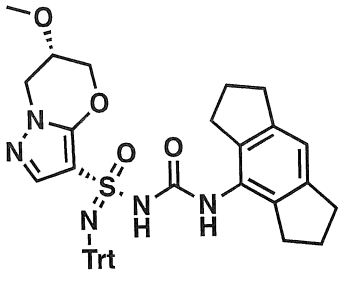


Dung dịch (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (200 mg, 0,4 mmol) trong THF (3 mL) được thêm MeONa (25 mg, 0,5 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sau đó 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (75 mg, 0,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra (6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (240 mg, hiệu suất: 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 674,5 ($M+H^+$).

Bước 2 – (*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

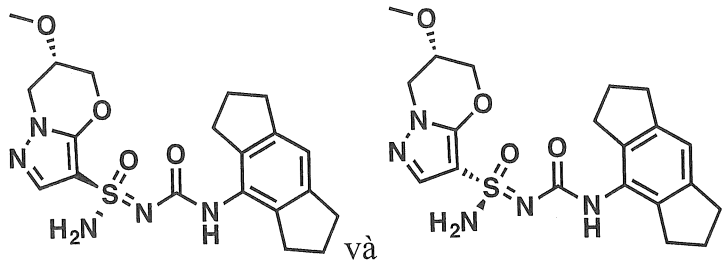


và



(*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit: (6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (460 mg, 0,7 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân (đỉnh 1, 200 mg; đỉnh 2, 227 mg), với hóa học lập thể thuần túy chưa biết, dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 674,4 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 19 và Ví dụ 20):

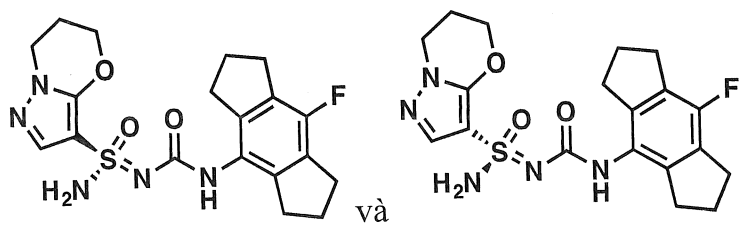


Dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 ở trên (100 mg, 0,2 mmol) trong THF (2 mL) được thêm $MeSO_3H$ vào tại 0°C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ này trong 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Cặn được thu thập bằng cách lọc, được rửa với nước (2 mL), THF (2 mL) và làm khô để tạo ra (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (27 mg, hiệu suất: 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,35-4,15 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 2,01-1,88 (m, 4H). MS: m/z 432,2 ($M+H^+$).

Vật liệu từ đỉnh 2 được khử bảo vệ và được tách theo cách tương tự để tạo ra chất rắn màu trắng. (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,88 (m, 4H). MS: m/z 432,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 21 và Ví dụ 22

(*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng quy trình chung của (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-

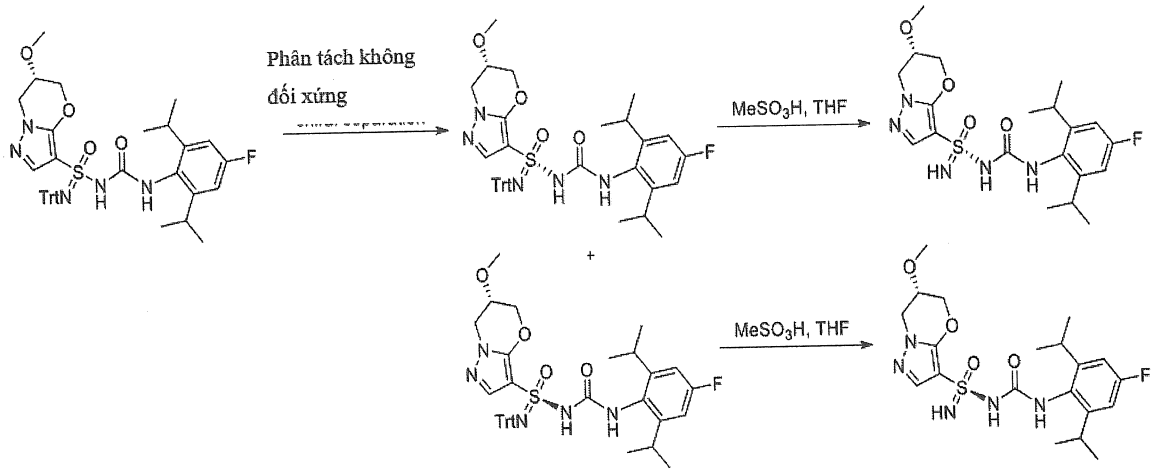
hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit để tạo ra hỗn hợp các đồng phân lập thể. (*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 13 và Ví dụ 14) bằng cách thay thế 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen bằng 4-flo-8-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen trong Bước 2. Hai chất đồng phân với hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra sau khi tinh sạch bằng HPLC điều chế không đối xứng.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,03 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,86 (brs, 2H), 4,36 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 4H). MS: m/z 420,1 ($M+H^+$). Hợp chất 22

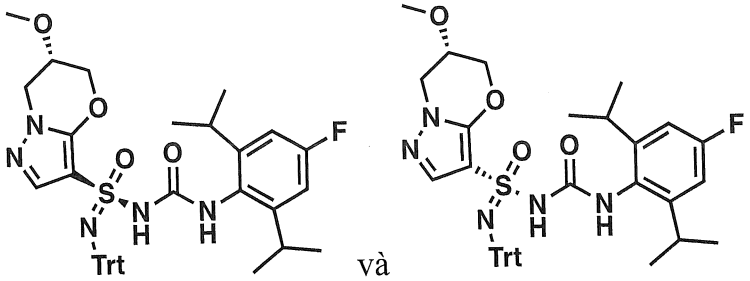
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,01-1,96(m, 4H). MS: m/z 420,1 ($M+H^+$). Hợp chất 21

Ví dụ 23 và Ví dụ 24

(*S*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

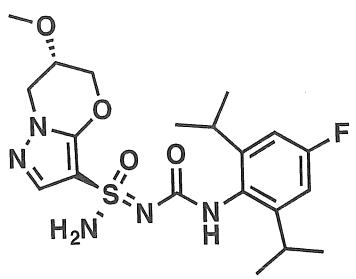
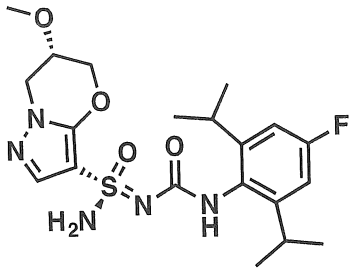


Bước 1 – (*S*,6*S*)-*N*-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



.(6*S*)-*N*-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (280 mg, 0,4 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra two đồng phân (đỉnh 1, 135 mg; đỉnh 2, 80 mg), của hóa học lập thể thuần túy chưa biết, dưới dạng chất rắn màu vàng; (*S*,6*S*)-*N*-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit.

Bước 2 – Tổng hợp (*S*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 23 và Ví dụ 24):

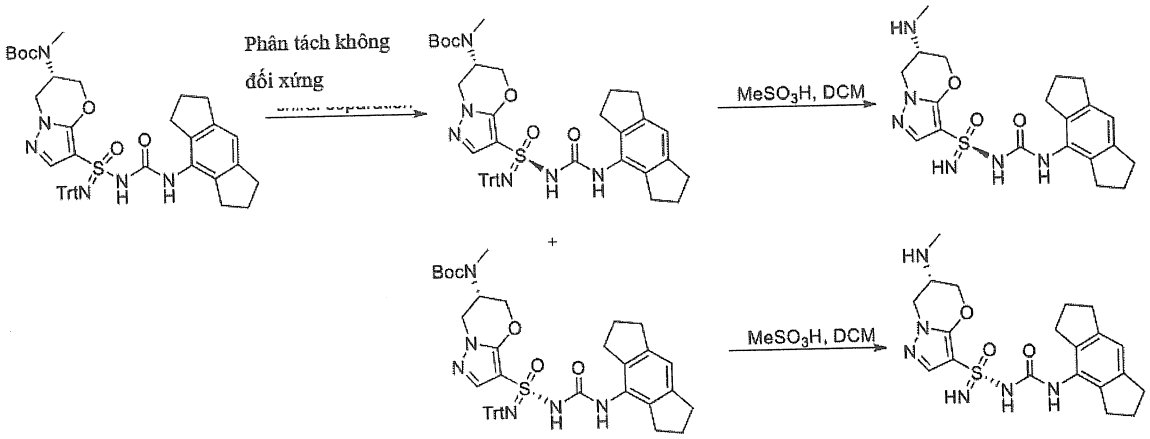

và


Dung dịch vật liệu thu thập từ đỉnh 1 ở trên, (135 mg, 0,2 mmol) trong THF (2 mL) được thêm $MeSO_3H$ (6 giọt) vào tại 0°C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ này trong 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra (*S*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (40 mg, hiệu suất: 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 12H). MS: m/z 454,2 ($M+H^+$).

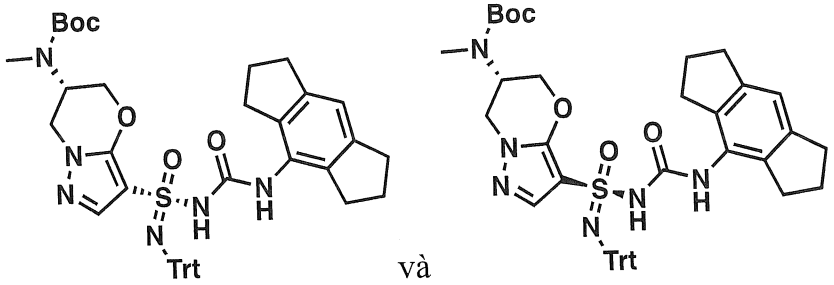
Thực hiện tương tự đối với đỉnh 2 để tạo ra chất rắn màu trắng. Vật liệu từ đỉnh 2 được khử bảo vệ và được tách theo cách tương tự để tạo ra (*R*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,02 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 12H). MS: m/z 454,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 25 và Ví dụ 26

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



Bước 1 – *tert*-butyl ((*S*)-3-((*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat và *tert*-butyl ((*S*)-3-((*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat:

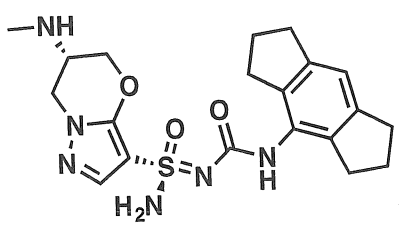
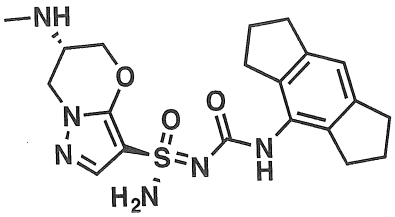


và

tert-butyl ((*S*)-3-((*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat và *tert*-butyl ((*S*)-3-((*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat: *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (1,0 g, 1,3 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phânhai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 410 mg, hiệu suất: 41%; đỉnh 2, 450 mg, hiệu suất: 45%),.

Bước 2 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 25

và Ví dụ 26):

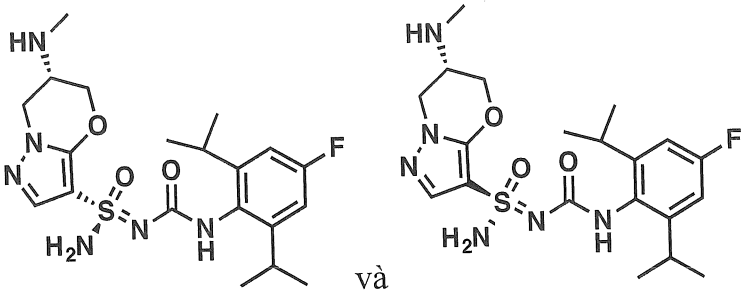

và


Axit metansulfonic (3 giọt) được thêm vào dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 ở trên (200 mg, 0,3 mmol) trong DCM (3 mL). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ tại nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Cặn được thu thập bằng cách lọc và làm khô để tạo ra (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (17,0 mg, hiệu suất: 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,36-4,20 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,16-3,15 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,68 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (brs, 1H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 431,1 ($M+H^+$).

Vật liệu từ đỉnh 2 ở trên được khử bảo vệ và tách theo cách tương tự để tạo ra chất rắn màu trắng. (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,36-4,20 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (brs, 1H), 1,98-1,89 (m, 4H). MS: m/z 431,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 27 và Ví dụ 28

(*R*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

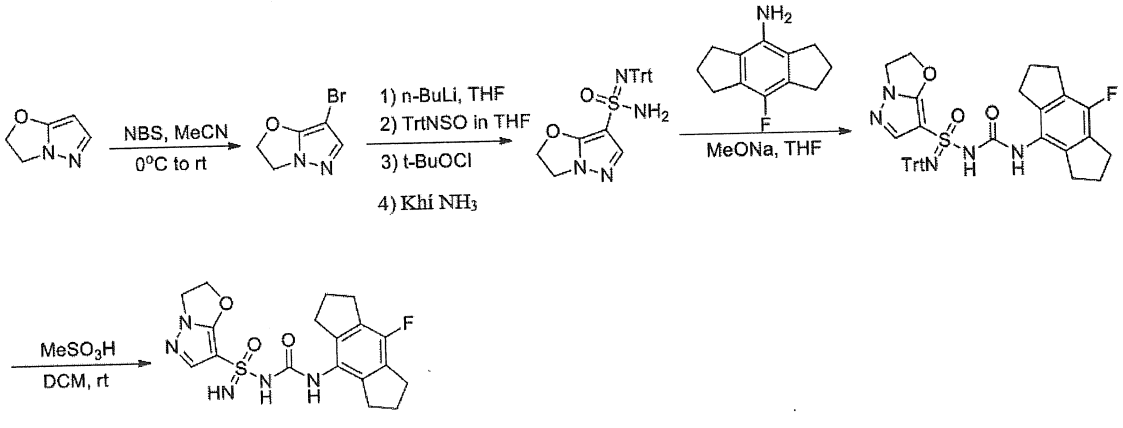
(*R*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((4-flo-2,6-diisopropylphenyl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 25 và Ví dụ 26). Sau khi tiến hành HPLC điều chế không đối xứng, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,33-4,19 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (brs, 1H), 1,07(s, 12H). MS: m/z 453,2 ($M+H^+$).

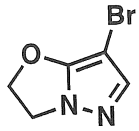
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 0,99 (s, 12H). MS: m/z 453,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 29

N'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit



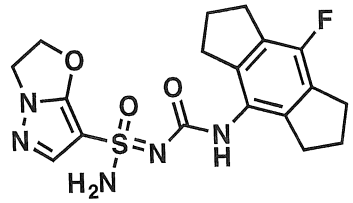
Bước 1 – Tổng hợp 7-brom-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol:



NBS (3,9 g, 21,8 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol (2,0 g, 18,2 mmol) trong MeCN (40 mL) tại 0 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra 3 7-brom-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol (2,4 g, hiệu suất: 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,30 (s, 1H), 5,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Bước 2 ~ 4 – Tổng hợp *N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Ví dụ 29):



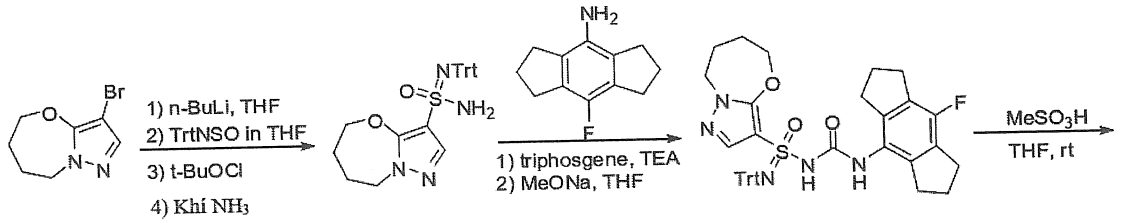
Ba bước này tương tự như quy trình chung của (6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng.

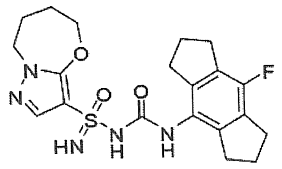
N'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 17) bằng cách thay thế (*S*)-*tert*-butyl (3-brom-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat bằng7-brom-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol trong Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,06 (brs, H), 7,50 (s, 1H), 7,01 (brs, 2H), 5,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 406,1 ($M+H^+$).

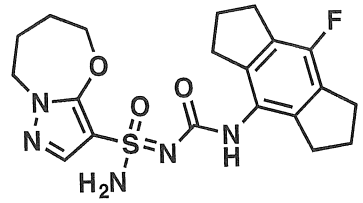
Ví dụ 30

N'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



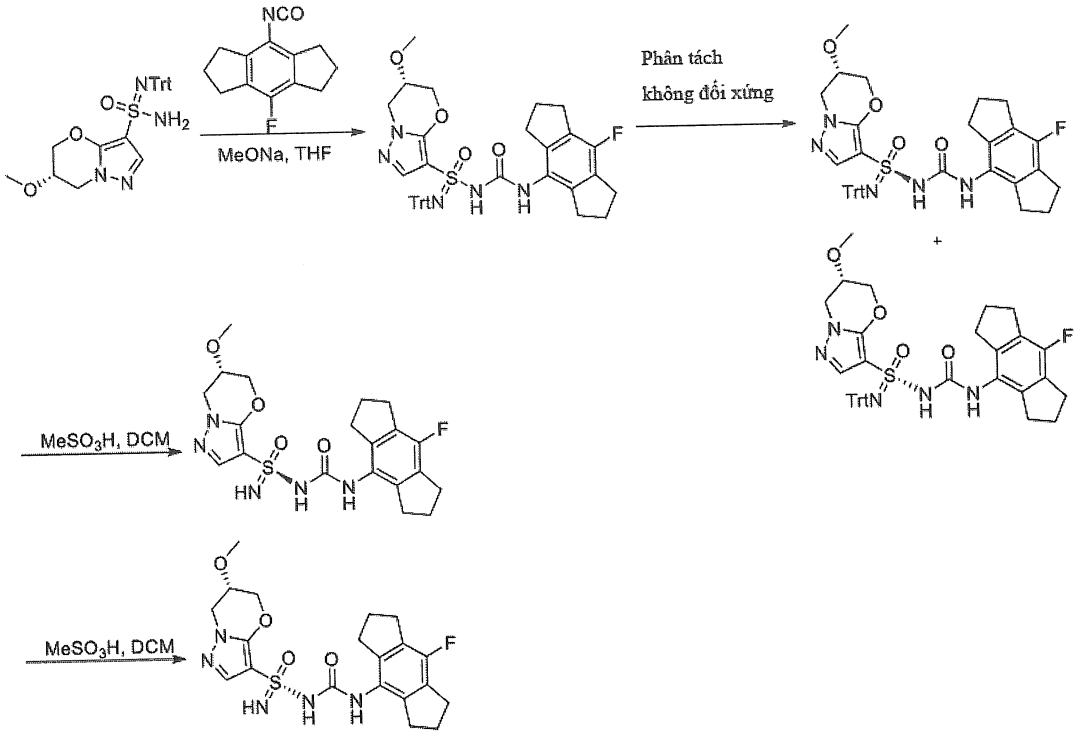




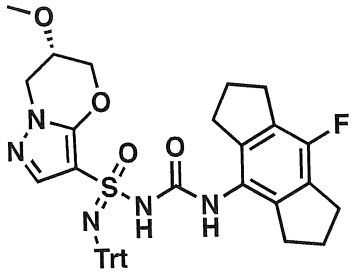
Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng quy trình chung của (*R*,6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit để tạo ra hỗn hợp các đồng phân lập thể. *N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit được điều chế thành hỗn hợp các đồng phân đối quang sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 17) bằng cách thay thế (*S*)-*tert*-butyl (3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat bằng 3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin trong Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,08 (brs, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,91 (brs, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,71(t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,93 (m, 6H), 1,78-1,71 (m, 2H). MS: m/z 434,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 31 và Ví dụ 32

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



Bước 1 – Tổng hợp (6*S*)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

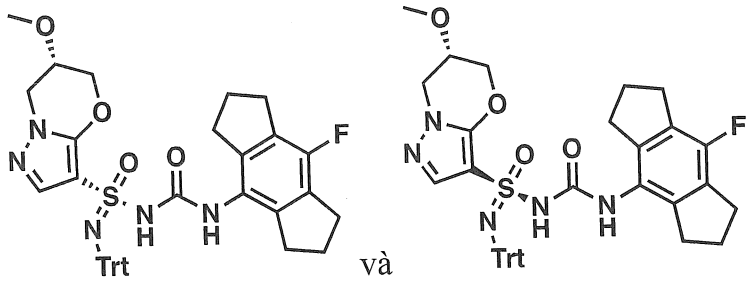


Dung dịch (6*S*)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (720 mg, 1,5 mmol) trong THF (15 mL) được thêm MeONa (81 mg, 1,5 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 45 °C trong 20 phút để tạo ra huyền phù muối natri.

Sau đó dung dịch 4-flo-8-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (thô, ~1,5 mmol) trong THF (15 mL) được thêm vào huyền phù muối natri ở trên. Hỗn hợp phản ứng mới được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ và được cô đặc để tạo ra (6*S*)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (thô), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2 – (*R*,6*S*)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-

metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

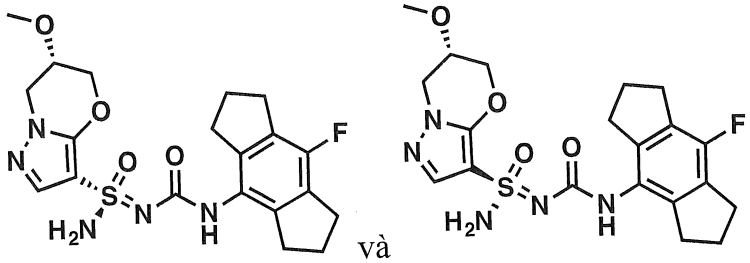


và

(*S*,6*S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và *R*,6*S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

(6*S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (210 mg, 0,3 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu vàng (đỉnh 1, 60 mg; đỉnh 2, 120 mg).

Bước 3 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 31 và Ví dụ 32):



và

(*S*,6*S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

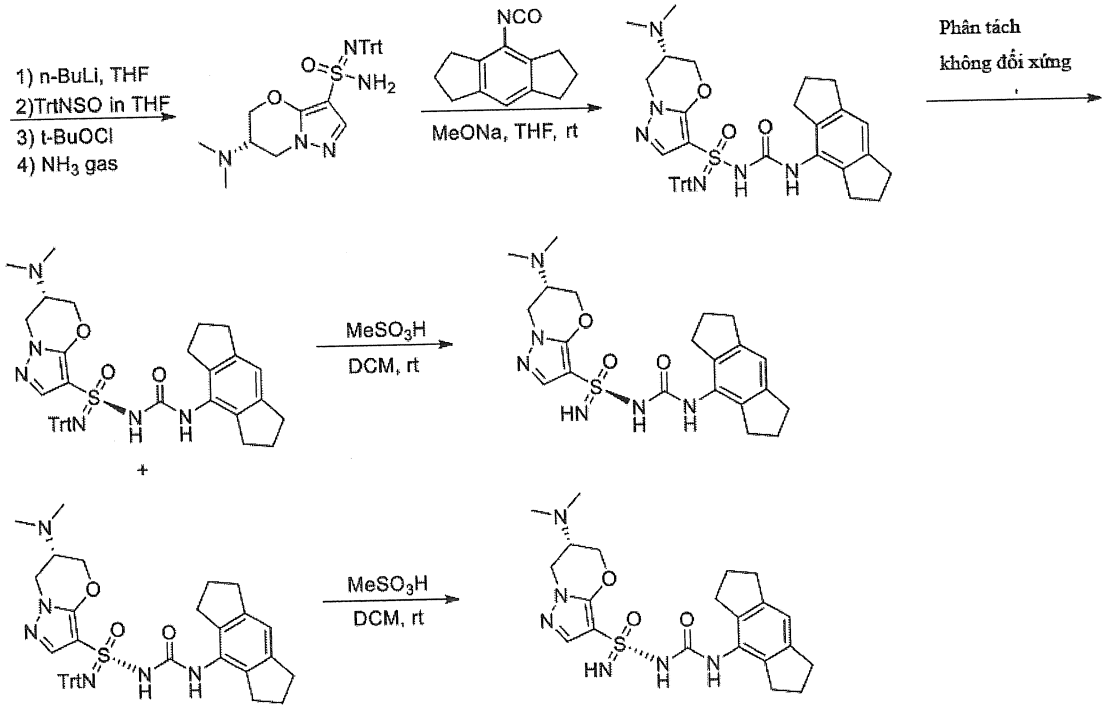
Dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 ở trên (60 mg, 0,09 mmol) trong DCM (4 mL) được thêm $MeSO_3H$ (3 giọt) vào tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ này trong 0,5 giờ, hỗn

hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Cặn được thu thập bằng cách lọc, được rửa với nước (2 mL), DCM (2 mL) và được làm khô để tạo ra chất rắn màu trắng (16 mg, hiệu suất: 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,34 (chồng lên nhau, 3H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,01-1,97 (m, 4H). MS: m/z 450,1 ($M+H^+$).

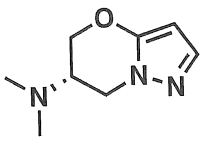
Vật liệu từ đỉnh 2 ở trên được khử bảo vệ và tách theo cách tương tự để tạo ra chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,25 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,34 (chồng lên nhau, 3H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,01-1,97 (m, 4H). MS: m/z 450,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 33 và Ví dụ 34

(*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

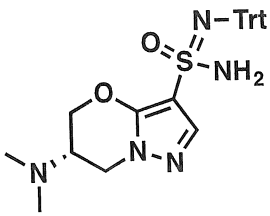


Bước 1 và Bước 2 – Tổng hợp (S)-N,N-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amin:



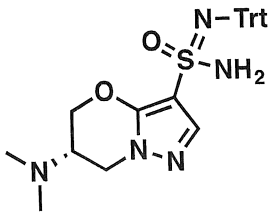
Dung dịch (*R*)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (5,0 g, 35,7 mmol) và DMAP (44 mg, 0,4 mmol) trong pyridin (40 mL) được thêm từ từTf_2O (20,2 g, 71,4 mmol) vào tại -10 °C dưới không khí chứa nhiều N_2 . Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ tại -10 °C. Sau đó dung dịch dimetylamin (20 mL, 33% trong nước) trong MeOH (20 mL) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 2 giờ nữa tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra (*S*)-N,N-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amin (850 mg, hiệu suất: 14%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3 – Tổng hợp (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch (*S*)-N,N-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amin (850 mg, 5,1 mmol) trong MeCN (40 mL) được thêm từng phần NBS (1,1 g, 6,1 mmol) vào tại 0 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và được tinh sạch bằng cột pha đảo (MeCN/H_2O) để tạo ra (*S*)-3-brom-N,N-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amin (770 mg, hiệu suất: 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

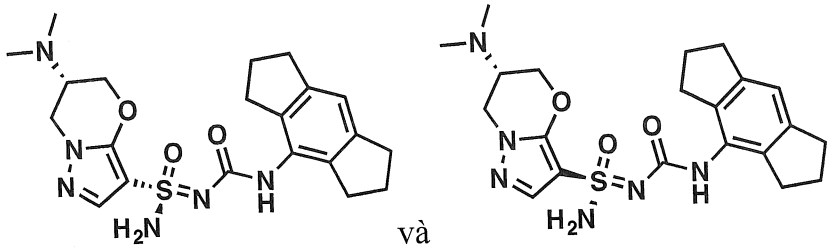
Bước 4 – Tổng hợp (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch (*S*)-3-brom-N,N-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amin (570 mg, 2,3 mmol) trong THF (15 mL) được thêm từng giọt n-BuLi (2,5 M trong hexan, 1,0 mL, 2,5 mmol) vào tại -78 °C và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch TrtNSO (780 mg, 2,6 mmol) trong THF (15 mL)

được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại -78 °C trong 20 phút trước khi đặt vào bể đá tại 0 °C. Sau khi khuấy trong 10 phút nữa, tert-butyl hypochlorit (278 mg, 2,6 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được sục khí NH_3 trong 5 phút và hỗn hợp thu được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra (6*S*)-6-(dimetylamino)-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (330 mg, hiệu suất: 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 488,5 ($M+H^+$).

Bước 5~7 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 33 và Ví dụ 34):



và

(*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit: Ba bước này giống với quy trình chung của (*S,6S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit.

(*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 31 và Ví dụ 32) bằng cách thay thế (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-

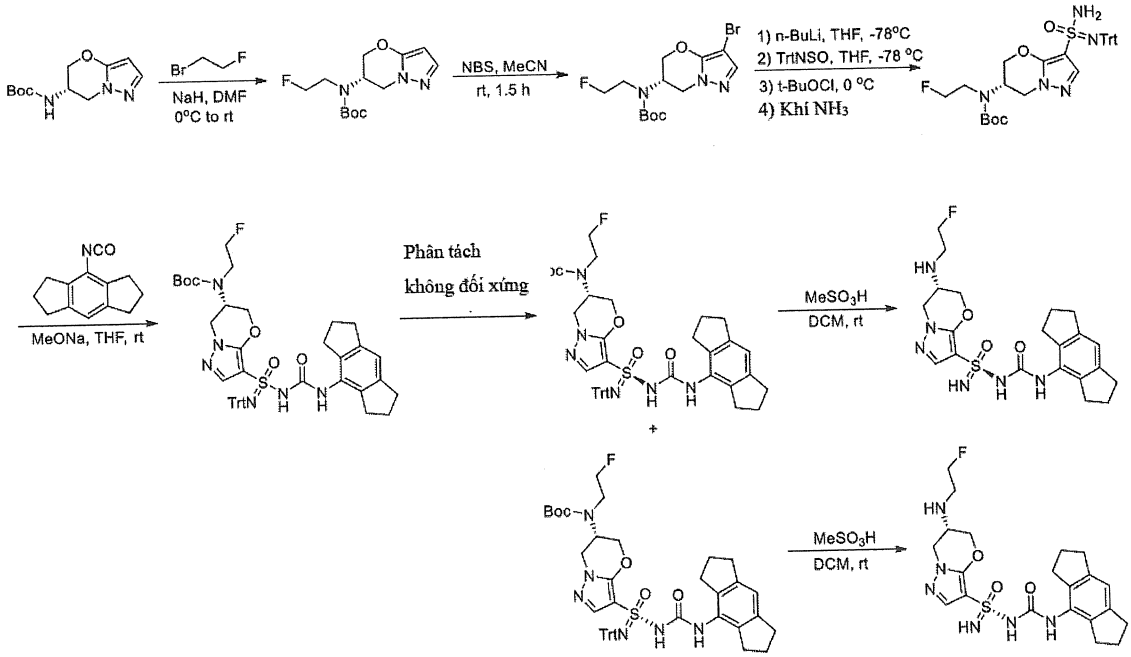
sulfonimidamit bằng (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và 4-flo-8-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen bằng 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen trong Bước 1. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,45-4,41(m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,26(s, 6H), 1,98-1,87 (m, 4H). MS: m/z 445,2 ($M+H^+$).

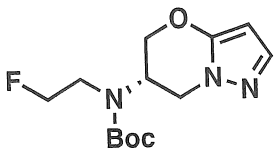
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,45-4,40(m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,27(s, 6H), 1,93-1,89 (m, 4H). MS: m/z 445,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 35 và Ví dụ 36

(*R*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

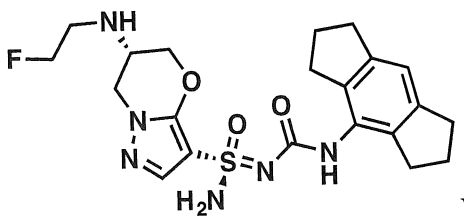


Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-(6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(2-floetyl)carbamat:

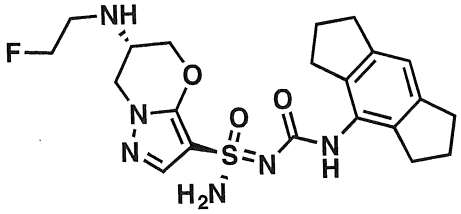


Dung dịch (*S*)-tert-butyl (6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)carbamat (5,0 g, 20,9 mmol) trong DMF (30 mL) được thêm từng phần NaH (60% trong dầu khoáng, 1,0 g, 25,1 mmol) vào tại 0 °C dưới không khí chứa nhiều N_2. Hỗn hợp được khuấy tại 0 °C trong 30 phút. Sau đó 1-brom-2-floetan (3,2 g, 25,1 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (120 mL) và được chiết với EtOAc (100 mLx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mLx3), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng cột nhanh silica (PE/ EtOAc) để tạo ra (*S*)-tert-butyl (6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-yl)(2-floetyl)carbamat (4,0 g, hiệu suất: 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2 ~ 6 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 35 và Ví dụ 36):



và



(*R*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit: Năm bước này giống với quy trình chung của (*S, 6S*)-N-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit.

(*R*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy

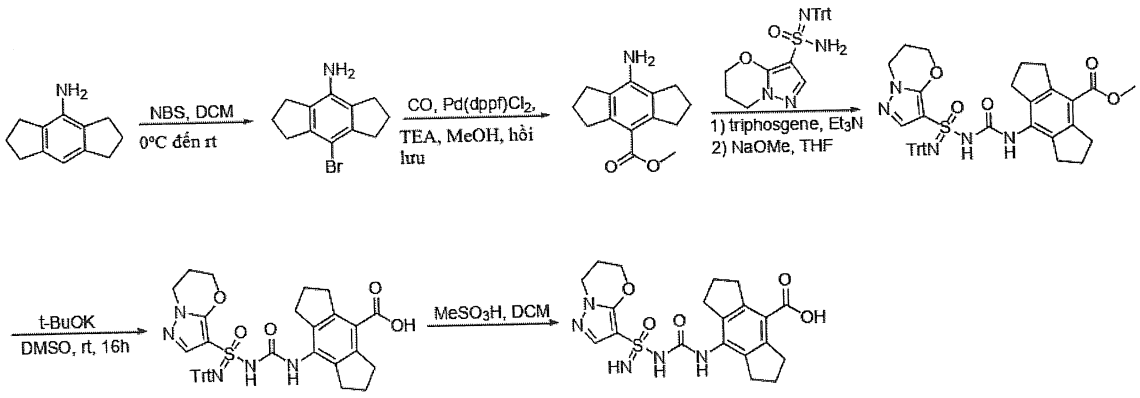
trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 33 và Ví dụ 34) bằng cách thay thế (*S*)-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin bằng *tert*-butyl (*S*)-(6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(2-floetyl)carbamat trong Bước 2. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* =12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,34 (chồng lên nhau, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H). MS: m/z 463,1 ($M+H^+$).

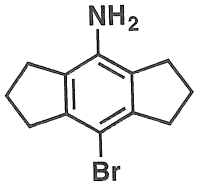
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,41-4,367 (m, 2H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,34 (chồng lên nhau, 1H), 2,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,33-2,31 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H). MS: m/z 463,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 37

Axit 8-(3-(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylic

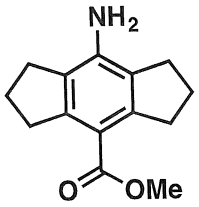


Bước 1 – Tổng hợp 8-brom-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amin:



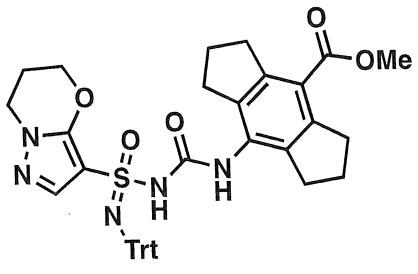
Dung dịch 1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin (500 mg, 2,9 mmol) trong DCM (15 mL) được thêm từng phần NBS (530 mg, 3,0 mmol) vào tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (50 mL), được rửa với H_2O (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng cột nhanh silica (0% ~ 20% EtOAc trong PE) để tạo ra 8-brom-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin (570 mg, hiệu suất: 78%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3z44 (brs, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,17-2,09 (m, 4H).

Bước 2 – Tổng hợp metyl 8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-carboxylat:



Hỗn hợp gồm 8-brom-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin (570 mg, 2,3 mmol), TEA (460 mg, 4,5 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg, 0,2 mmol) trong MeOH (25 mL) được khuấy trong 16 giờ tại 75 °C dưới không khí chứa nhiều CO (bình cầu). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bằng cột nhanh silica (0% ~ 20% EtOAc trong PE) để tạo ra metyl 8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylat (410 mg, hiệu suất: 78%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,82 (s, 5H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,16-2,07 (m, 4H).

Bước 3 – Tổng hợp metyl 8-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-carboxylat:

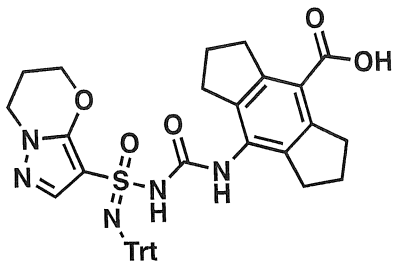


Dung dịch N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-

sulfonimidamit (300 mg, 0,7 mmol) trong THF (15 mL) được thêm MeONa (41 mg, 0,8 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 phút để tạo ra huyền phù muối natri.

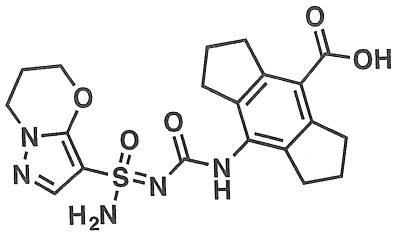
Trong bình thót cổ khác, dung dịch metyl 8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylat (157 mg, 0,7 mmol) trong THF (15 mL) được thêm trietylamin (137 mg, 1,4 mmol) và triphosgen (62 mg, 0,2 mmol) trong một phần vào tại 0 °C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 10 phút dưới N_2, hỗn hợp phản ứng được được lọc. Dịch lọc được thêm vào huyền phù muối natri ở trên. Hỗn hợp phản ứng mới được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được cô đặc và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra metyl8-(3-(N-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylat (310 mg, hiệu suất: 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4 – Tổng hợp axit 8-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-carboxylic:



Dung dịch metyl 8-(3-(N-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylat (200 mg, 0,3 mmol) trong DMSO (5 mL) được thêm t-BuOK (160 mg, 1,4 mmol) vào. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong H_2O (20 mL), axit hóa đến pH = 6 bằng HCl chứa nước 2 M và được chiết với EtOAc (15 mLx2). EtOAc kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc để tạo ra axit 8-(3-(N-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylic (190 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 688,6 ($M+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp axit 8-(3-(amino(6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-yl)(oxo)-λ^6-sulfaneyliden)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-carboxylic (Ví dụ 37):

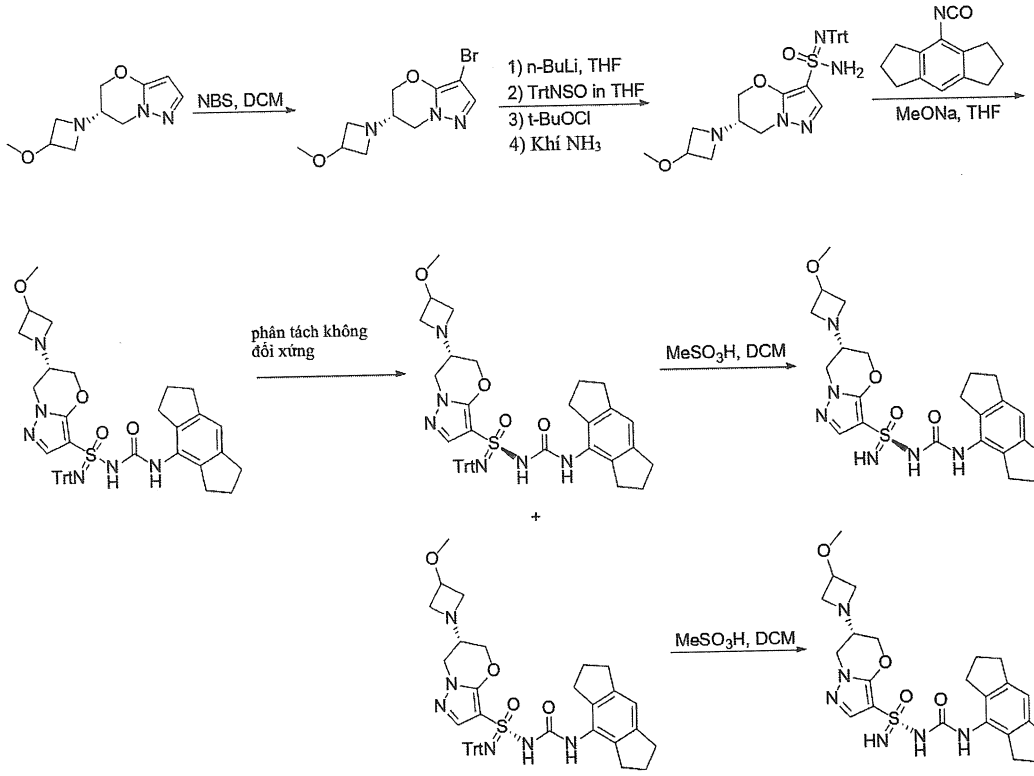


Dung dịch axit 8-(3-(N-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylic (190 mg, thô) trong DCM (5 mL) được thêm hai giọt $MeSO_3H$ vào tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy tại nhiệt độ này trong 5 phút, dung dịch phản ứng được đổ vào trong H_2O (15mL) và được bazơ hóa đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Dung dịch thu được được rửa với DCM (10 mL x2) và pha chứa nước được axit hóa đến pH = 6 bằng HCl chứa nước 2 M. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế (TFA) để tạo ra axit 8-(3-(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-carboxylic (26 mg, hiệu suất: 20%, hỗn hợp các đồng phân lập thể) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,46 (brs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

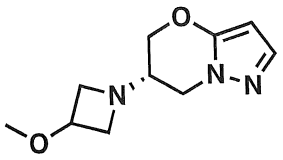
Ví dụ 38 và Ví dụ 39

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

Phân tách không đối xứng

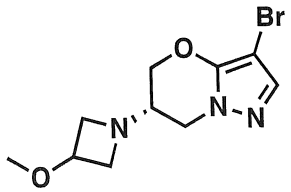


Bước 1 – Tổng hợp (*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin:



(*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin được điều chế theo cách tương tự như (*S*)-N,N-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amin, thay thế 3-metoxyazetidine bằng dimetylamin.

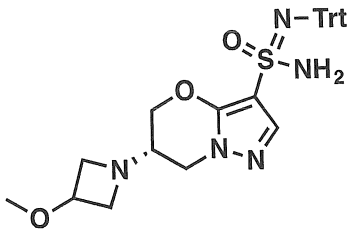
Bước 2 – Tổng hợp (*S*)-3-brom-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin:



Dung dịch (*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (335 mg, 1,6 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm từng phần NBS (300 mg, 1,7 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (15 mL) và được rửa với $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc đến khô để thu được (*S*)-3-brom-

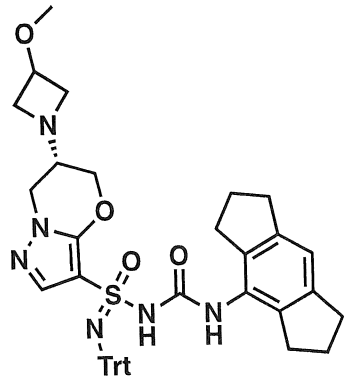
6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (440 mg, hiệu suất: 95 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 290,3 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp (6*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch (*S*)-3-brom-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (440 mg, 1,5 mmol) trong THF (5 mL) được thêm từng giọt n-BuLi (0,6 mL, 1,5 mmol, 2,5 M trong hexan) vào tại -78 °C và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ này trong 30 phút. Dung dịch TrtNSO (466 mg, 1,5 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại -78 °C trong 20 phút trước khi đặt vào bể đá. Sau khi khuấy trong 10 phút nữa, *tert*-butyl hypochlorit (181 mg, 1,7 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 5 phút và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H_2O (1 mL) và được cô đặc đến khô. Cặn được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra (6*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (336 mg, hiệu suất: 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 530,5 ($M+H^+$).

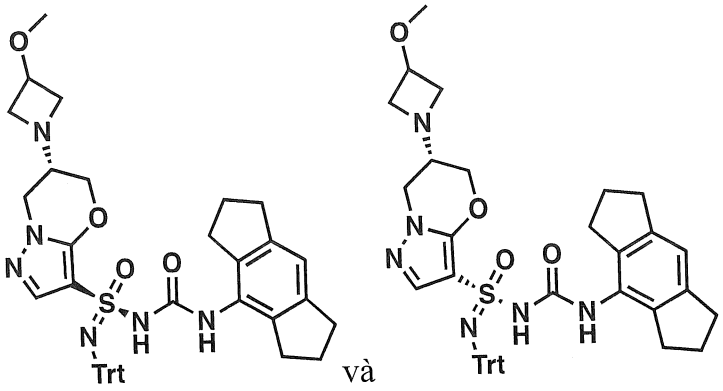
Bước 4 – Tổng hợp (6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch (6*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (276 mg, 0,5 mmol) trong THF (10 mL) được thêm MeONa (42 mg, 0,8 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút tại

nhiệt độ phòng. Sau đó 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (104 mg, 0,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra (6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (283 mg, hiệu suất: 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 729,6 ($M+H^+$).

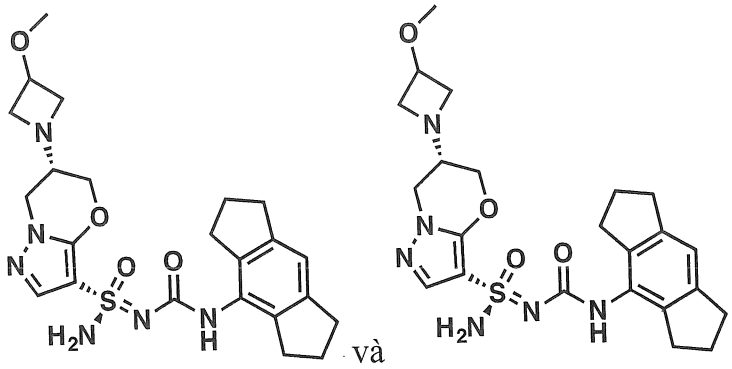
Bước 5 – (*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

(6*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-N'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (330 mg) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 132 mg, hiệu suất: 40 %; đỉnh 2, 171 mg, hiệu suất: 51%).

Bước 6 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 38 và Ví dụ 39):



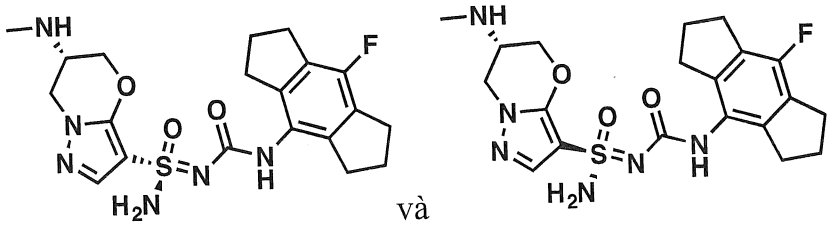
và

Dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 ở trên (132 mg, 0,2 mmol) trong DCM (3 mL) được thêm hai giọt axit metansulfonic vào. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 10 phút, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khô và được tinh sạch bằng cột pha đảo ($MeCN/H_2O$) để tạo ra (72 mg, hiệu suất: 83 %) dưới dạng chất rắn màu trắng (chỉ một đồng phân lập thể chưa biết duy nhất). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02-2,95(m, 3H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,89 (m, 4H). MS: m/z 487,2 ($M+H^+$).

Vật liệu từ đỉnh 2 ở trên được khử bảo vệ và tách theo cách tương tự để tạo ra chất rắn màu trắng (chỉ một đồng phân lập thể duy nhất) (72 mg, hiệu suất: 63 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (brs, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,85 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02-2,95(m, 3H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,90 (m, 4H). MS: m/z 487,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 40 và Ví dụ 41

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-

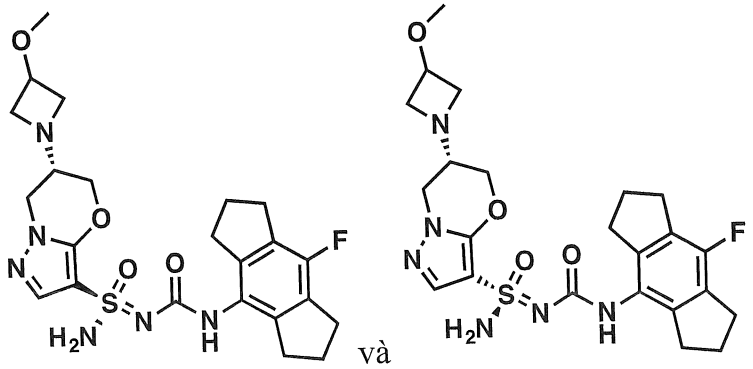
(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 31 và Ví dụ 32) bằng cách thay thế (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng *tert*-butyl metyl((6*S*)-3-(*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)carbamat trong Bước 1. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,35-4,20 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,15-3,14 (m, 1H), 2,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H) 2,03-1,96 (m, 4H). MS: m/z 449,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,36-4,20 (m, 3H), 3,93 (dd, *J* = 12,4, 4,0Hz, 1H), 3,16-3,15 (m, 1H), 2,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H) 2,03-1,96 (m, 4H). MS: m/z 449,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 42 và Ví dụ 43

(*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

(*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-

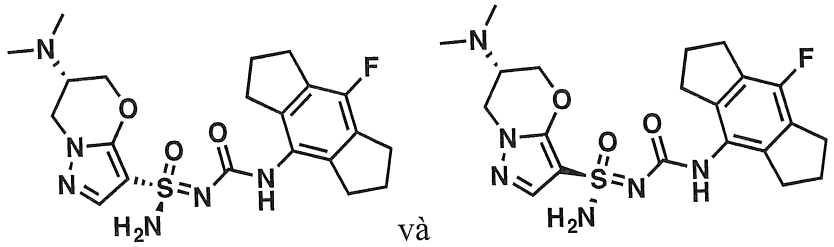
metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 31 và Ví dụ 32) bằng cách thay thế (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (6*S*)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit trong Bước 1. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,27-4,17(m, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02-2,96 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,75-2,50 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 4H). MS: m/z 505,1 ($M+H^+$). Hợp chất 43

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,12 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,27-4,19(m, 3H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02-2,96 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,96 (m, 4H). MS: m/z 505,2 ($M+H^+$). Hợp chất 42

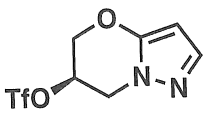
Ví dụ 44 và Ví dụ 45

(*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



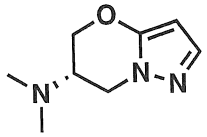
và

Bước 1 – Tổng hợp (*R*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl triflometansulfonat:



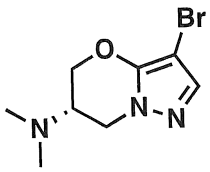
Tf_2O (40,4 g, 142,8 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (*R*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol (10,0 g, 71,4 mmol) và DMAP (88 mg, 0,7 mmol) trong pyridin/DCM (20 mL/80 mL) tại -10°C dưới không khí chứa nhiều N_2. Sau 2 giờ, hỗn hợp được tinh sạch bằng cột silica (PE/EtOAc = 3/1) để tạo ra (*R*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl triflometansulfonat (12,1 g, hiệu suất: 62%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2 – Tổng hợp (*S*)-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin:



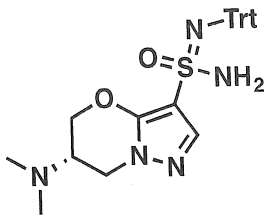
Dung dịch (*R*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl triflometansulfonat (12,1 g, 44,5 mmol) và dimetylamin (33% trong nước, 20 mL) trong MeOH (20 mL) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (0 ~ 60% MeCN trong H_2O) để tạo ra (*S*)-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin (1,1 g, hiệu suất: 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3 – Tổng hợp (*S*)-3-brom-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin:



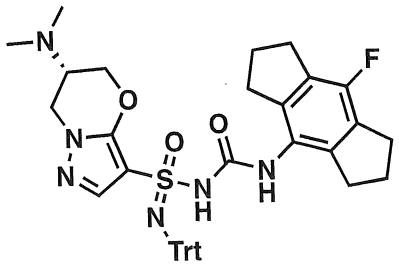
NBS (1,7 g, 11,2 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch (*S*)-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin (1,7 g, 10,2 mmol) trong MeCN (40 mL) tại 0°C tại nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được lọc và dịch lọc được tinh sạch bằng cột pha đảo (5% ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (*S*)-3-brom-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin (1,9 g, hiệu suất: 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4 – Tổng hợp (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



n-BuLi (2,5 M trong hexan, 3,0 mL, 7,4 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (*S*)-3-brom-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin (1,4 g, 5,7 mmol) trong THF (15 mL) tại -78°C. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (2,3 g, 7,4 mmol) trong THF (10 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho phép khuấy trong 20 phút và sau đó được đặt vào trong bể đá 0°C. Sau khi khuấy thêm 10 phút nữa, *tert*-butyl hypochlorit (807 mg, 7,4 mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy trong 20 phút, sau đó khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 5 phút. Dung dịch thu được được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm 16 giờ nữa. Phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (5% ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (1,1 g, hiệu suất: 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 488,6 ($M+H^+$).

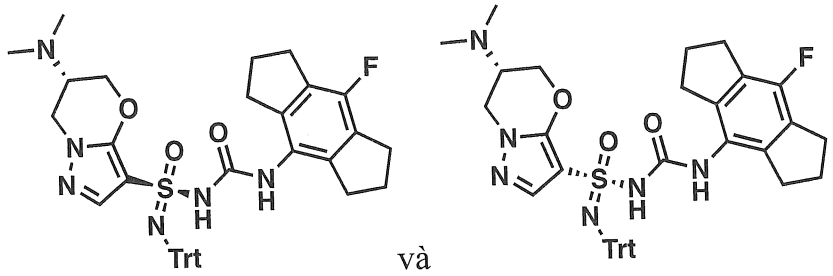
Bước 5 – Tổng hợp (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



MeONa (73 mg, 1,4 mmol) được thêm vào dung dịch (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (600 mg, 1,2 mmol) trong THF (10 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 5 phút, phản ứng được đun nóng tại 45°C trong 20 phút để tạo ra huyền phù muối natri. Phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và dung dịch 4-flo-8-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (thô, ~1,4 mmol) trong THF (15 mL) được thêm vào. Sau 16 giờ, phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (5% ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (450 mg, hiệu suất: 52%)

dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 705,7($M+H^+$).

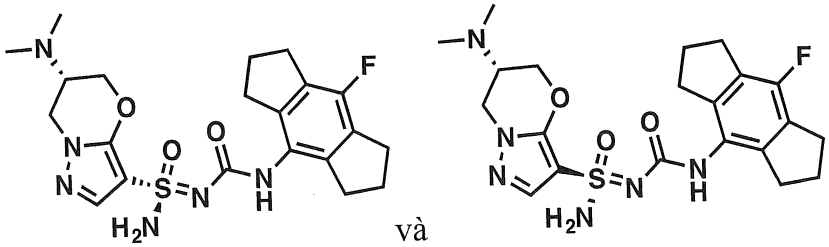
Bước 6 – (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

(6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (450 mg, 0,6 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 160 mg; đỉnh 2, 210 mg).

Bước 7 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 44 và Ví dụ 45):



và

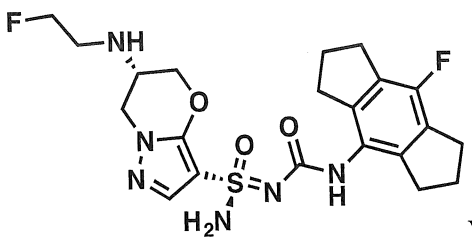
Axit metansulfonic (3 giọt) được thêm vào dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 (160 mg, 0,2 mmol) trong DCM (4 mL) tại 0°C. Sau 30 phút, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Kết tủa thu được được thu thập bằng cách lọc, được rửa với nước (2 mL), DCM (2 mL) và làm khô để tạo ra (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (68 mg, hiệu suất: 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 4,45-

4,41(m, 2H), 4,24-4,13 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,70-2,66 (m, 4H), 2,26 (s, 6H), 2,03-1,95 (m, 4H). MS: m/z 463,1 ($M+H^+$).

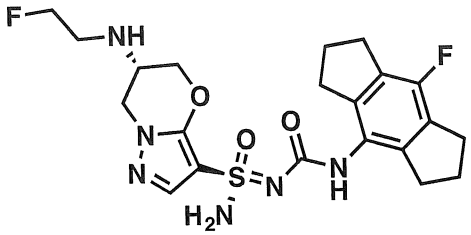
Vật liệu từ đỉnh 2 được khử bảo vệ và tách theo cách tương tự để tạo ra (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,12 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,44-4,42(m, 2H), 4,25-4,13 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,03-1,96 (m, 4H). MS: m/z 463,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 46 và Ví dụ 47

(*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và



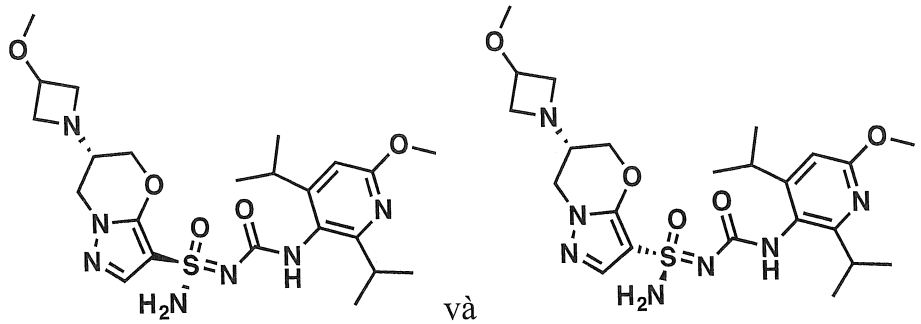
(*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-floetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 44 và Ví dụ 45) bằng cách thay thế (*S*)-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin bằng *tert*-butyl (*S*)-(6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(2-floetyl)carbamat trong Bước 3. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21(brs, 1H), 7,57(s, 1H), 7,23(s, 2H), 4,70-4,21 (m, 7H), 2,83-2,62 (m, 10H), 2,04-1,97 (m, 5H). MS: m/z 481,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,22 (brs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 4,72-4,45 (m, 5H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 10H), 2,08-1,97 (m, 5H). MS: m/z 481,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 48 và Ví dụ 49

(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

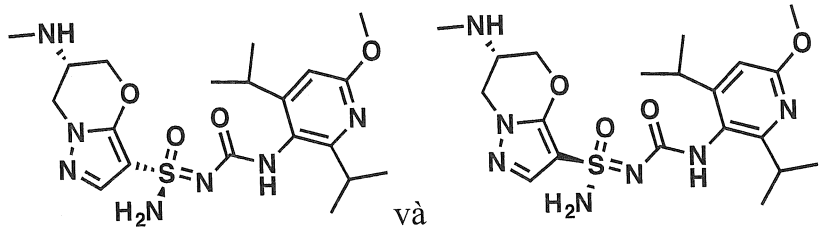
(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 38 và Ví dụ 39) bằng cách thay thế 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen bằng 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin trong Bước 4. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,02 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,81(s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,03-2,97 (m, 4H), 1,18-1,06 (m, 12H). MS: m/z 522,2 ($M+H^+$).

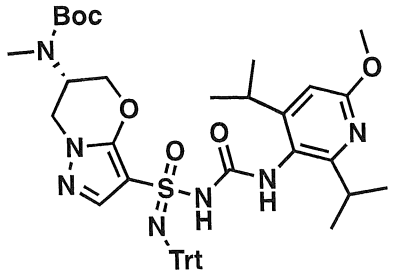
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,03-2,97 (m, 4H), 1,18-1,06 (m, 12H). MS: m/z 522,2 ($M+H^+$)

Ví dụ 50 và Ví dụ 51

(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



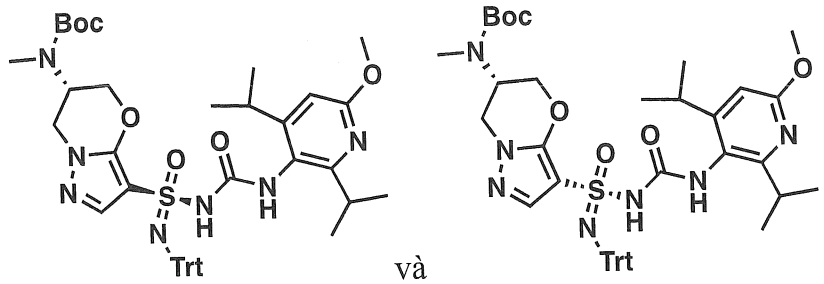
Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat:



MeONa (81 mg, 1,5 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl metyl((6*S*)-3-(*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)carbamat (573 mg, 1,0 mmol) trong THF (10 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (234 mg, 1,0 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy thêm trong 16 giờ nữa. Phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (5 ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (500 mg, hiệu suất: 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

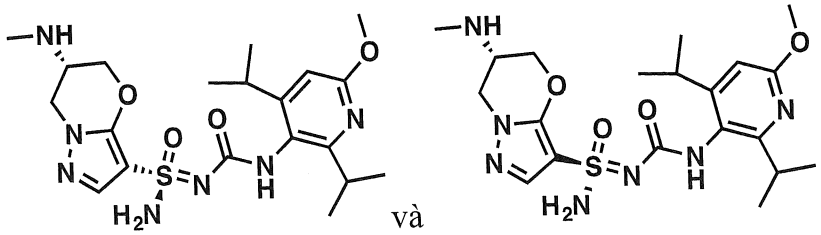
Bước 2 – *tert*-butyl ((*S*)-3-((*S*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-

6-yl)(metyl)carbamat và *tert*-butyl ((*S*)-3-((*R*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat:



tert-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamidimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (500 mg, 0,6 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 201 mg, hiệu suất: 40 %; đỉnh 2, 200 mg, hiệu suất: 44%).

Bước 3 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 50 và Ví dụ 51):



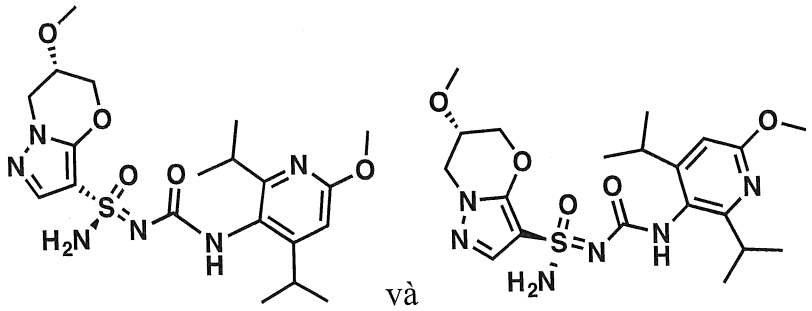
Axit metansulfonic (5 giọt) được thêm vào dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 (200 mg, 0,25 mmol) trong DCM (5 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (0 ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra sản phẩm thô. Cặn thô được tinh sạch tiếp bằng HPLC điều chế (NH_4HCO_3) để tạo ra (*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (60 mg, hiệu suất: 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,32-4,20 (m, 3H), 3,93 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,16 (m,

2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,35(s, 3H), 1,10-1,06 (m, 12H). MS: m/z 466,1 ($M+H^+$).

Axit metansulfonic (2 giọt) được thêm vào dung dịch vật liệu từ đỉnh 2 (171 mg, 0,24 mmol) trong DCM (4 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$, chứa nước bão hòa. Cặn được thu thập bằng cách lọc và làm khô để tạo ra (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (86 mg, hiệu suất: 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,02 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,37-4,20 (m, 3H), 3,93 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,10-1,06 (m, 12H). MS: m/z 466,2 ($M+H^+$).

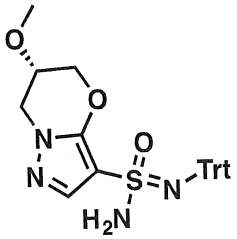
Ví dụ 52 và Ví dụ 53

(*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

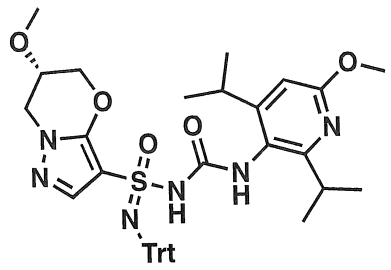
Bước 1 – Tổng hợp (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



n-BuLi (2,5 M trong hexan, 1,5 mL, 3,8 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (*S*)-3-brom-6-metoxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (900 mg, 3,8 mmol) trong THF (18 mL) tại -78°C. Sau 30 phút, dung dịch TrtNSO (1,2 g, 3,8 mmol) trong THF (5 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho phép khuấy trong 30

phút và sau đó được đặt vào trong bể đá 0°C. Sau khi khuấy thêm 10 phút nữa, *tert*-butyl hypochlorit (453 mg, 4,2 mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy trong 20 phút, sau đó khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 5 phút. Dung dịch thu được được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (0 ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (800 mg, hiệu suất: 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 475,5 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp (6*S*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

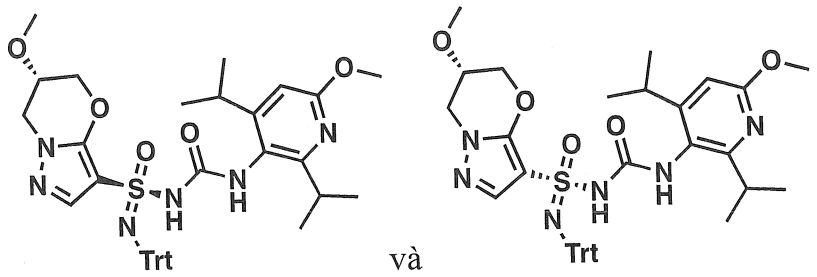


MeONa (43 mg, 0,8 mmol) được thêm vào dung dịch (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (250 mg, 0,5 mmol) trong THF (10 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 20 phút, huyền phù muối natri được tạo ra.

Trong bình thót cổ riêng rẽ, triphosgen (98 mg, 0,3 mmol) được thêm trong một phần vào dung dịch 2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-amin (208 mg, 1,0 mmol) và trietylamin (152 mg, 1,5 mmol) trong THF (10 mL) tại 0°C dưới không khí chứa nhiều N_2. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được được lọc và dịch lọc được thêm vào huyền phù muối natri. Sau 16 giờ, phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (5 ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (6*S*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (244 mg, hiệu suất: 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 709,7 ($M+H^+$).

Bước 3 – (*S*,6*S*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-

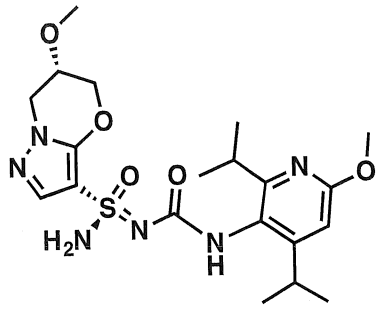
dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



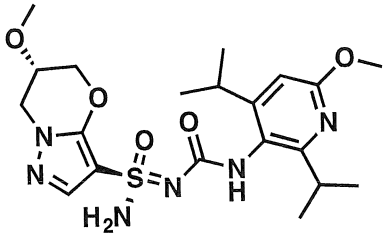
và

(6*S*)-*N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (244 mg, 0,3 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết dưới dạng chất rắn màu vàng (đỉnh 1, 140 mg; đỉnh 2, 120 mg).

Bước 4 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 52 và Ví dụ 53):



và



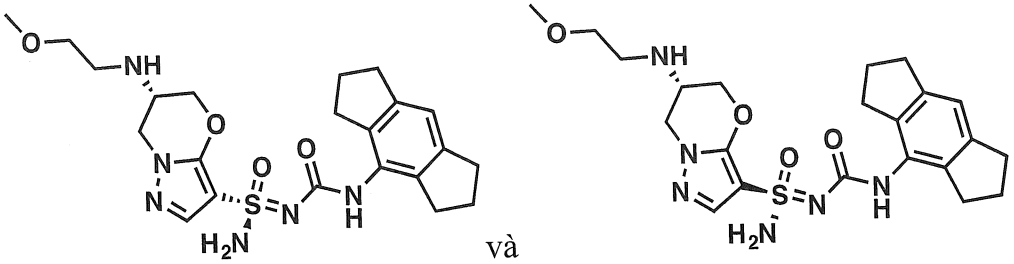
Axit metansulfonic (6 giọt) được thêm vào dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 (140 mg, 0,2 mmol) trong THF (2 mL) tại 0°C. Sau 30 phút, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột pha đảo (0 ~ 95% MeCN trong H_2O) để tạo ra (*R*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (63 mg, hiệu suất: 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,06 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 1,22-1,09 (m, 12H). MS: m/z 467,1 ($M+H^+$).

Vật liệu từ đỉnh 2 được khử bảo vệ và tách theo cách tương tự để tạo ra (*S*,6*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-

pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 3H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 12H). MS: m/z 467,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 54 và Ví dụ 55

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-((2-metoxyetyl)amino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 35 và Ví dụ 36) bằng cách thay thế 1-brom-2-floetan bằng 1-brom-2-metoxyetan trong Bước 1. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

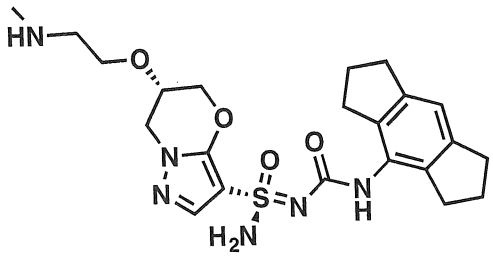
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 2H), 3,95 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (chồng lên nhau, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,09-2,01 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 4H). MS: m/z 475,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (s,

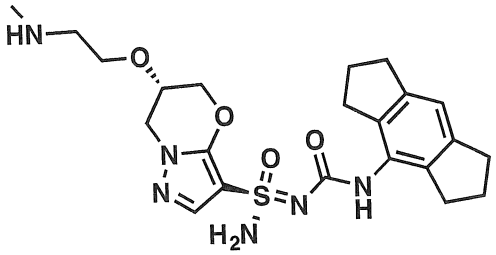
2H), 6,86 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (chồng lên nhau, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,6 Hz, 6H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H). MS: m/z 475,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 56 và Ví dụ 57

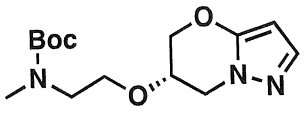
(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

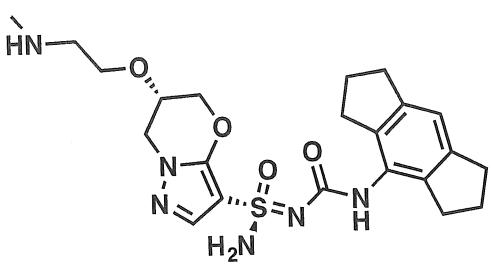
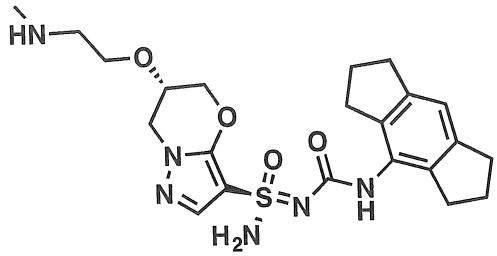


Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-(2-((6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat:



Dung dịch (*S*)-2-((6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)oxy)-*N*-metyletanamin (900 mg, 4,6 mmol) trong dioxan (8 mL) được thêm dung dịch NaOH (910 mg, 22,8 mmol) trong H_2O (8 mL) và Boc_2O (1,1 g, 5,0 mmol) vào tại 0°C. Sau 5 phút, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm trong 3 giờ nữa. Phản ứng được pha loãng với H_2O (30 mL) và được chiết với EtOAc (30 mL). Lớp hữu cơ làm khô trên Na_2SO_4, được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (PE/EtOAc = 1/2 đến 100% EtOAc) để tạo ra *tert*-butyl (*S*)-(2-((6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (1,0 g, hiệu suất: 79%) dưới dạng dầu trong suốt. MS: m/z 298,4 ($M+H^+$).

Bước 2~6 – (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 56 và Ví dụ 57):

và

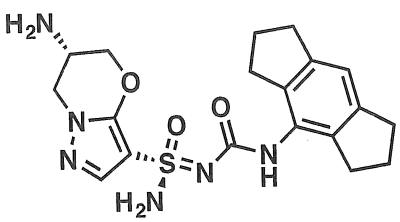
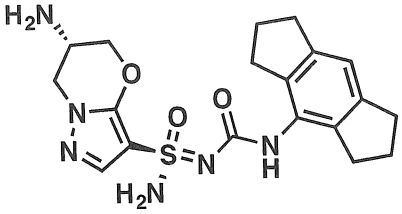
(*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(2-(metylamino)etoxy)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 33 và Ví dụ 34) bằng cách thay thế (*S*)-*N*,*N*-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-amin bằng *tert*-butyl (*S*)-(2-((6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat trong Bước 2. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (brs, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 4H). MS: m/z 475,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,15 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,58 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 4H). MS: m/z 475,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 58 và Ví dụ 59

(*R*,6*S*)-6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:


và


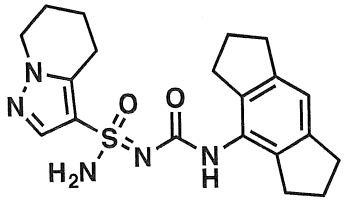
(*R*,6*S*)-6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-amino-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-6-((2-floetyl)amino)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 35 và Ví dụ 36) bằng cách thay thế 1-brom-2-floetan bằng brom(metoxy)metan trong Bước 1. Sau khi tiến hành HPLC điều chế, hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách ra.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,32 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,32-1,89 (m, 4H). MS: m/z 417,1 ($M+H^+$).

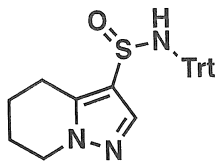
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,07-1,91 (m, 4H). MS: m/z 417,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 60

N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit:

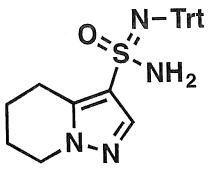


Bước 1 – Tổng hợp *N*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfinamit:



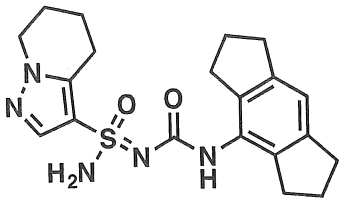
n-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,72 mL, 1,79 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin (300 mg, 1,49 mmol) trong THF khan (2 mL) tại -78°C. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (547 mg, 1,79 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho phép khuấy trong 25 phút và sau đó được đặt vào trong bể đá 0°C. Sau20 phút, nước (20 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký silica (EtOAc/Hex 0 đến 100%) để tạo ra *N*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfinamit (130 mg, 20,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 428 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N*'-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit:



tert-Butyl hydroperoxit (38 µL, 0,395 mmol) được thêm vào dung dịch *N*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfinamit (130 mg, 0,304 mmol) trong THF (1 mL) tại 0°C. Saur 1 giờ, amoniac (1M trong THF, 1,3 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được cho khuấy thêm trong 3 giờ nữa. Nước (20 mL) được thêm vào và lớp chứa nước được chiết với EtOAc (3x15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra *N*'-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (135 mg, 100 %) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 3-4 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 60):

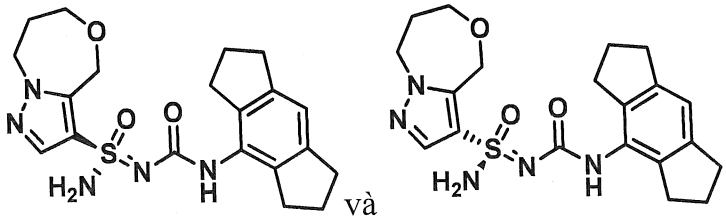


NaH (60% trong dầu khoáng, 18 mg, 0,458 mmol) được thêm vào dung dịch *N'*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (135 mg, 0,305 mmol) và 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (60,8 mg, 0,305 mmol) trong THF (2 mL) tại 0 °C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm trong 1 giờ nữa. MeOH (5 mL) được thêm vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn để tạo ra *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N'*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

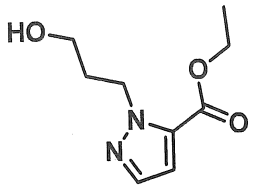
Vật liệu thô được hòa tan trong DCM khan (2 mL) và axit metansulfonic (58,6 mg, 39,6 µL, 0,610 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Sau 30 phút, toluen (10 mL) được thêm vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Cặn thô được hòa tan trong MeOH và được tinh sạch bằng HPLC điều chế để tạo ra *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (16 mg, hiệu suất: 13% - dưới dạng hỗn hợp các đồng phân đối quang) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 400 ($M+H^+$).

Ví dụ 61 và Ví dụ 62

(*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:

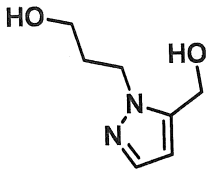


Bước 1 – Tổng hợp etyl 1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat:



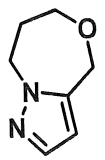
Dung dịch etyl 1*H*-pyrazol-5-carboxylat (5,0 g, 35,7 mmol) trong DMF (35 mL) được thêm 3-brom-1-propanol (9,9 g, 71,3 mmol) và K_2CO_3 (14,8 g, 107 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký silica gel (0-35% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra etyl 1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (4 g, hiệu suất: 56%) dưới dạng dầu trong suốt. Đồng phân vị trí được loại bỏ trong quá trình tinh sạch. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 198,9 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp 3-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-1-ol:



Dung dịch $LiAlH_4$ (1,2 g, 30,3 mmol) trong THF (80 mL) được thêm etyl 1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (4,0 g, 20,2 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, phản ứng được dập tắt với Na_2SO_4•$10H_2O$. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được cho phép khuấy trong 10 phút trước khi loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra 3-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-1-ol (3 g, hiệu suất: 95%) dưới dạng dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 156,8 ($M+H^+$).

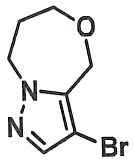
Bước 3 – Tổng hợp 4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin:



Dung dịch 3-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-1-ol (1,7 g, 10,9 mmol) trong axit phosphoric (30 mL, 54,4 mmol) được khuấy tại 130°C trong 20 giờ. Sau khi

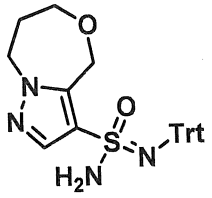
làm nguội đến nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng nước (40 mL). Hỗn hợp thu được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, và sau đó được chiết với DCM (30 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để tạo ra 4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin (400 mg thô) dưới dạng dầu trong suốt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 139,0 ($M+H^+$).

Bước 4 – Tổng hợp 3-brom-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin:



Dung dịch 4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin (650 mg, 4,7 mmol) trong MeCN (10 mL) được thêm NBS (921 mg, 5,2 mmol) vào tại 0°C. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, phản ứng được dập tắt với nước (20 mL) và được chiết với DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (0-50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-brom-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin (900 mg, hiệu suất: 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,33 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,46 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,05 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H). MS: m/z 216,9 ($M+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp *N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:

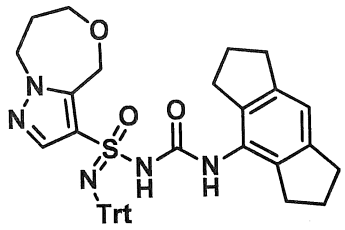


Dung dịch 3-brom-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin (200 mg, 0,9 mmol) trong THF (5 mL) được từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,4 mL, 1,0 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi khuấy tại -78°C trong 0,5 giờ, dung dịch TrtNSO (310 mg, 1,0 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 30 phút trước khi đặt vào bể đá. Phản ứng được dập tắt với nước (5 mL). Lớp chứa nước được chiết với DCM (2 x 10 mL). Các lớp hữu

cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (silica, 5% metanol trong DCM) để tạo ra *N*-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfinamit (180 mg, hiệu suất: 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 466,1 ($M+Na^+$).

Dung dịch *N*-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-3-sulfinamit (180 mg, 0,4 mmol) trong THF (4 mL) được thêm từng giọt *tert*-butyl hypochlorit (49 mg, 0,4 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi khuấy tại 0°C trong 30 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút và hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (0-50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (160 mg, hiệu suất: 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 481,1 ($M+Na^+$).

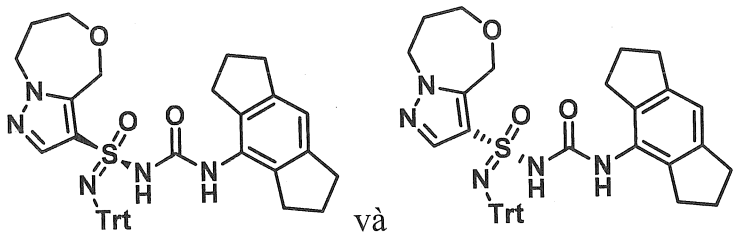
Bước 6 – Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch *N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (160 mg, 0,3 mmol) trong THF (5 mL) được thêm MeONa (23 mg, 0,4 mmol) vào tại 0°C. Sau khi khuấy trong 15 phút, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (84 mg, 0,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt với MeOH (1 mL) và hỗn hợp được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (0-5% metanol trong DCM) để tạo ra *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (160 mg, hiệu suất: 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,72 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 6H), 7,24-7,16 (m, 10H), 7,02 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,79 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,42-4,18 (m, 3H), 4,06-3,81 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 8H), 2,14-2,07 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H).

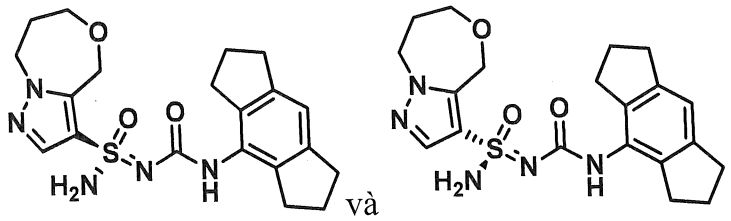
Bước 7 – (*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-

4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:



N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (160 mg, 0,2 mmol) được tinh sạch bằng cách sử dụng SFC đối xứng (Chiralpak OD (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 55/45; 50 mL/phút) để tạo ra (*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-N'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (đỉnh 1, 80 mg, hiệu suất: 50%) và (*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (đỉnh 2, 65 mg, hiệu suất: 40%) cả hai đều dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. MS: m/z 680,1 ($M+Na^+$).

Bước 8 – Tổng hợp *(S)*-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 61 và Ví dụ 62):



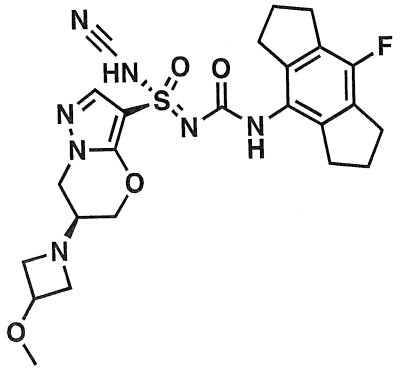
Dung dịch vật liệu từ đỉnh 1 (80 mg, 0,1 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm $MeSO_3H$ (59 mg, 0,6 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký pha đảo (MeCN 35-65% / (0,04% NH_4OH + 0,1% NH_4HCO_3) trong nước) để tạo ra (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp A, 1,55

phút, 5,1 mg, 10% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,04-3,89 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69-2,61 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 6H). MS: m/z 416,0 ($M+H^+$).

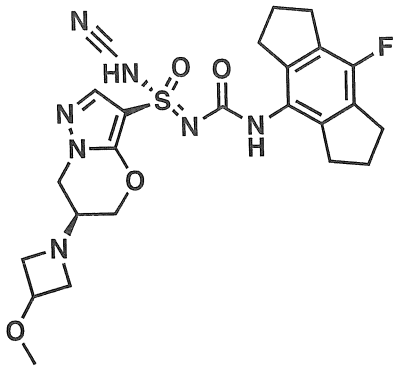
Vật liệu từ đỉnh 2 ở trên được khử bảo vệ và tách theo cách tương tự để tạo ra (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7,8-dihydro-4*H*,6*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp A, 1,69 phút, 14,4 mg, hiệu suất: 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,04-3,89 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69-2,61 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 6H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 63

(R,6S)-*N*-xyano-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac:



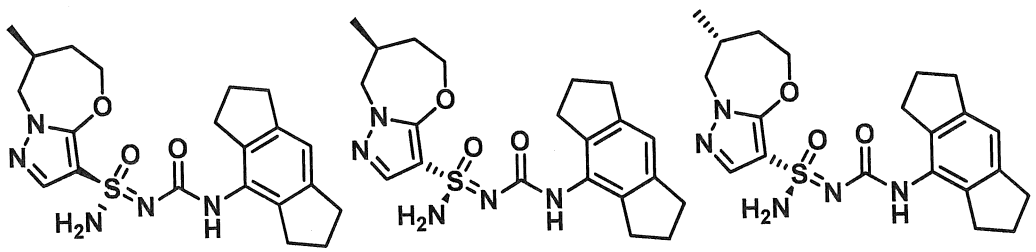
Bước 1 – Tổng hợp *(R,6S)*-*N*-xyano-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac (Ví dụ 63):



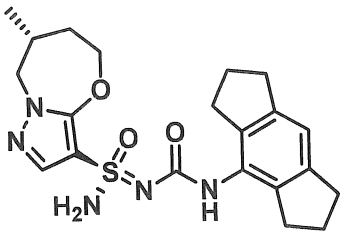
(*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (10 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong DMF (0,5 mL) và được tích điện với trietylamin (1M trong DMF, 60 µL) và xyanogen bromit (1M trong CH_2Cl_2, 30 µL) tại nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, 50 mL $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp được tinh sạch trực tiếp bằng HPLC pha đảo (5% – 50% ACN trong NH_4OH chứa nước 0,1%) để tạo ra hợp chất mong muốn (4,5 mg, 45% hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (t, J = 72 Hz,3H), 4,40 – 4,20 (m, 4H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,05 – 1,95 (m, 4H). MS: m/z 530,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 64, Ví dụ 65, Ví dụ 66 và Ví dụ 67

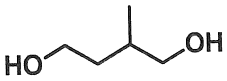
(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



và

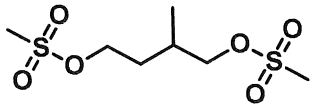


Bước 1 – Tổng hợp 2-metylbutan-1,4-diol:



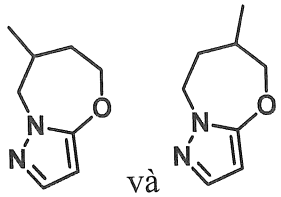
Dung dịch axit 2-metylsuccinic (10 g, 75,7 mmol) trong THF (200 mL) được thêm từng giọt trong vào huyền phù của $LiAlH_4$ (8,9 g, 234,6 mmol) trong THF (200 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C trong 24 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, dung dịch Na_2SO_4 chứa nước bão hòa được thêm vào từ từ để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được lọc và pha hữu cơ được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, cái mà được tinh sạch bằng sắc ký silica gel (0-100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 2-metylbutan-1,4-diol (6,5 g, hiệu suất: 82%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Bước 2 – Tổng hợp 2-metylbutan-1,4-diyl dimetansulfonat:



Dung dịch 2-metylbutan-1,4-diol (6 g, 57,6 mmol) và trietylamin (40 mL, 288 mmol) trong DCM (120 mL) được thêm từng giọt MsCl (11,5 mL, 148 mmol) tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được pha loãng với DCM (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (50 mL x 2), nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để tạo ra 2-metylbutan-1,4-diyl dimetansulfonat (14,6 g, hiệu suất: 97%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,33-4,20 (m, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,19 (s, 6H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

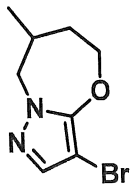
Bước 3 – Tổng hợp 7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin và 6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin:



và

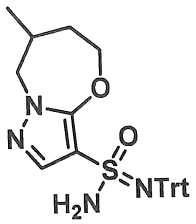
Dung dịch đã khuấy1*H*-pyrazol-5-ol (1,3 g, 15,6 mmol) trong DMF (52 mL) được thêm K_2CO_3 (7,5 g, 54,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tại 100°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau đó 2-metylbutan-1,4-diyl dimetansulfonat (4,8 g, 18,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp tiếp tục được khuấy tại 100°C trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh sạch bằng sắc ký silica gel (30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (300 mg, hiệu suất: 13%) và 6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (190 mg, hiệu suất: 8%) cả hai đều dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,37-4,20 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Bước 4 – Tổng hợp 3-brom-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin:



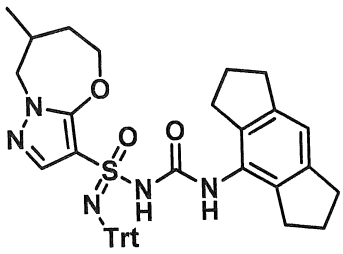
Thêm NBS (1,4 g, 7,9 mmol) vào dung dịch 7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin (1,2 g, 7,9 mmol) trong MeCN (26 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ và hỗn hợp được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (silica, 0-30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-brom-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (1,6 g, hiệu suất: 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 230,9 ($M+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp 7-metyl-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (200 mg, 0,87 mmol) trong THF (3 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 0,4 mL, 0,95 mmol) vào tại -78°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ này trong 30 phút. Dung dịch TrtNSO (291 mg, 0,95 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 30 phút trước khi được đặt vào trong bể đá 0°C. Sau đó, *tert*-butyl hypochlorit (0,11mL, 0,95 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút tại 0°C và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (gradien dung môi: 0-80% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-metyl-*N'*-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (250 mg, hiệu suất: 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,48-7,41 (m, 6H), 7,21-7,17 (m, 6H), 7,14-7,08 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

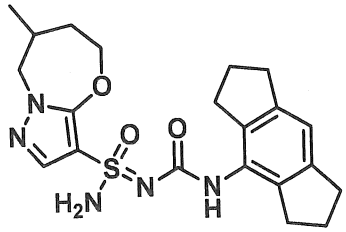
Bước 6 – Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-*N'*-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch đã khuấy 7-metyl-*N'*-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (150 mg, 0,32 mmol) trong THF (5 mL) được thêm MeONa (34 mg, 0,63 mmol) vào tại 0°C vào. Sau 15 phút, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (76 mg, 0,38 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt với MeOH (1 mL). Hỗn hợp được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5%

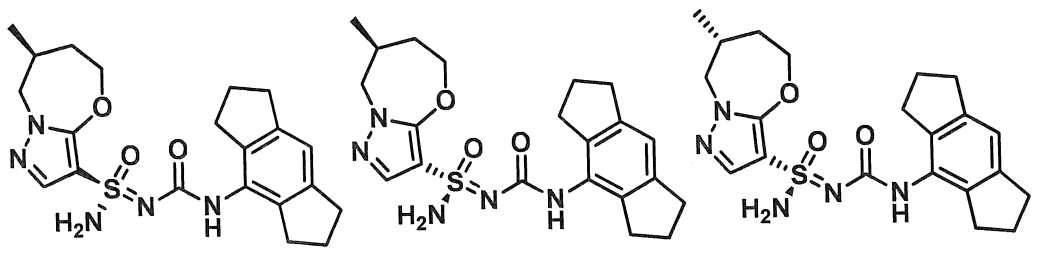
MeOH trong DCM) để tạo ra *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-*N'*-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (200 mg, hiệu suất: 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

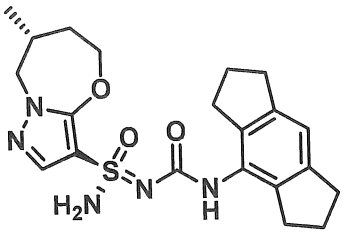
Bước 7 – Tổng hợp *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-*N'*-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (200 mg, 0,30 mmol) trong DCM (15 mL) được thêm $MeSO_3H$ (10 giọt) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (silica, 0-1% MeOH trong DCM) để tạo ra *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (100 mg, hiệu suất: 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 430,1 ($M+H^+$).

Bước 7 – (*S*,7*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*S*,7*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 64, Ví dụ 65, Ví dụ 66 và Ví dụ 67):


và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (160 mg, 0,37 mmol) được phân tách bằng SFC (Chiralpak ad (250 mm*50 mm, 10 um)); siêu tới hạn CO_2/EtOH (0,1% NH_4OH) = 40/40, 80 mL/phút)) để tạo ra đỉnh 1 (Phương pháp B, 3,04 phút, 17 mg, hiệu suất: 11%), đỉnh 2 (Phương pháp B, 3,45 phút, 16,1 mg, hiệu suất: 10%) và 50 mg hỗn hợp gồm đỉnh 3 và đỉnh 4, được phân tách bằng SFC (Xenluloza-2 (250 mm * 30 mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2/EtOH(0,1% NH4OH) = 40/40, 70 mL/phút) để tạo ra đỉnh 3 (Phương pháp B, 4,63 phút, 22,3 mg, hiệu suất: 14%) và đỉnh 4 (Phương pháp B, 4,66 phút, 23,8 mg, hiệu suất: 15%). Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):: δ = 8,23 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,68-2,64 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 5H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 430,1 ($M+H^+$). Hợp chất 64

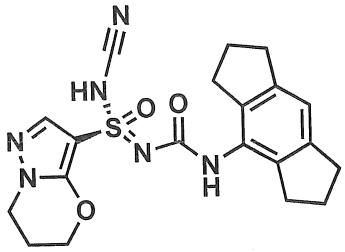
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,32-4,27 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,75-2,66 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 5H), 1,86-1,73 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Hợp chất 66

Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,32-4,27 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 5H), 1,86-1,73 (m, 1H), 0,94 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 430,1($M+H^+$). Hợp chất 65

Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 5H), 1,85-1,72 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 430,1 ($M+H^+$). Hợp chất 67

Ví dụ 68

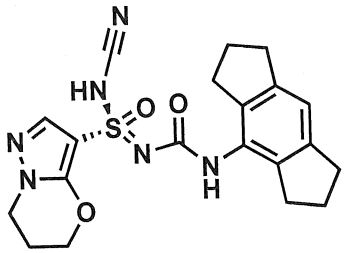
(*R*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac:



(*R*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *(R,6S)*-*N*-xyano-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 63), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit trong Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07 (t, J = 72 Hz, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,43 – 4,25 (m, 2H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,72 – 2,60 (m, 4H), 2,17 (h, J = 6,1 Hz, 2H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). MS: m/z 427,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 69

(*S*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac

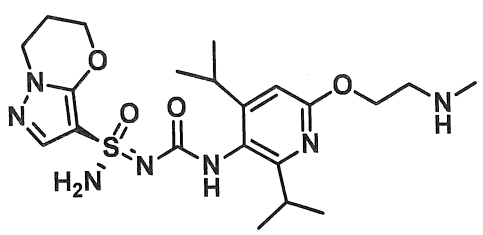


(*S*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *(R,6S)*-*N*-xyano-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 63), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-6,7-

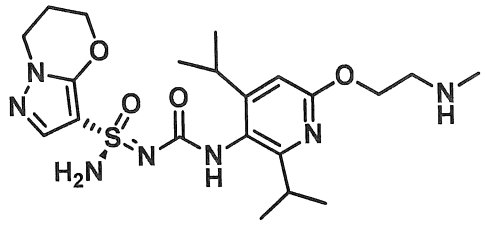
dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit trong Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,42 – 4,21 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,70 – 2,60 (m, 4H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 4H). MS: m/z 427,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 70 và Ví dụ 71

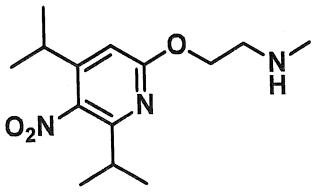
(*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

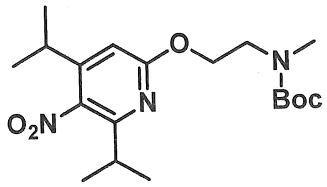


Bước 1 – Tổng hợp 2-((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)oxy)-*N*-metyletanamin:



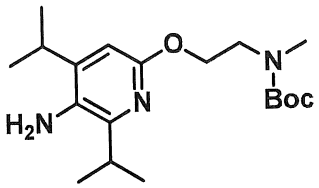
Hỗn hợp gồm NaH (60% trong dầu khoáng, 660 mg, 16,48 mmol) trong THF (20 mL) được thêm từng giọt *tert*-butyl (2-hydroxyetyl)(metyl)carbamat (1,59 g, 9,06 mmol) trong THF (10 mL) vào tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C trong 0,5 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, 6-clo-2,4-diisopropyl-3-nitropyridin (2 g, 8,24 mmol) trong THF (10 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy tại 70°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt với nước (50 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra 2-((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)oxy)-*N*-metyletanamin (380 mg, hiệu suất: 17%) dưới dạng dầu trong suốt. MS: m/z 282,1 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *tert*-butyl (2-((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat:



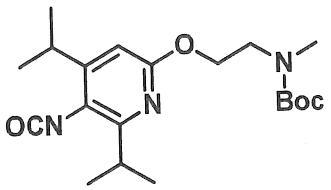
Dung dịch 2-((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)oxy)-*N*-metyletanamin (380 mg, 1,35 mmol) và trietylamin (273 mg, 2,7 mmol) trong DCM (5,4 mL) được thêm di-*tert*-butyl carbonat (354 mg, 1,62 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng TLC (sílica, 20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl (2-((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (385 mg, hiệu suất: 75%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 6,59 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,30-1,10 (m, 21H)

Bước 3 – Tổng hợp *tert*-butyl (2-((5-amino-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat:



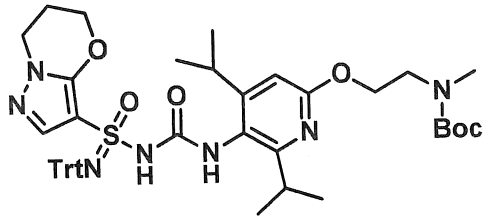
Dung dịch *tert*-butyl (2-((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (385 mg, 1,01 mmol) trong EtOH (16 mL) được thêm Pd 10% (118 mg, 1,11 mmol) trên cacbon. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới không khí chứa nhiều hydro (15 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra *tert*-butyl (2-((5-amino-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (335 mg, hiệu suất: 94%) dưới dạng chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 6,40 (s, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,27-1,22 (m, 12H)

Bước 4 – Tổng hợp *tert*-butyl (2-((5-izoxyanato-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat:



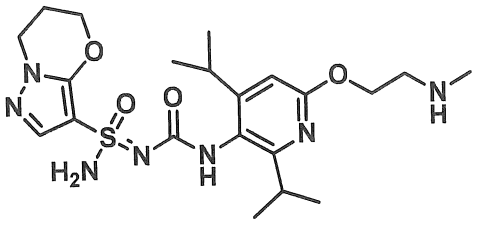
Dung dịch *tert*-butyl (2-((5-amino-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (260 mg, 0,74 mmol) và trietylamin (0,15 mL, 1,11 mmol) trong THF khan (3,7 mL) được thêm triphosgen (110 mg, 0,37 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra *tert*-butyl (2-((5-izoxyanato-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (279 mg, hiệu suất: 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5 – Tổng hợp *tert*-butyl (2-((4,6-diisopropyl-5-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)pyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat:



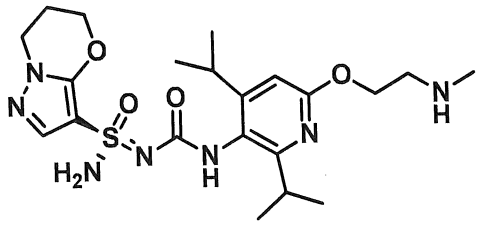
Dung dịch *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (219 mg, 0,49 mmol) trong THF (13 mL) được thêm MeONa (40 mg, 0,74 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi khuấy trong 20 phút, dung dịch *tert*-butyl (2-((5-izoxyanato-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (279 mg, 0,74 mmol) trong THF (8 mL) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (sílica, 5% metanol trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl (2-((4,6-diisopropyl-5-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)pyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (226 mg, hiệu suất: 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 844,3 ($M+Na^+$)

Bước 6 – Tổng hợp *N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

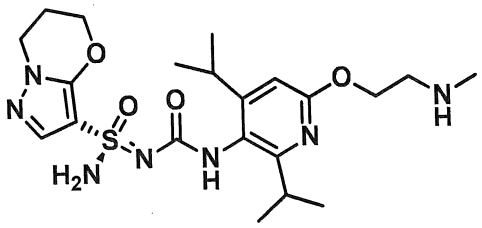


Dung dịch *tert*-butyl (2-((4,6-diisopropyl-5-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)pyridin-2-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamat (226 mg, 0,27 mmol) trong DCM (13 mL) được thêm $MeSO_3H$ (10 giọt) tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Phản ứng được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng TLC (sílica, 10% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (104 mg, hiệu suất: 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 480,1 ($M+H^+$).

Bước 7 – (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 70 và Ví dụ 71):



và



N'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (104 mg, 0,22 mmol) được phân tách sử dụng SFC đối xứng (Chiralpak AD, (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 65/35; 80 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp S, 5,92 phút, đỉnh 1, 28,8 mg, hiệu suất: 27%) và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-(2-(metylamino)etoxy)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp S, 6,51 phút, đỉnh 2, 27,4 mg, hiệu suất: 26%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

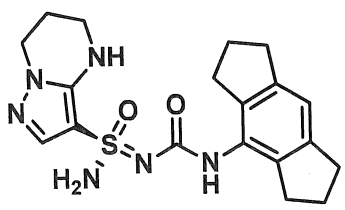
Đỉnh 1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,97 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,43 (s,

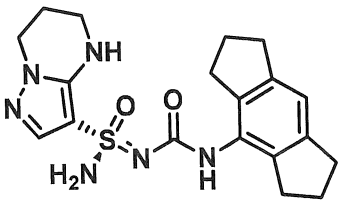
1H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,26 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,08 (m, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 12H). MS: m/z 480,2 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,98 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,42-4,33 (m, 2H), 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 12H). MS: m/z 480,2 ($M+H^+$).

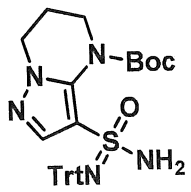
Ví dụ 72 và Ví dụ 73

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit:



và


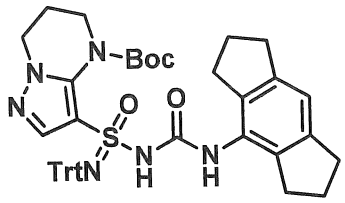
Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl 3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat:



Dung dịch *tert*-butyl 3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4-carboxylat (2,0 g, 6,62 mmol) trong THF (32 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 2,91 mL, 7,28 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi khuấy tại -78°C trong 0,5 giờ, dung dịch TrtNSO (2,22 g, 7,28 mmol) trong THF (14 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 20 phút và sau đó được khuấy tại 0°C trong 10 phút. Sau đó, *tert*-butyl hypochlorit (0,8 mL, 7,07 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0°C và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút tại 0°C và hỗn hợp thu được khuấy trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc và DCM / MeOH (20/1, 15 mL) được thêm vào.

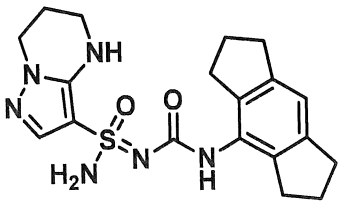
Hỗn hợp thu được được lọc và chất rắn được hòa tan trong nước (20 mL), được chiết với DCM / MeOH (9/1, 100 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để tạo ra *tert*-butyl 3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat (1,9 g, hiệu suất: 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 566,1 ($M+Na^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *tert*-butyl 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat:



Dung dịch *tert*-butyl 3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat (120 mg, 0,22 mmol) trong THF (5 mL) được thêm CH_3ONa (18 mg, 0,33 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi khuấy tại 0°C trong 20 phút, dung dịch 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (88 mg, 0,44 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. MeOH (5 mL) được thêm vào và hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được cô đặc và cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-1,5% metanol trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat (120 mg, hiệu suất: 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 743,4 ($M+H^+$).

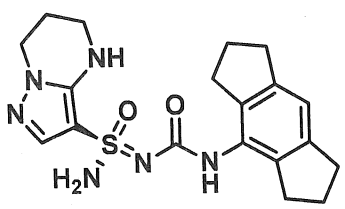
Bước 3 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit:

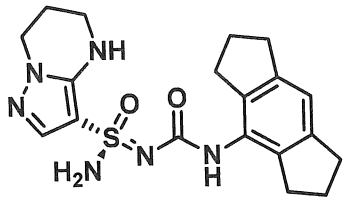


Dung dịch *tert*-butyl 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat (120 mg, 0,16 mmol) trong DCM (9 mL) được thêm $MeSO_3H$ (78 mg, 0,81 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Cặn

được tinh sạch bằng TLC điều chế (silica, 10% metanol trong DCM) để tạo ra *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (65 mg, hiệu suất: 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 401,2 ($M+H^+$).

Bước 4 – (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 72 và Ví dụ 73)



và


N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (65 mg, 0,16 mmol) được phân tách bằng cách sử dụng SFC đối xứng (Chiralpak AS (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 75/25; 60 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,65 phút, đỉnh 1, 29,1 mg, hiệu suất: 44%) và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 4,47 phút, đỉnh 2, 31,4 mg, hiệu suất: 47%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

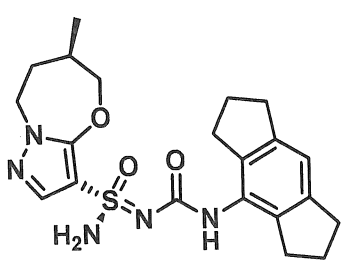
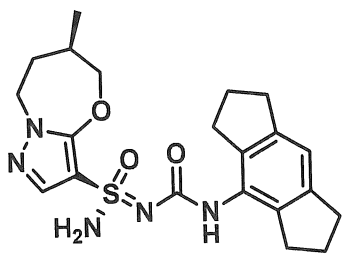
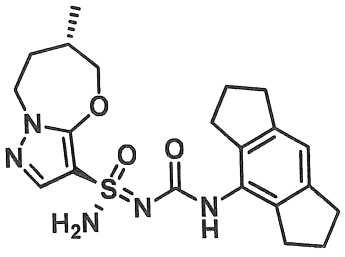
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,24 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29-3,10 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,04-1,86 (m, 6H). MS: m/z 401,2 ($M+H^+$).

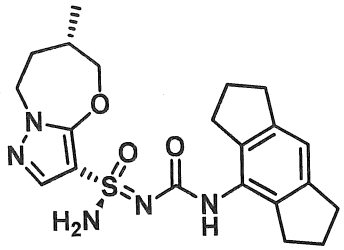
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,23 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,89 (m, 6H). MS: m/z 401,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 74, Ví dụ 75, Ví dụ 78 và Ví dụ 79

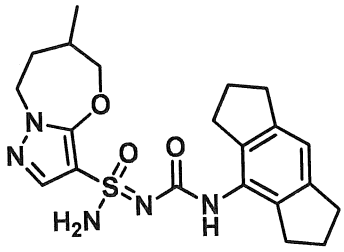
(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-

hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:




và



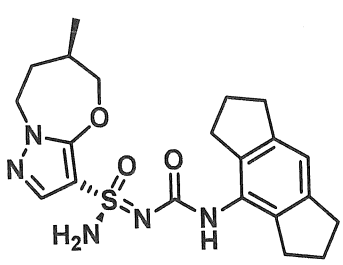
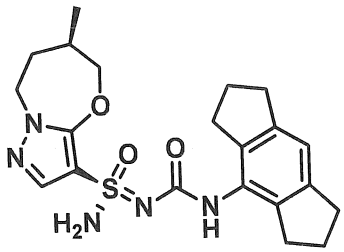
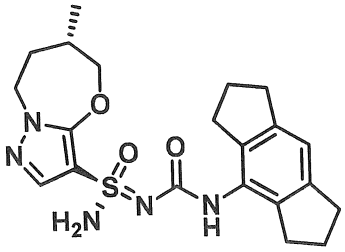
Bước 1~4 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:

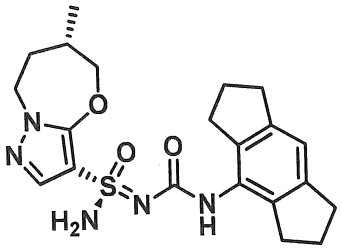


N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 64, Ví dụ 65, Ví dụ 66 và Ví dụ 67) bằng cách thay thế 7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin bằng 6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin trong Bước 4.

Bước 5 – (*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-

hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit. (Ví dụ 74, Ví dụ 75, Ví dụ 78 và Ví dụ 79)




và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (150 mg, 0,35 mmol) được phân tách bằng SFC (daicel chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2/MeOH(0,1%NH_3H_2O) = 50/50 tại 70 mL/phút) để tạo ra đỉnh 3 (Phương pháp B, 5,32 phút, 21,1 mg, hiệu suất: 14%), đỉnh 4 (Phương pháp B, 7,55 phút, 22,5 mg, hiệu suất: 15%) và 50 mg hỗn hợp gồm đỉnh 1 và đỉnh 2 được phân tách bằng SFC (regis (s,s) whelk-o1 (250 mm * 30 mm, 5 um); siêu tới hạn CO_2/IPA(0,1%NH_3H_2O) = 40/40 tại 70 mL/phút) để tạo ra đỉnh 1 (Phương pháp B, 3,32 phút, 20,2 mg, hiệu suất: 13%) và đỉnh 2 (Phương pháp B, 3,49 phút, 18,7 mg, hiệu suất: 12%).

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,22 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,36-4,19 (m, 2H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,70-2,66 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 5H), 1,43-1,35 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), m/z 430,1 ($M+H^+$). Hợp chất 75

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,68-2,66 (m, 4H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 5H), 1,44-1,35 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), m/z 430,1 ($M+H^+$). Hợp chất 74

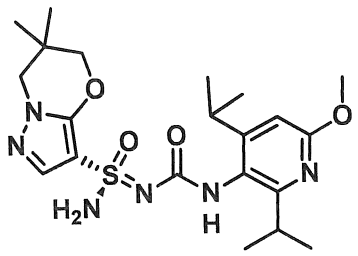
Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 2,77 (t, *J* =

7,2 Hz, 4H), 2,70-2,66 (m, 4H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 5H), 1,44-1,35 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 430,1 (M+H+). Hợp chất 78

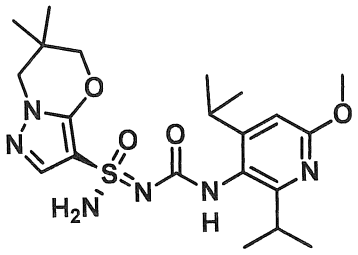
Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 5H), 1,45-1,34 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H), m/z 430,1 ($M+H^+$). Hợp chất 79

Ví dụ 76 và Ví dụ 77

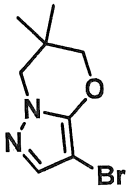
(*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

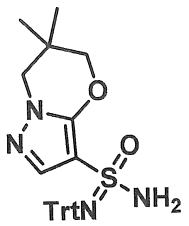


Bước 1 – Tổng hợp 3-brom-6,6-dimetyl-5,7-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin:



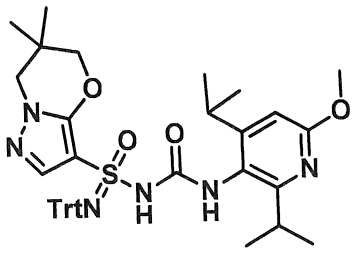
Dung dịch 6,6-dimetyl-5,7-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin (1,27 g, 8,34 mmol) trong MeCN (25 mL) được thêm từng phần NBS (1,49 g, 8,34 mmol) vào tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-brom-6,6-dimetyl-5,7-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin (1,63 g, hiệu suất: 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,15 (s, 6H).

Bước 2 – Tổng hợp 6,6-dimetyl-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-6,6-dimetyl-5,7-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin (1,0 g, 4,33 mmol) trong THF (15 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 1,9 mL, 4,76 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (1,45 g, 4,76 mmol) trong THF (15 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 30 phút trước khi được đặt vào bể đá 0°C. *tert*-Butyl hypochlorit (0,54 mL, 4,76 mmol) được thêm vào. Sau 30 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút tại 0°C. Hỗn hợp thu được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 6,6-dimetyl-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (960 mg, hiệu suất: 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H), 7,20-7,14 (m, 6H), 7,12-7,06 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,74-3,63 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Bước 3 – Tổng hợp *N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

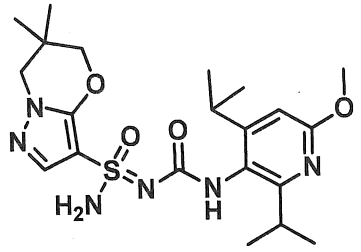


Hỗn hợp đã khuấy gồm 2,4-diisopropyl-6-metoxy-pyridin-3-amin (400 mg, 1,92 mmol) và trietylamin (0,4 mL, 2,88 mmol) trong THF (8 mL) được thêm triphosgen (170 mg, 0,57 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxy-pyridin (400 mg, hiệu suất: 89%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch 6,6-dimetyl-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (400 mg, 0,85 mmol) trong THF (16 mL) được thêm MeONa (69 mg, 1,27 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 15 phút, 3-izoxyanato-2,4-

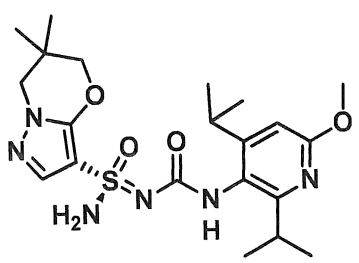
diisopropyl-6-metoxy-pyridin (397 mg, 1,69 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (silica, 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra *N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-*N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (430 mg, hiệu suất: 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7,46-7,37 (m, 6H), 7,25-7,19 (m, 9H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 10H), 1,12-1,03 (m, 7H).

Bước 4 – Tổng hợp *N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

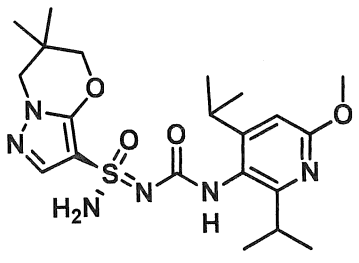


Dung dịch *N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-*N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (380 mg, 0,54 mmol) trong THF (30 mL) được thêm $MeSO_3H$ (0,17 mL, 2,69 mmol) vào tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế để tạo ra *N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (300 mg thô, độ tinh sạch: 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 465,1 ($M+H^+$).

Bước 5 – (*R*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 76 và Ví dụ 77):



và



N'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-

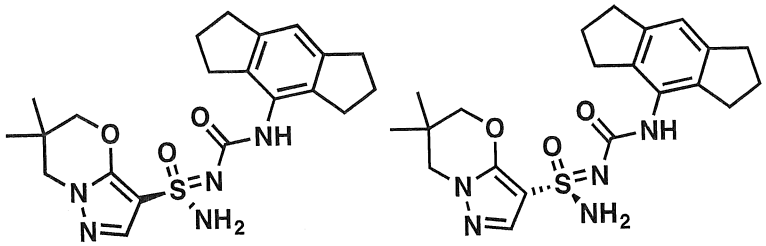
dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (240 mg, 0,52 mmol) được tách ra bằng cách sử dụng SFC đối xứng (Chiralpak IC (250 mm * 30 mm, 5 um), Siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 30/70; 65 mL/phút) để tạo ra (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp D, 4,07 phút, đỉnh 1, 36,4 mg, hiệu suất: 15%) và (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp D, 4,46 phút, đỉnh 2, 39,2 mg, hiệu suất: 16%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,98 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 1,15-0,96 (m, 18H). MS: m/z 465,1 ($M+H^+$). Hợp chất 76

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,98 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 1,15-0,94 (m, 18H). MS: m/z 465,1 ($M+H^+$). Hợp chất 77

Ví dụ 80 và Ví dụ 81

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế bằng cách phân tách hỗn hợp triệt quang của *N*'-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng HPLC điều chế không đối xứng (việc khử bảo vệ nhóm bảo vệ TBS xảy ra trong suốt quá trình

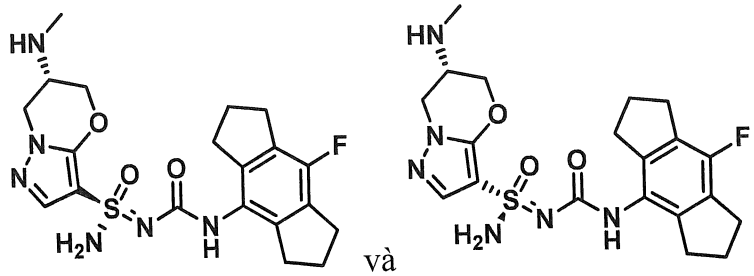
tinh sạch) để tạo ra hai chất đồng phân mong muốn đỉnh 1 (Phương pháp U, 0,60 phút) và đỉnh 2 (Phương pháp U, 1,17 phút), dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (bs, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (bs, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,99 – 1,86 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). MS: m/z 430,2 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (bs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11 (bs, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 – 1,86 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). MS: m/z 430,2 ($M+H^+$).

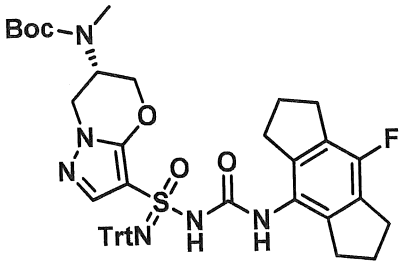
Ví dụ 82 và Ví dụ 83

(*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

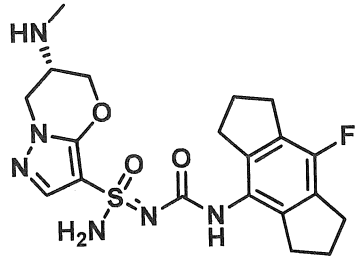
Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat:



Dung dịch đã khuấy *tert*-butyl metyl((6*S*)-3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)carbamat (1,2 g, 2,09 mmol) trong THF (30 mL) được thêm MeONa (226 mg, 4,18 mmol) vào trong bể đá 0°C. Sau 15 phút, dung dịch 4-flo-8-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (1,02 g, 4,70 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản

ứng được dập tắt với MeOH (5 mL) và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0 - 9% metanol trong diclometan) để tạo ra *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N'*-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (610 mg, hiệu suất: 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,29-8,13 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 2H), 4,55-4,25 (m, 5H), 2,82-2,79 (m, 4H), 2,76-2,65 (m, 7H), 2,13-1,88 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS: m/z 571,1 ($M+H^+$).

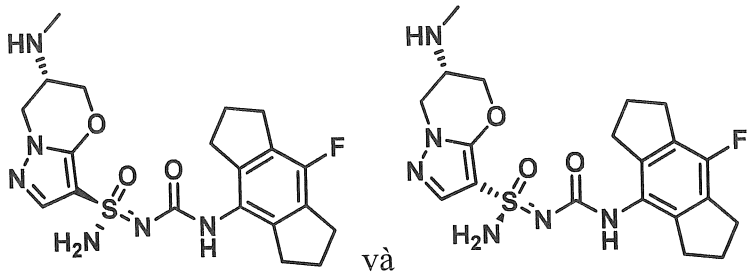
Bước 2 – Tổng hợp (6*S*)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch đã khuấy của *tert*-butyl ((6*S*)-3-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N'*-tritylsulfamimidoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-yl)(metyl)carbamat (150 mg, 0,27 mmol) trong DCM (6,4 mL) được thêm $MeSO_3H$ (0,06 mL, 0,94 mmol) vào tại 0°C. Sau 30 phút, $NaHCO_3$ (chất rắn) và H_2O (0,1 ml) được thêm vào cho đến khi dung dịch phản ứng là bazơ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (sílica, 10% MeOH trong DCM, 1% $NH_3 \cdot H_2O$) để tạo ra (6*S*)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (44 mg, hiệu suất: 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS: m/z 449,0 ($M+H^+$).

Bước 3 – (*S*,6*S*)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N'*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 82 và Ví dụ 83):



và

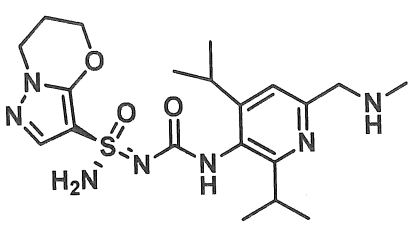
(6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (110 mg, 0,25 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm*30 mm,10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 40/60; 60 mL/phút) để tạo ra (*S*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp E, 2,16 phút, đỉnh 1, 37,8 mg, hiệu suất: 32%) và (*R*,6*S*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp E, 2,32 phút, đỉnh 2, 30,9 mg, hiệu suất: 26%) cả hai đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,16 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 4H). MS: m/z 449,1 ($M+H^+$).

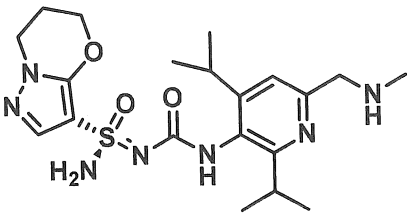
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,36-4,20 (m, 3H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 4H), MS: m/z 449,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 84 và Ví dụ 85

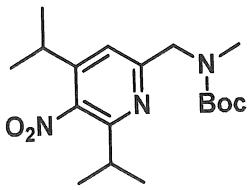
(*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và

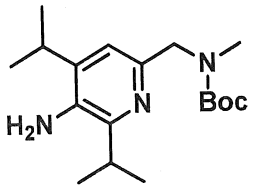


Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl ((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat:



Dung dịch 6-clo-2,4-diisopropyl-3-nitro-pyridin (500 mg, 2,06 mmol), *tert*-butyl metyl((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl)carbamat (726 mg, 2,68 mmol), K_3PO_4 (1,3 g, 6,18 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL) được thêm CataCXium A Pd G2 (138 mg, 0,21 mmol) vào dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và chiết với EtOAc (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-10% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl ((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (440 mg, hiệu suất: 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,08-7,00 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 4H), 2,91-2,81 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 9H), 1,29-1,23 (m, 12H).

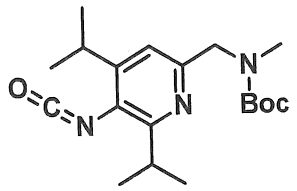
Bước 2 – Tổng hợp *tert*-butyl ((5-amino-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat:



Dung dịch *tert*-butyl ((4,6-diisopropyl-5-nitropyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (440 mg, 1,25 mmol) trong EtOH (10 mL) 10% paladi (133 mg, 0,13 mmol) trên cacbon. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều hydro (15 psi). Sau 2 giờ, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo

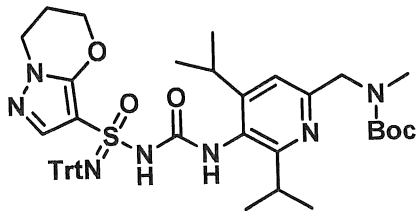
ra *tert*-butyl ((5-amino-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (300 mg, hiệu suất: 75%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,88-6,80 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 9H), 1,29-1,20 (m, 12H).

Bước 3 – Tổng hợp *tert*-butyl ((5-izoxyanato-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat:



Dung dịch *tert*-butyl ((5-amino-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (300 mg, 0,93 mmol) và trietylamin (0,26 mL, 1,87 mmol) trong THF (6 mL) được thêm triphosgen (70 mg, 0,24 mmol) vào tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra *tert*-butyl ((5-izoxyanato-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (300 mg, hiệu suất: 93%) dưới dạng dầu màu vàng.

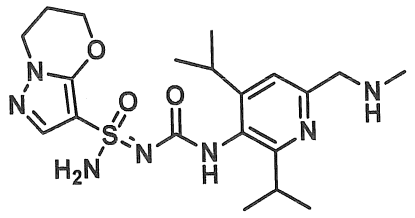
Bước 4 – Tổng hợp *tert*-butyl ((4,6-diisopropyl-5-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)pyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat:



Dung dịch đã khuấy *N*'-trityl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (300 mg, 0,67 mmol) trong THF (12 mL) được thêm MeONa (73 mg, 1,35 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 15 phút, *tert*-butyl ((5-izoxyanato-4,6-diisopropylpyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (281 mg, 0,81 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt với MeOH (1 mL) và hỗn hợp thu được được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5% metanol trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl ((4,6-diisopropyl-5-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)pyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (260 mg, hiệu suất: 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

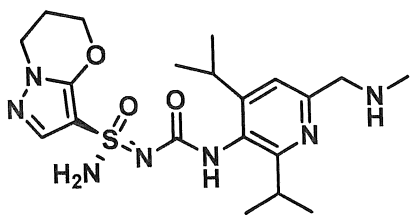
MS: m/z 792,3 ($M+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp *N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

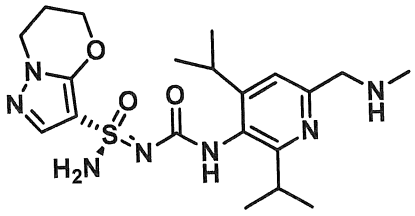


Dung dịch *tert*-butyl ((4,6-diisopropyl-5-(3-(*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)ureido)pyridin-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (200 mg, 0,25 mmol) trong DCM (12 mL) được thêm $MeSO_3H$ (121 mg, 1,26 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (sílica, 10% metanol inDCM) để tạo ra *N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (90 mg, hiệu suất: 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 450,2 ($M+H^+$).

Bước 6 – (*S*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 84 và Ví dụ 85):



và



N'-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (105 mg, 0,23 mmol) được tinh sạch bằng cách sử dụng SFC đối xứng (Chiralpak IC (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 50/50; 70 mL/phút) tạo ra (*S*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp F, 5,43 phút, đỉnh 1, 19 mg, hiệu suất: 17%) và (*R*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-((metylamino)metyl)pyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương

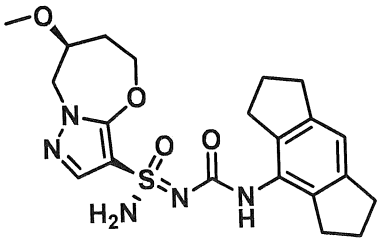
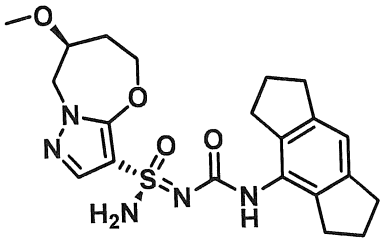
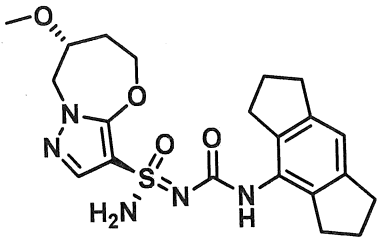
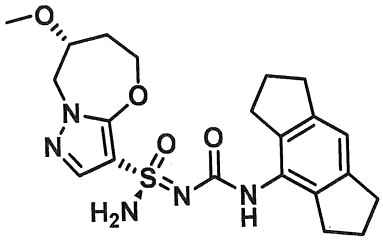
pháp F, 7,26 phút, đỉnh 2, 17,3 mg, hiệu suất: 15%) cả hai đều dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,10 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,22-3,15(m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 12H). MS: m/z 450,3 ($M+H^+$).

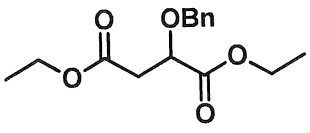
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,46-4,30 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 12H). MS: m/z 450,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 88, Ví dụ 89, Ví dụ 90 và Ví dụ 91

(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:




và


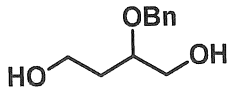
Bước 1 – Tổng hợp dietyl 2-(benzyloxy)succinat:



Hỗn hợp gồm dietyl malat (35 g, 184 mmol) và Ag_2O (85,3 g, 368,1 mmol) trong EtOAc (460 mL) được thêm từng giọt BnBr (31,5 g, 184,0 mmol) vào tại 0°C. Phản ứng

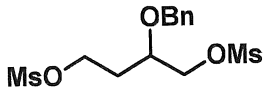
được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 12 giờ trong môi trường tối. Hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm Xelit ngắn. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra dietyl 2-(benzyloxy)succinat (50 g, hiệu suất: 97%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,39-7,28 (m, 5H), 4,83-4,49 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,29-4,09 (m, 4H), 2,88-2,71 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 6H).

Bước 2 – Tổng hợp 2-benzyloxybutan-1,4-diol:



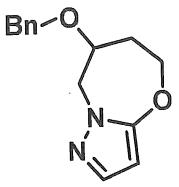
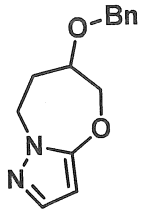
Hỗn hợp của $LiAlH_4$ (10,2 g, 267,6 mmol) trong THF (381 mL) được thêm dung dịch dietyl 2-(benzyloxy)succinat (30 g, 107,0 mmol) trong THF (96 mL) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và được dập tắt lần lượt với nước (12 mL), NaOH chứa nước 15% (12 mL) và cuối cùng là nước bổ sung (36 mL). Hỗn hợp được lọc và cô đặc để tạo ra 2-benzyloxybutan-1,4-diol (15 g, hiệu suất: 71%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,40-7,28 (m, 5H), 4,61 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,81-3,68 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H)

Bước 3 – Tổng hợp 2-(benzyloxy)butan-1,4-diyl dimetansulfonat:



Dung dịch 2-benzyloxybutan-1,4-diol (10 g, 50,9 mmol) và trietylamin (24 .mL, 173,1 mmol) trong DCM (108 mL) được thêm từng giọt MsCl (9,6 mL, 124,0 mmol) vào tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt với nước (80 mL). Lớp chứa nước được chiết với DCM (50 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc để tạo ra 2-(benzyloxy)butan-1,4-diyl dimetansulfonat (17,5 g, hiệu suất: 97%) dưới dạng dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,41-7,29 (m, 5H), 4,75-4,54 (m, 2H), 4,44-4,31 (m, 3H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H).

Bước 4 – Tổng hợp 7-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin và 6-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin:

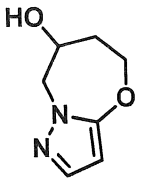



Dung dịch đã khuấy 1*H*-pyrazol-5-ol (55 g, 65,4 mmol) trong DMF (200 mL) được thêm K_2CO_3 (31,6 g, 229 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy tại 130°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch 2-(benzyloxy)butan-1,4-diyl dimetansulfonat (27,7 g, 78,5 mmol) trong DMF (50 mL) được thêm vào và hỗn hợp được cho phép khuấy tại 130°C trong thêm 16 giờ nữa. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (10% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin (5,7 g, hiệu suất: 36%) và 6-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin (720 mg, hiệu suất: 5%) cả hai đều dưới dạng dầu trong suốt.

7-Benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,37-7,29 (m, 6H), 5,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H).

6-Benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,41-7,29 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H).

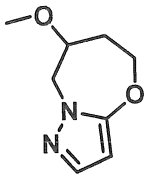
Bước 5 – Tổng hợp 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-7-ol:



Dung dịch đã khuấy 7-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin (3 g, 12,3 mmol) trong EtOH (30 mL) được thêm 10% paladi ẩm (1,5 g, 1,4 mmol) trên cacbon và hỗn hợp được khuấy tại 50°C dưới không khí chứa nhiều H_2 (45 psi). Sau 12 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, và được lọc qua tấm Xelit ngắn. Dịch lọc được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-7-ol (1,4 g, hiệu suất: 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z

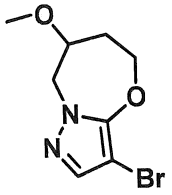
154,8 ($M+H^+$).

Bước 6 – Tổng hợp 7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin:



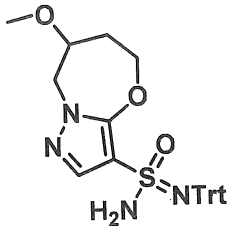
Dung dịch 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-ol (1,5 g, 9,7 mmol) trong MeCN (30 mL) được thêm MeI (1,8 mL, 28,9 mmol) vào và Ag_2O (4,5 g, 19,5 mmol) tại nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm Xelit ngắn. Tấm xelit được rửa với EtOH (2 mL x 3). Dịch lọc được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (40% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (1,25 g, hiệu suất: 76%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,30-7,26 (m, 1H), 5,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H).

Bước 7 – Tổng hợp 3-brom-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin:



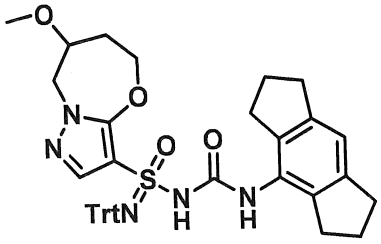
Thêm NBS (1,2 g, 6,7 mmol) vào dung dịch 7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin (1,13 g, 6,7 mmol) trong MeCN (24 mL). Dung dịch thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (silica, 30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-brom-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin (1,38 g, hiệu suất: 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,28 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H).

Bước 8 – Tổng hợp 7-metoxy-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (600 mg, 2,4 mmol) trong THF (20 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 1,2 mL, 3,0 mmol) vào tại -78°C. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (890 mg, 2,9 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 20 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *t*-BuOCl (0,3 mL, 2,9 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Sau 20 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-metoxy-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (200 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 511,1 ($M+H^+$).

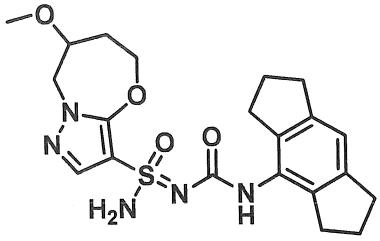
Bước 9 – Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch đã khuấy7-metoxy-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (657 mg, 1,3 mmol) trong THF (10 mL) được thêm MeONa (109 mg, 2,0 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 20 phút, dung dịch 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen (536 mg, 2,7 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica, 50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (605 mg, hiệu suất: 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 710,1 ($M+H^+$).

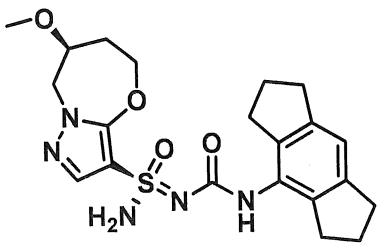
Bước 10 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-

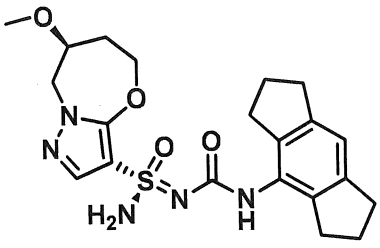
metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:

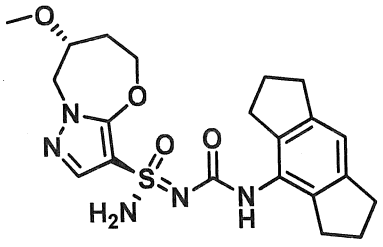


Dung dịch đã khuấy *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-*N*'-trityl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (605 mg, 0,9 mmol) trong DCM (46 mL) được thêm $MeSO_3H$ (0,06 mL, 0,9 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước (1 mL) được thêm vào và phản ứng được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ (rắn) đến pH = 8. Hỗn hợp được lọc và được rửa với MeOH (20 mL). Dịch lọc được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (silica, 5% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (191 mg, hiệu suất: 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 446,0 ($M+H^+$).

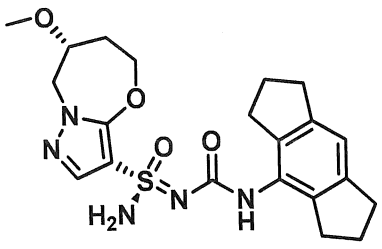
Bước 11 – (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit , (*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 88, Ví dụ 89, Ví dụ 90 và Ví dụ 91):







và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-

tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (212 mg, 0,48 mmol) được phân tách bằng cách sử dụng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um, siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 60/40; 80 mL/phút) để tạo ra đỉnh 3 (Phương pháp G, 4,71 phút, 331,5 mg, hiệu suất: 15%), đỉnh 4 ((Phương pháp G, 7,64 phút, 34,8 mg, hiệu suất: 16%) và 84 mg hỗn hợp gồm đỉnh 1 và đỉnh 2, được phân tách bằng cách sử dụng SFC đối xứng (Xenluloza-2 (250 mm * 30 mm, 10 um, siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 45/55; 80 mL/phút) để tạo ra đỉnh 1 (Phương pháp H, 3,68 phút, 35 mg, hiệu suất: 17%) và đỉnh 2 (Phương pháp H, 4,78 phút, 30,4 mg, hiệu suất: 14%) tất cả đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,19 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,70-3,67(m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 4H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 90

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,23 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 4H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 91

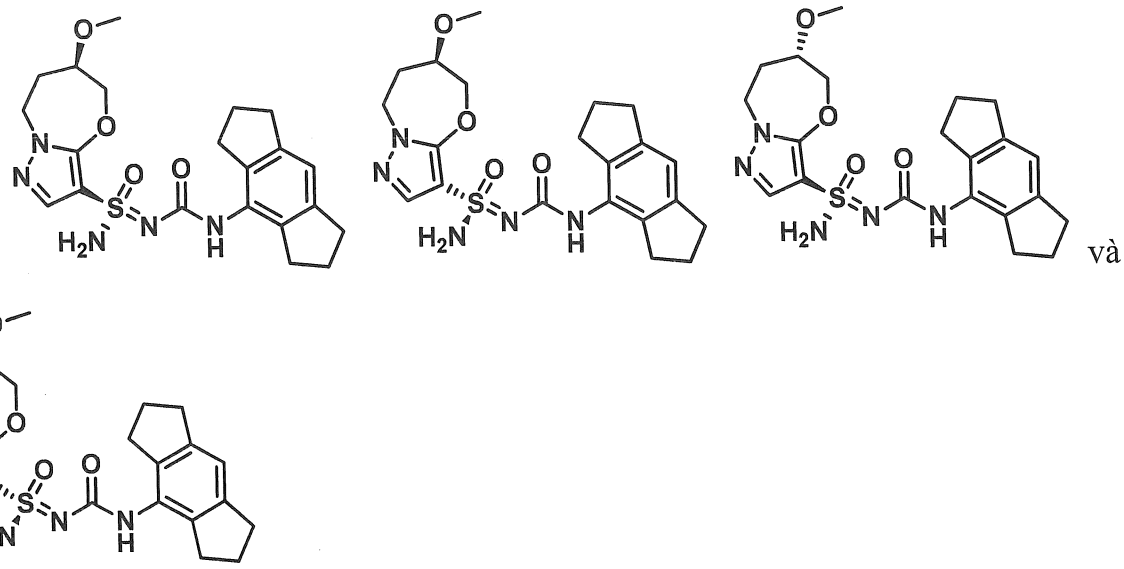
Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,22 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 4H), MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 88

Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,18 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67-2,61 (m, 4H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 4H), MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 89

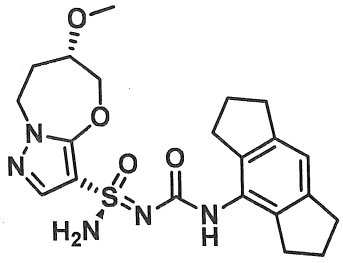
Ví dụ 86, Ví dụ 87, Ví dụ 92 và Ví dụ 93

(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-

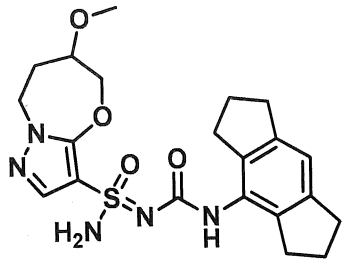
sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



và



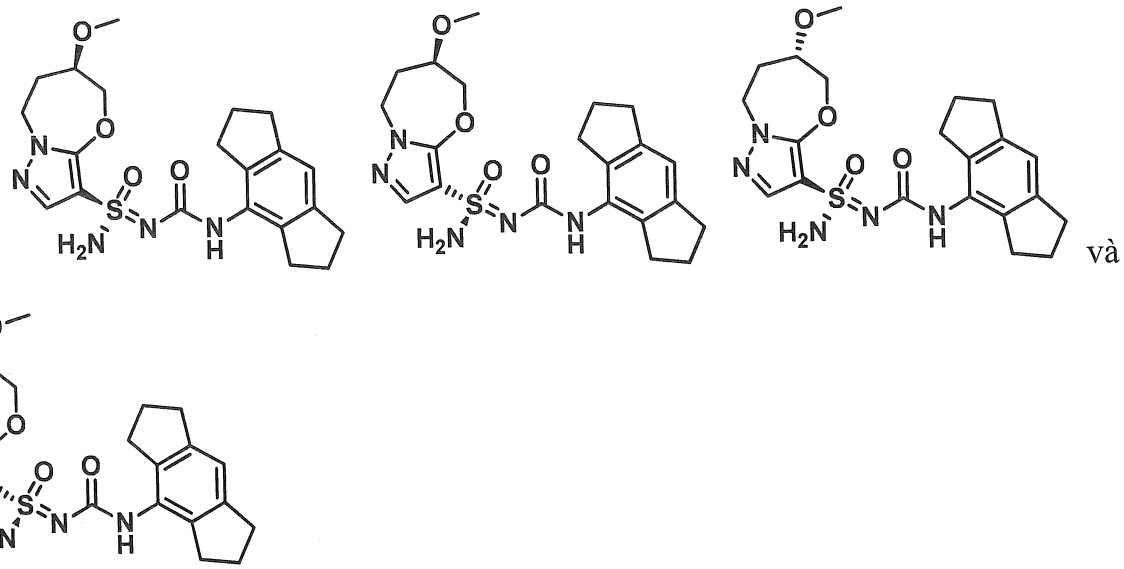
Bước 1~6 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



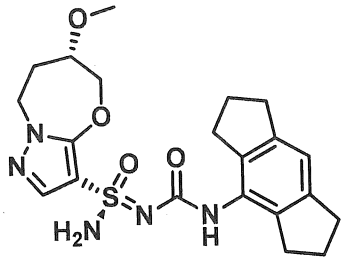
N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 86, Ví dụ 87, Ví dụ 92 và Ví dụ 93) bằng cách thay thế 7-(benzyloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin bằng 6-(benzyloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin trong Bước 5.

Bước 7 – (*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*S*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-

yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 86, Ví dụ 87, Ví dụ 92 và Ví dụ 93):



và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (103 mg, 0,23 mmol) được phân tách bằng using SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 50/50; 70 mL/phút) để tạo ra đỉnh 1 (Phương pháp I, 2,95 phút, 14,9 mg, hiệu suất: 14%), đỉnh 2 (Phương pháp I, 3,69 phút, 14 mg, hiệu suất: 13%), đỉnh 3 (Phương pháp I, 4,59 phút, 15,9 mg, hiệu suất: 14%) và đỉnh 4 (Phương pháp I, 8,46 phút, 18 mg, hiệu suất: 17%) all dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,22 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,71-2,66 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 6H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 86

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,14 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,92-1,84 (m, 6H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 87

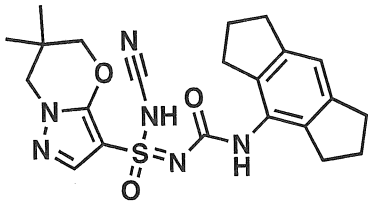
Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,92-1,80 (m, 6H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$). Hợp chất 92

Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,19 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 4H),, 2,69-2,60 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 6H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

Hợp chất 93

Ví dụ 94

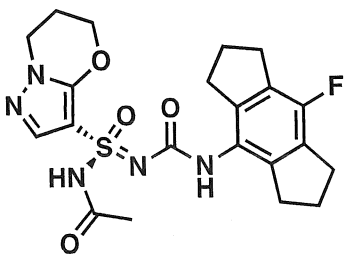
N-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



(*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *(R,6S)*-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 104), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit trong Bước 1 (hỗn hợp các đồng phân đối quang). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 8H), 1,90 (p, J = 7,3 Hz, 4H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). MS: m/z 455,2 ($M+H^+$).

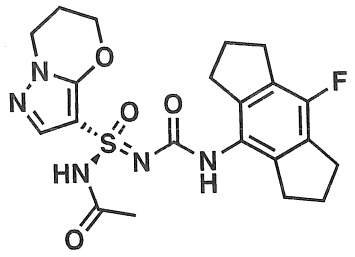
Ví dụ 95

(*S*)-*N*-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit:



Bước 1 – Tổng hợp (*S*)-*N*-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-

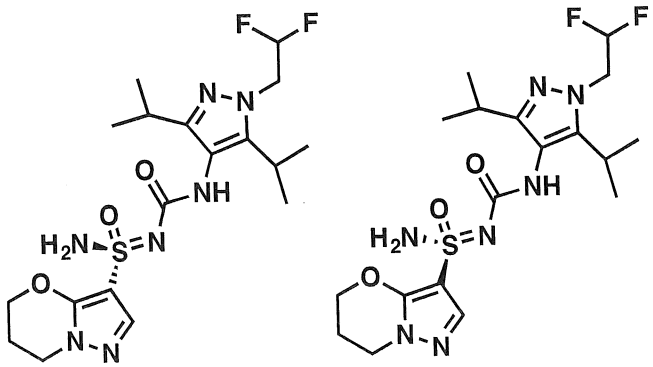
yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit (Ví dụ 95):



Axetyl clorua (2,1 mg, 1,9 µL, 26 µmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (*R*)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (10 mg, 24 µmol) trong pyridin (1,0 mL) tại 0°C. Sau 1 giờ, toluen (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Cặn thô được hòa tan trong MeOH (1 mL) và được tinh sạch bằng HPLC điều chế để tạo ra (*S*)-*N*-(*N*-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit (2,0 mg, hiệu suất: 18% - dưới dạng đồng phân lập thể chưa biết) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 462 ($M+H^+$).

Ví dụ 96 và Ví dụ 97

(*R*)-*N*'-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



(*R*)-*N*'-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều

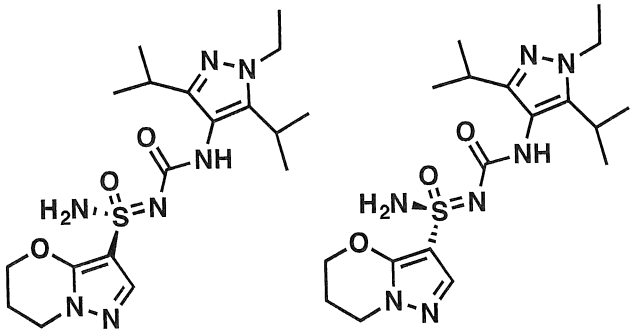
chế (*S*)-*N*'-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 98 và Ví dụ 99), bằng cách thay thế iodoetan bằng 1,1-diflo-2-iodoetan trong Bước 3. Sau HPLC điều chế và SFC điều chế không đối xứng (Bước 6), hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách đỉnh 1 (Phương pháp T, 0,49 phút) và đỉnh 2 (Phương pháp T, 0,78 phút).

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,52 – 5,98 (m, 1H), 4,56 – 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,96 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,17 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 1,27 – 0,96 (m, 12H). MS: m/z 460,2 ($M+H^+$).

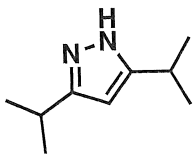
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 6,46 – 6,03 (m, 1H), 4,56 – 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,97 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,73 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 2H), 1,32 – 0,88 (m, 12H). MS: m/z 460,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 98 và Ví dụ 99

(*S*)-*N*'-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



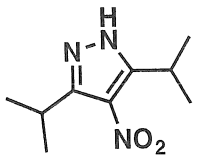
Bước 1: Tổng hợp 3,5-diisopropyl-1H-pyrazol:



Hydrazin (330 mg, 10 mmol) được thêm vào dung dịch 2,6-dimetylheptan-3,5-dion (1,6 g, 10 mmol) trong etanol (40 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được được cô đặc trong chân không để tạo ra 3,5-diisopropyl-1H-pyrazol (1,5 g, 10

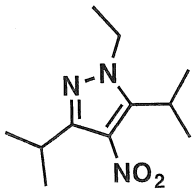
mmol, hiệu suất: 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 153,1 ($M+H^+$).

Bước 2: Tổng hợp 3,5-diisopropyl-4-nitro-1H-pyrazol:



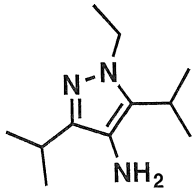
3,5-Diisopropyl-1H-pyrazol (1,5 g, 10,0 mmol) được hòa tan trong axit nitric đặc (3,2 mL) và axit sunfuric đặc (2,4 mL) và dung dịch được đun nóng tại 100°C. Sau 10 giờ, phản ứng được pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước (2x), nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 3,5-diisopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,6 g, 8,4 mmol, hiệu suất: 84%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 198,1 ($M+H^+$).

Bước 3: Tổng hợp 1-etyl-3,5-diisopropyl-4-nitro-1H-pyrazol:



Iodoetan (1,1 g, 6,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm 3,5-diisopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,2 g, 6,2 mmol) và K_2CO_3 (940 mg, 6,8 mmol) trong DMF (30 mL) và Phản ứng được đun nóng tại 50°C. Sau 4 giờ, phản ứng được pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước (3x), làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong chân không thu được 1-etyl-3,5-diisopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,5 g, 6,0 mmol, hiệu suất: 96%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 226,1 ($M+H^+$).

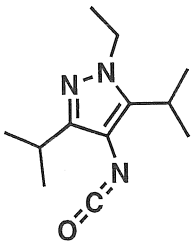
Bước 4: Tổng hợp 1-etyl-3,5-diisopropyl-1H-pyrazol-4-amin:



HCl đặc (1,5 mL) được thêm vào hỗn hợp gồm 1-etyl-3,5-diisopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (1,5 g, 6,0 mmol) và kẽm (1,2 g, 18,0 mmol) trong axit axetic (80 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, phản ứng được pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được cô đặc trong chân không. Cặn thô

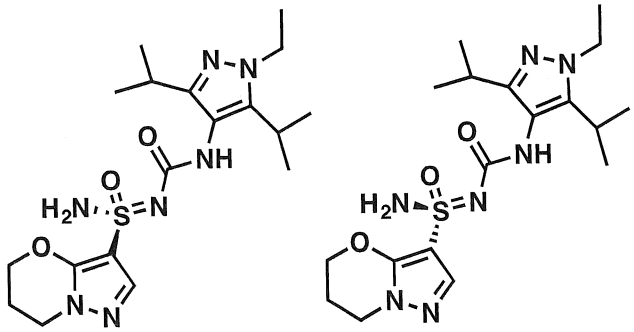
được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (silica, 1 – 10% MeOH trong DCM) để tạo ra 1-etyl-3,5-diisopropyl-1H-pyrazol-4-amin (1,1 g, 5,0 mmol, hiệu suất: 83%). MS: m/z 1961,2 ($M+H^+$).

Bước 5: Tổng hợp 1-etyl-4-izoxyanato-3,5-diisopropyl-1H-pyrazol:



Triphosgen (177 mg, 0,6 mmol) được thêm vào dung dịch 1-etyl-3,5-diisopropyl-1H-pyrazol-4-amin (361 mg, 1,7 mmol) và trietylamin (201 mg, 2,0 mmol) trong THF (8 mL) và hỗn hợp được đun nóng tại 80°C. Sau 1 giờ, phản ứng được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra 1-etyl-4-izoxyanato-3,5-diisopropyl-1H-pyrazol (375 mg, 1,7 mmol, hiệu suất 100%) được sử dụng ngay lập tức trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 222,1 ($M+H^+$).

Bước 6: Tổng hợp (*S*)-*N*'-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1-etyl-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 98 và Ví dụ 99):



NaH (60% trong dầu khoáng, 46 mg, 1,8 mmol) được thêm vào dung dịch *N*'-(*tert*-butyldimetylsilyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (397 mg, 0,9 mmol) và 1-etyl-4-izoxyanato-3,5-diisopropyl-1H-pyrazol (200 mg, 0,9 mmol) trong THF (3 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C. Nước (0,5 mL) được thêm vào và phản ứng được được cô đặc trong chân không. HCl (4M trong dioxan, 2 mL) được thêm vào cặn thô và phản ứng được cho khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn thô được cho bay hơi cùng lúc với dioxan (2x), sau đó tinh sạch bằng HPLC pha đảo

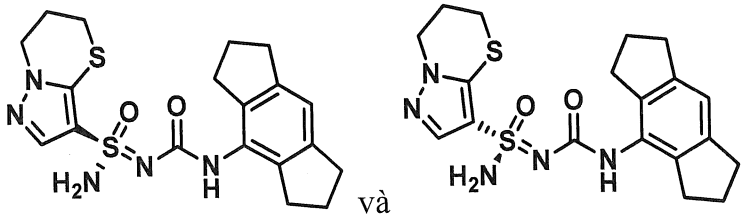
(0,1% NH_4OH:ACN) và SFC đối xứng (Chiralcel OX (150 x 21 mm, 5 um), metanol w/ 0,1% NH_4OH) để tạo ra đỉnh 1 ((Phương pháp V, 0,45 phút, 20 mg, hiệu suất: 5,2%) và đỉnh 2 (Phương pháp V, 0,67 phút, 20 mg, hiệu suất: 5,2%). Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,44 – 4,29 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (h, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,09 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 6H). MS: m/z 424,2 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,44 – 4,29 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (h, J = 7,1 Hz, 1H), 2,73 (h, J = 7,1 Hz, 1H), 2,17 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 5H), 1,08 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 6H). MS: m/z 424,2 ($M+H^+$).

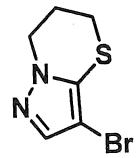
Ví dụ 100 và Ví dụ 101

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit:



và

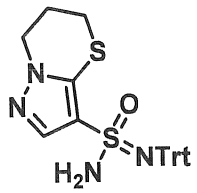
Bước 1 – Tổng hợp 3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin:



Dung dịch 6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazin (190 mg, 1,36 mmol) trong MeCN (6 mL) được thêm NBS (241 mg, 1,36 mmol) vào tại 0°C. Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0- 9% EtOAc trong PE) để tạo ra 3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin (260 mg, hiệu suất: 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,45 (s, 1H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12

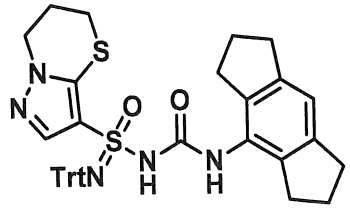
(t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H). MS: m/z 219,0 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin (260 mg, 1,19 mmol) trong THF (5 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,5 mL, 1,31 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều N_2 . Sau 30 phút, dung dịch TrtNSO (400 mg, 1,31 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 30 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,15 mL, 1,31 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0 °C. Sau 30 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ nữa. Phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-80% EtOAc trong PE) để tạo ra *N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (300 mg, hiệu suất: 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,40 (m, 7H), 7,20-7,11 (m, 6H), 7,10-7,05 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 4,11-3,95 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H).

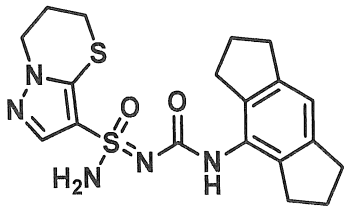
Bước 3 – Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch đã khuấy *N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (200 mg, 0,43 mmol) trong THF (6 mL) được thêm MeONa (26 mg, 0,48 mmol) vào tại 0°C. Sau 15 phút, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (104 mg, 0,52 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt với MeOH (1 mL), được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*-

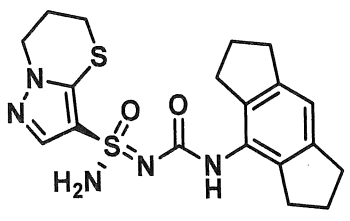
((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (220 mg, hiệu suất: 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit:

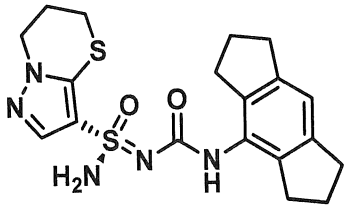


Dung dịch *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (220 mg, 0,33 mmol) trong DCM (12 mL) được thêm $MeSO_3H$ (6 giọt) vào tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, phản ứng được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-1% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (80 mg, hiệu suất: 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 418,2 ($M+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 100 và Ví dụ 101):



và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (80 mg, 0,19 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AS (250 mm*30 mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 65/35; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (đỉnh 1, 25 mg, 70% độ tinh sạch) dưới dạng chất rắn màu trắng và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-

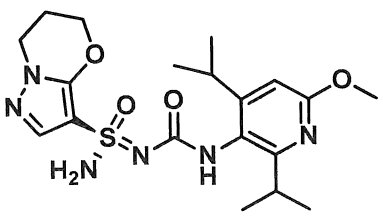
hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 4,21 phút, đỉnh 2, 17,2 mg, hiệu suất: 22%). Đỉnh 1 còn được tinh sạch bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 40/40; 80 mL/phút) để tạo ra (S)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,97 phút, đỉnh 1, 14,4 mg, hiệu suất: 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,65 (m, 4H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 4H). MS: m/z 418,0 ($M+H^+$).

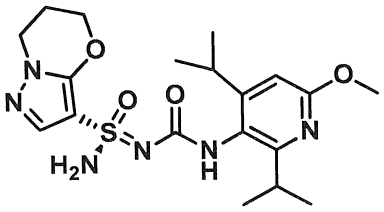
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 4H). MS: m/z 418,0 ($M+H^+$).

Ví dụ 102 và Ví dụ 103

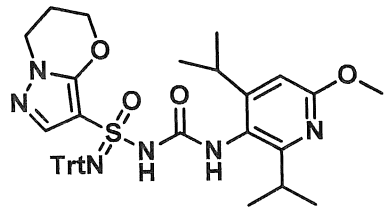
(*S*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và



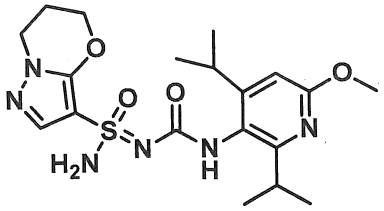
Bước 1 – Tổng hợp *N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch *N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (200 mg, 0,45 mmol) trong THF (12 mL) được thêm MeONa (37 mg, 0,67 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 20 phút, dung dịch 3-

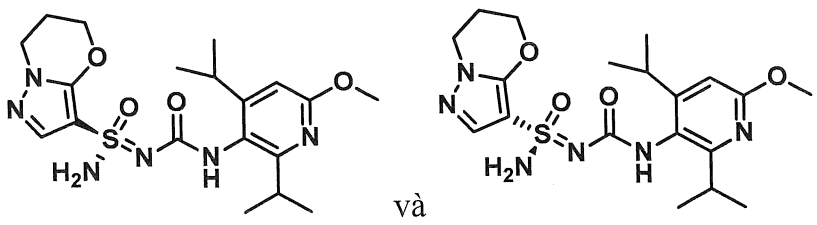
izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin (159 mg, 0,68 mmol) trong THF (8 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt với MeOH (5 mL), lọc và cô đặc đến khô. Cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (EtOAc) để tạo ra *N*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (99 mg, hiệu suất: 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 679,3 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch đã khuấy *N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-*N*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (99 mg, 0,15 mmol) trong DCM (8 mL) được thêm $MeSO_3H$ (0,01 mL, 0,15 mmol) vào tại 0 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và DCM loãng (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (5% MeOH trong diclometan) để tạo ra *N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (60 mg, hiệu suất: 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 437,1 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp (*S*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 102 và Ví dụ 103):



và

N'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (60 mg, 0,14 mmol) được phân tách bằng

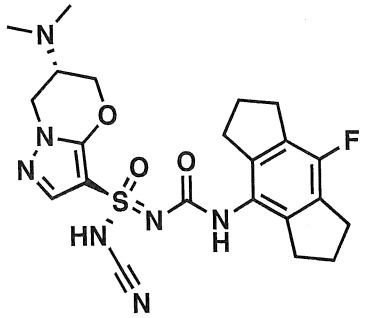
SFC đối xứng (Chiralpak OJ (250 mm * 30 mm, 5 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 40/60; 60 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp J, 2,57 phút, đỉnh 1, 9 mg, hiệu suất: 15%) và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp J, 2,74 phút, đỉnh 2, 15,7 mg, hiệu suất: 26%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,00 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,04-2,97(m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 12H). MS: m/z 437,1 ($M+H^+$).

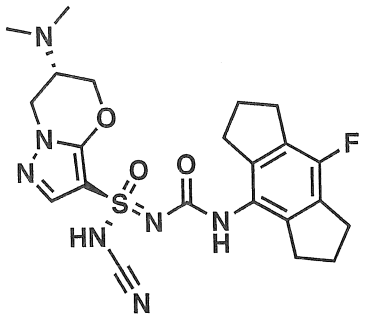
Đỉnh 2 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,00 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,42-4,33 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 12H). MS: m/z 437,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 104:

(*R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac:



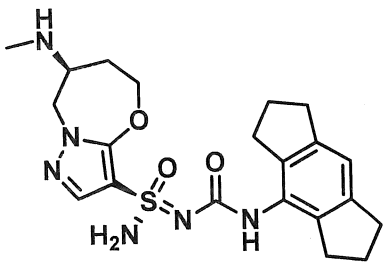
Bước 1 – Tổng hợp (*R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac (Ví dụ 104):

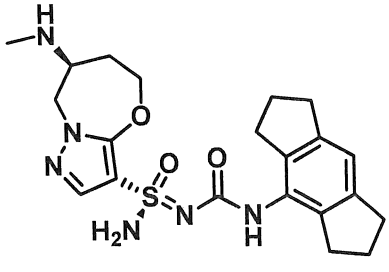


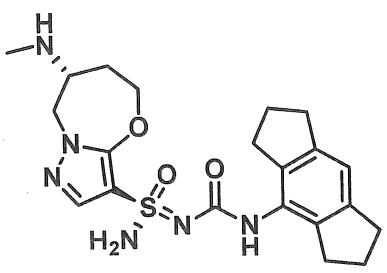
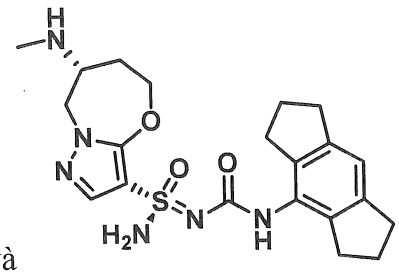
Xyanogen bromit (1 M trong diclometan, 30 µL, 30 µmol) được thêm vào dung dịch (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (10 mg, 0,02 mmol) trong DMF (0,5 mL) tại nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, natri bicarbonat chứa nước bão hòa (50 mL) được thêm vào và dung dịch thu được được tinh sạch trực tiếp bằng HPLC pha đảo (5 – 50% ACN trong 0,1% NH_4OH (chứa nước)) để tạo ra (*R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac (4,5 mg, hiệu suất: 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,87 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,72 – 4,08 (m, 4H), 2,74 (ddd, *J* = 30,2, 15,2, 7,9 Hz, 8H), 2,10 – 1,84 (m, 4H). MS: m/z 488,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 105, Ví dụ 106, Ví dụ 109 và Ví dụ 110

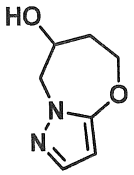
(*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:





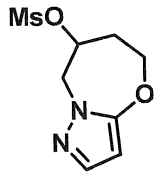

và


Bước 1 – Tổng hợp 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-ol:



Dung dịch 7-(benzyloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin (7,2 g, 29,47 mmol) trong EtOH (72 mL) được thêm 10% Pd (3,6 g, 3,38 mmol) trên cacbon. Hỗn hợp được khuấy tại 50°C dưới không khí chứa nhiều hydro (45 psi) trong 96 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-ol (4,11 g, hiệu suất: 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 4H), 2,25-2,07 (m, 2H). MS: m/z 154,8 ($M+H^+$).

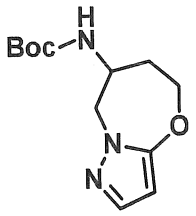
Bước 2 – Tổng hợp 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-7-yl metansulfonat:



Dung dịch 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-ol (3,81 g, 24,71 mmol) trong pyridin (38 mL) được thêm MsCl (3,94 g, 34,4 mmol) vào tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 4 giờ, phản ứng được được cô đặc và nước (50 mL) được thêm vào. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc để tạo ra 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl metansulfonat (5,7 g, hiệu suất: 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không

cần tinh sạch thêm. MS: m/z 232,9 ($M+H^+$).

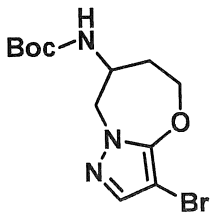
Bước 3 – Tổng hợp *tert*-butyl (5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat:



Hỗn hợp gồm 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl metansulfonat (2,36 g, 10,16 mmol) và NaN_3 (1,88 g, 28,89 mmol) trong DMF (25 mL) được khuấy tại 120°C dưới không khí chứa nhiều nitơ trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: m/z 179,9 ($M+H^+$).

Hỗn hợp phản ứng được thêm 10% Pd (1,39 g, 13,04 mmol) trên cacbon, Boc_2O (3,33 g, 15,24 mmol) và MeOH (25 mL) vào tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho khuấy dưới không khí chứa nhiều hydro (50 psi) trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc. Nước (10 mL) được thêm vào cặn thô. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (100 mL x2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (0-50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl (5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat (2,45 g, hiệu suất: 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 197,9 ($M-56+H^+$).

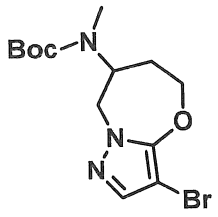
Bước 4 – Tổng hợp *tert*-butyl (3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat:



Dung dịch *tert*-butyl (5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat (2,45 g, 9,67 mmol) trong MeCN (50 mL) được thêm NBS (2,07 g, 11,61 mmol) vào tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (0-50% EtOAc trong

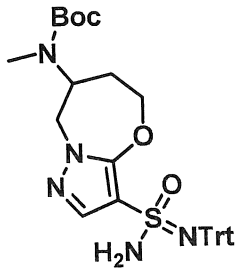
ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl (3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat (2,78 g, hiệu suất: 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 276,8 ($M-56+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp *tert*-butyl (3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat:



Dung dịch *tert*-butyl (3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat (2,78 g, 8,35 mmol) trong DMF (25 mL) được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 0,67 g, 16,71 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, MeI (2,6 mL, 41,77 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp thu được làm ấm đến đến nhiệt độ phòng và được cho phép khuấy trong thêm 16 giờ nữa. Phản ứng được đổ vào nước (100 mL). Lớp chứa nước được chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL x 3), làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc đến khô. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (0-33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl (3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat (2,25 g, hiệu suất: 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 289,8 ($M+H^+$).

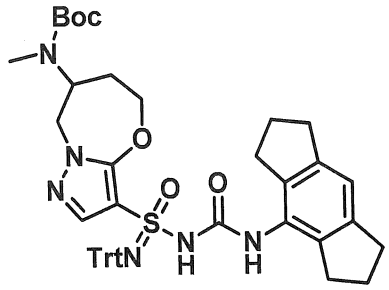
Bước 6 – Tổng hợp *tert*-butyl metyl(3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat:



Dung dịch *tert*-butyl (3-brom-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat (740 mg, 2,14 mmol) trong THF (10 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 1,06 mL, 2,64 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (783 mg, 2,56 mmol) trong THF (1,84 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 20 phút sau đó nó được

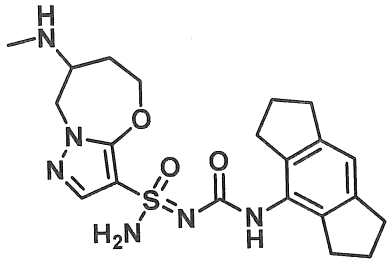
đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,29 mL, 2,57 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Sau 20 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (0-70% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl metyl(3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat (430 mg, hiệu suất: 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 610,1 ($M+Na^+$).

Bước 7 – Tổng hợp *tert*-butyl (3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamimidoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat:



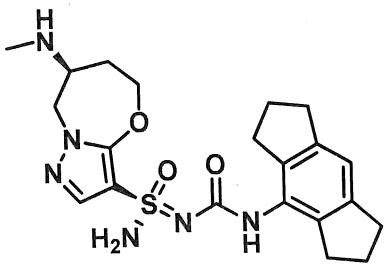
Dung dịch *tert*-butyl metyl(3-(*N*'-tritylsulfamimidoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)carbamat (330 mg, 0,56 mmol) trong DMF (3 mL) và THF (15 mL) được thêm MeONa (46 mg, 0,84 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 20 phút, dung dịch 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (224 mg, 1,12 mmol) trong THF (9 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl (3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-tritylsulfamimidoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat (316 mg, hiệu suất: 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 809,3 ($M+Na^+$).

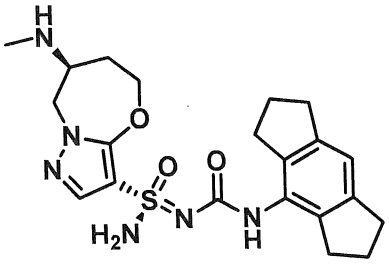
Bước 8 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:

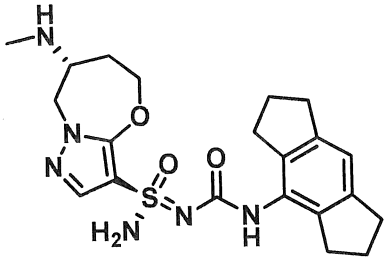


Dung dịch *tert*-butyl (3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N'*-tritylsulfamimidoyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat (320 mg, 0,41 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm $MeSO_3H$ (16 giọt) vào tại 0°C. hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được tinh sạch bằng TLC điều chế (10% MeOH trong DCM) để tạo ra *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (117 mg, hiệu suất: 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 445,1 ($M+H^+$).

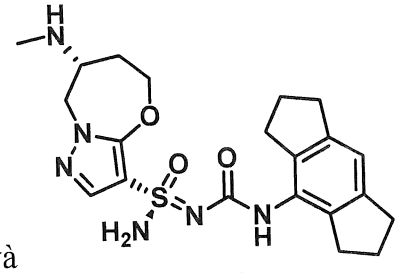
Bước 9 – Tổng hợp (*S*,7*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*S*,7*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*,7*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 105, Ví dụ 106, Ví dụ 109, và Ví dụ 110):







và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (154 mg, 0,35 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 30mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2 / 0,1% EtOH + NH_4OH = 55/45; 80 mL/phút) để tạo ra (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 2,96 phút, đỉnh 1, 22,4 mg, hiệu suất: 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng, (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 4,76 phút, đỉnh 4, 15,9 mg, hiệu suất: 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng và (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Hỗn hợp gồm đỉnh 2 và 3, 76 mg, hiệu suất: 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (hỗn hợp của đỉnh 2 và 3, 76 mg, 0,17 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak OD (250 mm * 30 mm, 5 um); siêu tới hạn CO_2 / 0,1% MeOH + NH_4OH = 70/30; 50 mL/phút) để tạo ra (*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp K, 4,75 phút, đỉnh 2, 15,6 mg, hiệu suất: 21%) và (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp K, 4,91 phút, đỉnh 3, 11 mg, hiệu suất: 14%) cả hai đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,38-4,02 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 -2,09 (m, 1H), 2,02-1,75 (m, 6H). MS: m/z 445,1 ($M+H^+$). Hợp chất 105

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,43-4,05 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 6H). MS: m/z 445,1 ($M+H^+$). Hợp chất 109

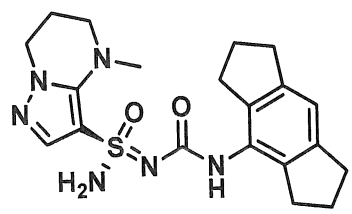
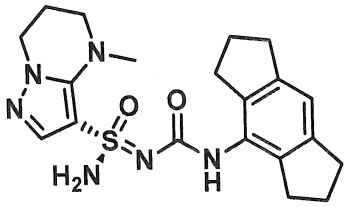
Đỉnh 3: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,22 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s,

2H), 6,86 (s, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,26-4,04 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,13-1,87 (m, 6H). MS: m/z 445,1 ($M+H^+$). **Hợp chất 110**

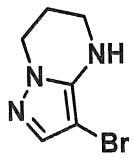
Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,30-4,03 (m, 4H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,99-1,72 (m, 6H). MS: m/z 445,1 ($M+H^+$). Hợp chất 106

Ví dụ 107 và Ví dụ 108

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit:

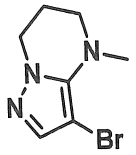

và


Bước 1 – Tổng hợp 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin:



Dung dịch đã khuấy *tert*-butyl 3-brom-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(5*H*)-carboxylat (3,0 g, 9,93 mmol) trong DCM (33 mL) được thêm TFA (6,6 mL, 88,56 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm vào cặn thô. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (50 mL), nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để tạo ra 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (1,67 g, hiệu suất: 83%) dưới dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,24 (s, 1H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H).

Bước 2 – Tổng hợp 3-brom-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin:



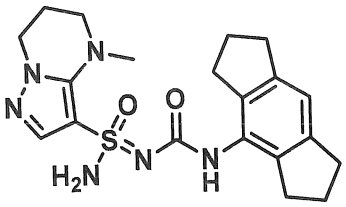
Dung dịch NaH (60% trong dầu khoáng, 554 mg, 13,86 mmol) trong DMF (21 mL) được thêm 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (1,4 g, 6,93 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 30 phút, MeI (0,86 mL, 13,86 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, NH_4Cl (50ml) chứa nước bão hòa và EtOAc (100 ml) được thêm vào. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (100 mL), nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô đặc để tạo ra 3-brom-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (1,3 g, hiệu suất: 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,22 (s, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,15-3,10 (m, 5H), 2,19-2,09 (m, 2H).

Bước 3 – Tổng hợp 4-metyl-*N'*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit:



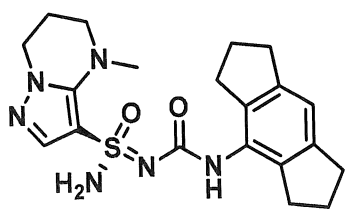
Dung dịch 3-brom-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (1,1 g, 5,09 mmol) trong THF (24 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 2,5 mL, 6,29 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (1,86 g, 6,11 mmol) trong THF (4 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 20 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,7 mL, 6,19) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Sau 20 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 4-metyl-*N'*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (480 mg, hiệu suất: 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,46-7,41 (m, 6H), 7,16-7,10 (m, 6H), 7,07-7,02 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H).

Bước 4~5 – Tổng hợp *N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit:

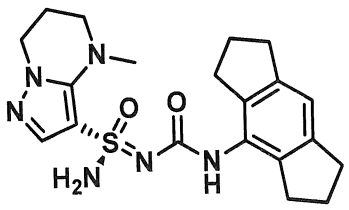


N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 100 và Ví dụ 101) bằng cách thay thế *N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit bằng 4-metyl-*N'*-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit trong Bước 3.

Bước 6 – Tổng hợp (*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 107 và Ví dụ 108):



và



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (100 mg, 0,24 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AS (250 mm * 50 mm,10 um), siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 70/30; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,20 phút, đỉnh 1, 27,2 mg, hiệu suất: 27%) và (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,37 phút, đỉnh 2, 30,4 mg, hiệu suất: 30%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy

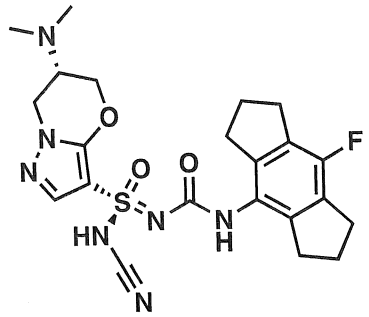
ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,23 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27-3,21 (m, 5H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 4H). MS: m/z 415,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,23 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27-3,20 (m, 5H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 4H). MS: m/z 415,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 111

(*S*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac:

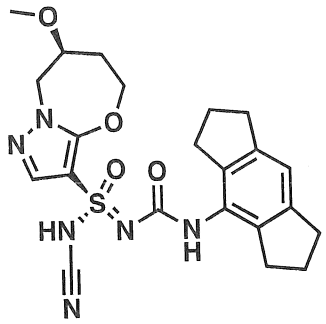


(*S*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, amoniac được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 104), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*R*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit trong Bước 1 (chỉ một đồng phân lập thể duy nhất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,72 – 4,08 (m, 4H), 2,74 (ddd, J = 30,2, 15,2, 7,9 Hz, 8H), 2,10 – 1,84 (m, 4H). MS: m/z 488,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 112

(*R*,7*S*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-

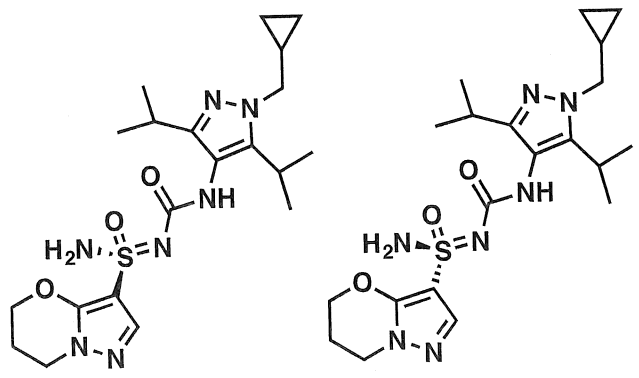
metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac:



(*R*,7*S*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 104), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit trong Bước 1. Chỉ một đồng phân lập thể duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,43 (ddd, *J* = 14,5, 5,5, 1,4 Hz, 1H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 4,01 (ddd, *J* = 12,4, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,86 – 2,59 (m, 8H), 2,16 (m, 2H), 1,91 (p, *J* = 7,5 Hz, 4H). MS: m/z 471,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 113 và Ví dụ 114

(*S*)-*N*'-((1-(xyclopropylmetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1-(xyclopropylmetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



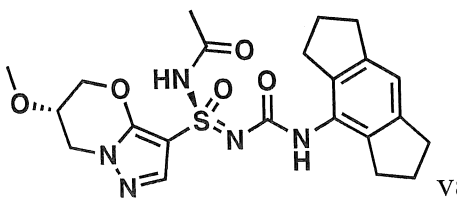
(*S*)-*N*'-((1-(xyclopropylmetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1-(xyclopropylmetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*)-*N*'-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1-(2,2-difloetyl)-3,5-diisopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 96 và Ví dụ 97), bằng cách thay thế iodoetan bằng (brommetyl)xyclopropane trong Bước 3. Sau HPLC điều chế và SFC điều chế (Bước 6), hai chất đồng phân của hóa học lập thể thuần túy chưa biết được tách đỉnh 1 (Phương pháp T, 1,02 phút) và đỉnh 2 (Phương pháp T, 1,74 phút).

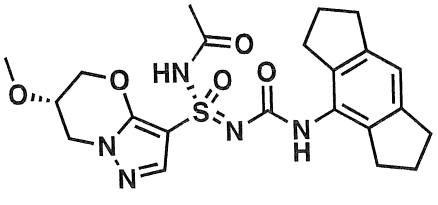
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,50 – 4,21 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,82 – 2,64 (m, 2H), 2,28 – 2,08 (m, 2H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,09 (dt, J = 6,9, 3,1 Hz, 7H), 0,56 – 0,38 (m, 2H), 0,38 – 0,22 (m, 2H). MS: m/z 450,3 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,45 – 4,29 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,80 – 2,63 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,18 (m, 6H), 1,16 – 0,99 (m, 7H), 0,54 – 0,38 (m, 2H), 0,30 (dt, J = 4,9, 2,9 Hz, 2H). MS: m/z 450,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 115 và Ví dụ 116

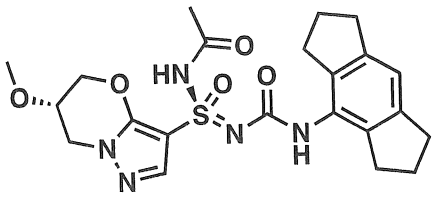
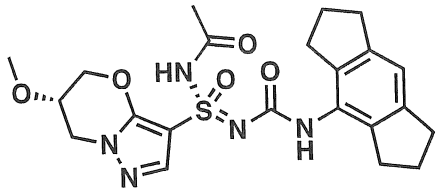
N-((*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit và *N*-((*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit:



và


Bước 1 – Tổng hợp *N*-((*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit và *N*-((*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-

sulfonimidoyl)axetamit (Ví dụ 115 và Ví dụ 116):


và


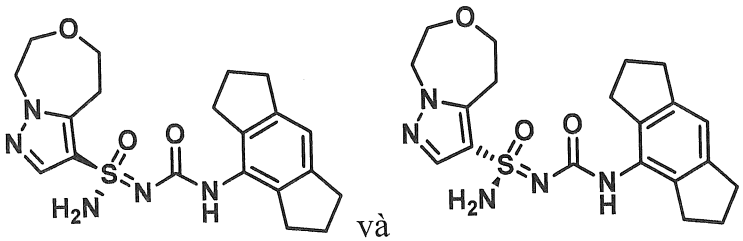
Dung dịch (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (180 mg, 0,4171 mmol) trong diclometan (8 mL) được thêm trietylamin (1,16 mL, 8,343 mmol) và anhydrit axetic (0,39 mL, 4,171 mmol) vào tại 0°C. Sau khi thêm, phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 1,5 giờ, trimetylamin bổ sung (1,16 mL, 8,343 mmol) và anhydrit axetic (0,39 mL, 4,171 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được đưa trực tiếp đến sắc ký cột nhanh (silica, 100% diclometan sau đó là Gradien của DCM/MeOH/H_2O/NH_4OH (90/10/0,6/0,6)) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Vật liệu còn được tinh sạch bằng SFC không đối xứng (2,1 x 25,0 cm (S,S) Whelk0-1 từ cột Regis Technologies (Morton Grove, IL) và phương pháp đẳng dòng bao gồm CO_2 và 45% etanol bằng 0,25% amoni hydroxit tại 100 bar và 25°C) để tạo ra *N*-((*R*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit (đỉnh 1, Phương pháp W, 1,3 phút, 32 mg, hiệu suất: 16%) và *N*-((*S*,6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-metoxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidoyl)axetamit (đỉnh 2, Phương pháp W, 2,2 phút, 13 mg, hiệu suất: 7%). Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,54 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,35 (d, J = 1,4 Hz, 4H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,99 – 1,89 (m, 4H), 1,86 (d, J = 2,9 Hz, 3H). MS: m/z 474,2 ($M+H^+$). Hợp chất 116

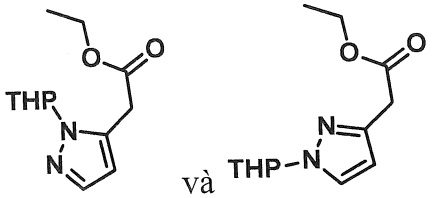
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 – 7,51 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,61 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,69 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 2,03 – 1,88 (m, 7H). MS: m/z 474,2 ($M+H^+$). Hợp chất 115

Ví dụ 117 và Ví dụ 118

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:

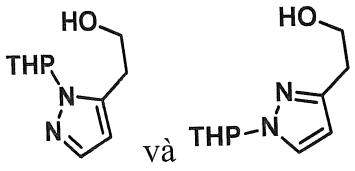

và

Bước 1 – Tổng hợp etyl 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)axetat và etyl 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)axetat:


và

Dung dịch etyl 2-(1*H*-pyrazol-5-yl)axetat (10,0 g, 64,86 mmol) trong DCM (300 mL) được thêm 3,4-dihydro-2H-pyran (11 g, 129,73 mmol) và TsOH (3,21 g, 16,86 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra Hỗn hợp gồm etyl 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)axetat và etyl 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)axetat (12 g, hiệu suất: 77,6%) dưới dạng dầu trong suốt. MS: m/z 239,2 ($M+H^+$).

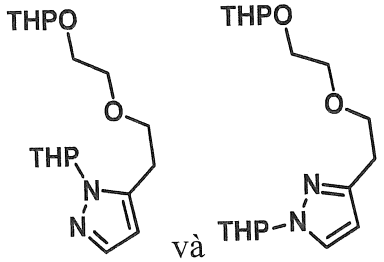
Bước 2 – Tổng hợp 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)etanol và 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)etanol:


và

Thêm vào huyền phù của $LiAlH_4$ (5,2 g, 151,08 mmol) trong THF (100 mL) từng giọt dung dịch etyl 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)axetat và etyl 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)axetat (12 g, 50,36 mmol) trong THF (100 mL) tại 0°C. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng.

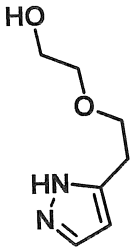
Sau 3 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và Na_2SO_4 chứa nước bão hòa được thêm vào từ từ để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được làm khô trên Na_2SO_4. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo ra hỗn hợp gồm 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)etanol và 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)etanol (7 g thô) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 197,0 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etoxy)etyl)-1*H*-pyrazol và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etoxy)etyl)-1*H*-pyrazol:



Dung dịch 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)etanol và 2-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)etanol (7 g, 35,67 mmol) trong DMF (150 mL) được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 2,1 g, 53,5 mmol) vào tại 0°C. Sau 30 phút, 2-(2-brometoxy)tetrahydropyran (22,3 g, 107,01 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 32 giờ, phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (50 mL). Lớp chứa nước được chiết với DCM (3 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc đến khô. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hỗn hợp gồm 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etoxy)etyl)-1*H*-pyrazol và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etoxy)etyl)-1*H*-pyrazol (4,8 g, hiệu suất: 41%) dưới dạng dầu trong suốt. MS: m/z 325,1($M+H^+$).

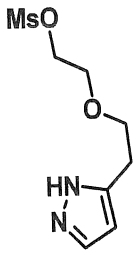
Bước 4 – Tổng hợp 2-(2-(1*H*-pyrazol-5-yl)etoxy)etanol:



Dung dịch 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-

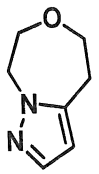
yl)oxy)etoxy)etyl)-1*H*-pyrazol và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etoxy)etyl)-1*H*-pyrazol (4,8 g, 7,4 mmol) trong EtOH (80 mL) được thêm HCl đặc (7,0 mL, 84 mmol) vào tại 0°C. Sau khi thêm, phản ứng được làm ấm đến 30°C. Sau 16 giờ, phản ứng được cô đặc đến khô. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa được thêm vào cặn thô để điều chỉnh pH dung dịch đến pH = 8. Hỗn hợp thu được được chiết với DCM (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc đến khô. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (MeOH/ DCM= 1 : 10) để tạo ra 2-(2-(1*H*-pyrazol-5-yl)etoxy)etanol (2 g, hiệu suất: 86%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,45 (s, 1H), 7,50 - 7,20 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H).

Bước 5 – Tổng hợp 2-(2-(1*H*-pyrazol-5-yl)etoxy)etyl metansulfonat:



Dung dịch đã khuấy2-(2-(1*H*-pyrazol-5-yl)etoxy)etanol (2,0 g, 12,81 mmol) và trietylamin (5,3 mL, 38,42 mmol) trong DCM (60 mL) được thêm MsCl (1,0 mL, 12,81 mmol) vào tại 0°C. Sau 1 giờ, nước (2 mL) được thêm vào. Lớp chứa nước được chiết với DCM (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc đến khô. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra 2-(2-(1*H*-pyrazol-5-yl)etoxy)etyl metansulfonat (1,1 g, hiệu suất: 26%) dưới dạng dầu trong suốt. MS: m/z 234,9 ($M+H^+$).

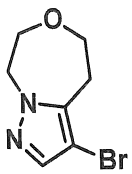
Bước 6 – Tổng hợp 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin:



Dung dịch 2-(2-(1*H*-pyrazol-5-yl)etoxy)etyl metansulfonat (1,1 g, 4,7 mmol) trong DMF (18 mL) được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 226 mg, 5,63 mmol) vào tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 12 giờ, phản ứng được

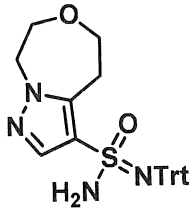
làm lạnh xuống 0°C và NH_4Cl chứa nước bão hòa (3 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin (480 mg, hiệu suất: 70%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 1,6Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H).

Bước 7 – Tổng hợp 3-brom-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin:



Dung dịch 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin (480 mg, 3,47 mmol) trong MeCN (15 mL) được thêm NBS (618 mg, 3,47 mmol) vào tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-brom-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin (420 mg, hiệu suất: 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,35 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,0Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 4H), 2,99 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

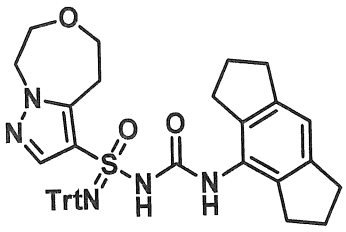
Bước 8 – Tổng hợp *N'*-trityl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin (200 mg, 0,92 mmol) trong THF (4 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,41 mL, 1,01 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (310 mg, 1,01 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 30 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,11 mL, 0,99 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Sau 30 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn

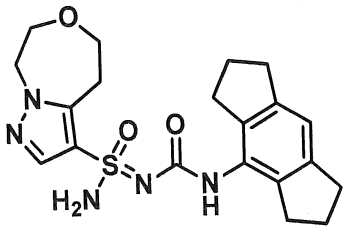
hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-80% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *N*'-trityl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (200 mg, hiệu suất: 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,42-7,30 (m, 6H), 7,18-7,12 (m, 6H), 7,10-7,07 (m, 4H), 6,5 (s, 2H), 4,25-4,19(m, 2H), 3,71-3,59 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 2H).

Bước 9 – Tổng hợp *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch đã khuấy *N*'-trityl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (100 mg, 0,22 mmol) trong THF (5 mL) được thêm MeONa (24 mg, 0,44 mmol) vào tại 0°C. Sau 15 phút, 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (52 mg, 0,26 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, MeOH (1 mL) được thêm vào và phản ứng được được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (100 mg, hiệu suất: 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

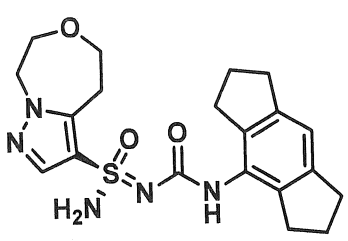
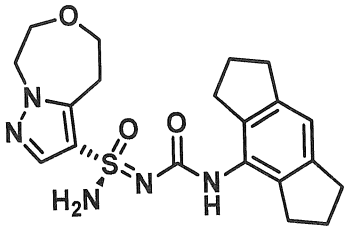
Bước 10 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-*N*'-trityl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (200 mg, 0,3 mmol) trong DCM (10 mL) được thêm $MeSO_3H$ (6 giọt) vào tại 0°C. Sau khi thêm, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Phản ứng được cô đặc đến khô và cặn thô được

tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-2% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (100 mg, hiệu suất: 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Bước 11 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 117 và Ví dụ 118):


và


N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (100 mg, 0,24 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 50 mm,10 um); siêu tới hạn CO_2/EtOH + 0,1% NH_4OH = 45/55; 80 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp E, 2,30 phút, đỉnh 1, 12,9 mg, hiệu suất: 12%) dưới dạng màu trắng và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp E, 2,92 phút, đỉnh 2, 11,8 mg, hiệu suất: 11%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

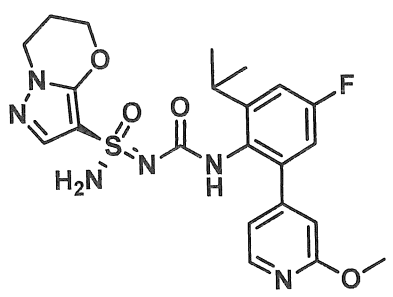
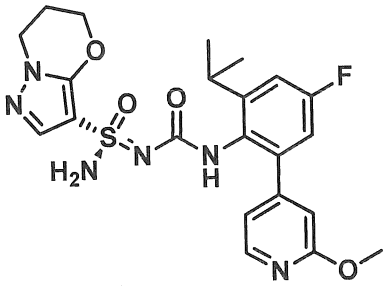
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 4H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,80-3,64 (m, 4H), 3,29-3,28 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,99-1,86 (m, 4H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

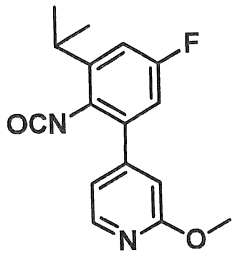
Ví dụ 119 và Ví dụ 120

(*S*)-*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-

dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

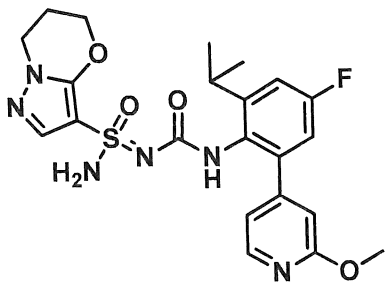

và


Bước 1 – Tổng hợp 4-(5-flo-2-izoxyanato-3-isopropylphenyl)-2-metoxypyridin:



Dung dịch 4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl) anilin (được tổng hợp như đã được báo cáo trong WO2019008025, 240 mg, 0,92 mmol) và trietylamin (0,35 mL, 2,49 mmol) trong THF (12 mL) được thêm triphosgen (109 mg, 0,37 mmol) vào tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp được đun nóng 70°C. Sau 1 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được lọc qua tâm silica gel. Tấm silica gel được rửa với THF (5 mL x 3). Dịch lọc, chứa 4-(5-flo-2-izoxyanato-3-isopropylphenyl)-2-metoxypyridin, được sử dụng trực tiếp làm dung dịch THF trong bước tiếp theo.

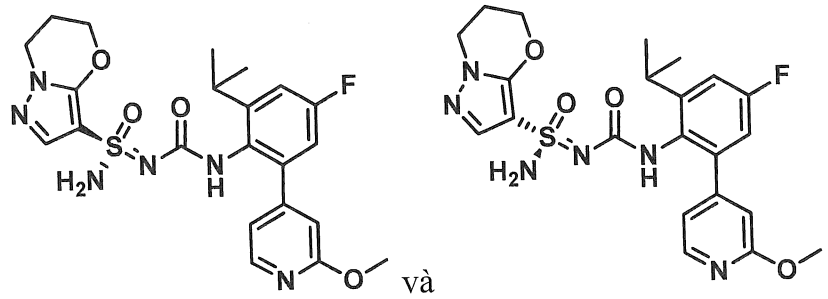
Bước 2 – Tổng hợp *N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



N'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-

yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 102 và Ví dụ 103), bằng cách thay thế 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin bằng 4-(5-flo-2-izoxyanato-3-isopropylphenyl)-2-metoxypyridin trong Bước 1.

Bước 3 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 119 và Ví dụ 120):



và

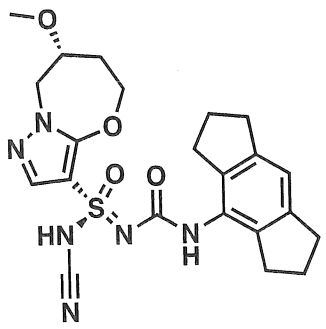
N'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (107 mg, 0,22 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak IC (250 mm * 30 mm, 10 um), CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 40/60; 80 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp L, 3,63 phút, đỉnh 1, 32 mg, hiệu suất: 29%) và (*R*)-*N*'-((4-flo-2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp L, 6,88 phút, đỉnh 2, 38 mg, hiệu suất: 34%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18-8,10 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 6H). MS: m/z 489,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16-8,08 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 6H). MS: m/z 489,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 121

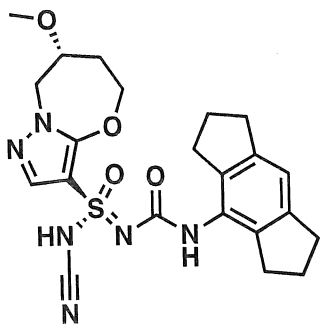
(*S*,7*R*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac:



(*S*,7*R*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *(R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 104), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit trong Bước 1 (chỉ một đồng phân lập thể duy nhất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,44 (ddd, *J* = 14,5, 5,5, 1,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 4,02 (ddd, *J* = 12,4, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 3,65 (q, *J* = 4,3, 3,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,87 – 2,61 (m, 8H), 2,15 (ddd, *J* = 16,7, 7,9, 3,7 Hz, 2H), 2,03 – 1,81 (m, 4H). MS: m/z 471,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 122

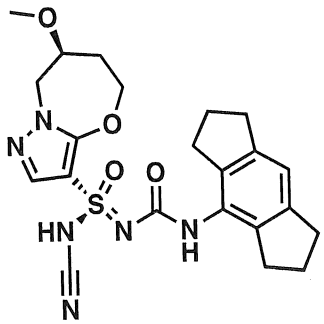
(*R*,7*R*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac:



(*R*,7*R*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *(R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 104), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*S*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit trong Bước 1 (chỉ một đồng phân lập thể duy nhất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 2H), 4,10 (ddd, *J* = 12,3, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,65 (q, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,72 – 2,57 (m, 4H), 2,14 (dt, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 2H), 2,01 – 1,84 (m, 4H). MS: m/z 471,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 123

(*S*,7*S*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac:

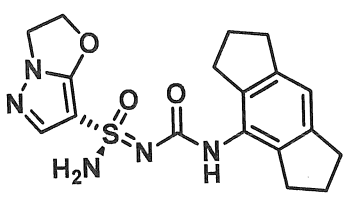
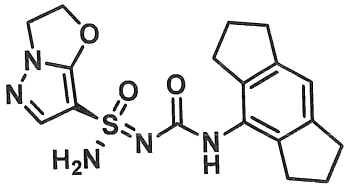


(*S*,7*S*)-*N*-xyano-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, amoniac được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế *(R*,6*S*)-*N*-xyano-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 104), bằng cách thay thế (*S*,6*S*)-6-(dimetylamino)-*N*'-((8-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit trong Bước 1 (chỉ một đồng

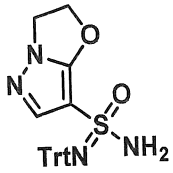
phân lập thể duy nhất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,09 (ddd, J = 12,3, 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,14 (dt, J = 8,9, 4,1 Hz, 2H), 2,02 – 1,80 (m, 4H). MS: m/z 471,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 124 và Ví dụ 125

(*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:

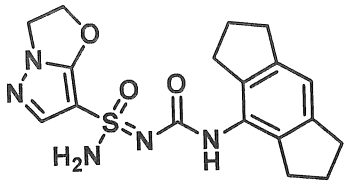

và


Bước 1 – Tổng hợp *N*'-trityl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:



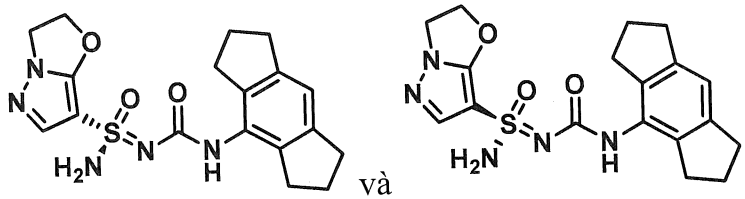
Dung dịch đã khuấy 7-brom-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol (200 mg, 1,06 mmol) trong THF (6 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,51 mL, 1,27 mmol) tại -78°C dưới không khí chứa nhiều N_2. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (388 mg, 1,27 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 20 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,15 mL, 1,33 mmol) được thêm vào từng giọt tại 0°C. Sau 20 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-2% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*'-trityl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (140 mg, hiệu suất: 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 7,22-7,13 (m, 6H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,03 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,18-4,07 (m, 2H).

Bước 2~3 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 100 và Ví dụ 101), bằng cách thay thế *N'*-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit bằng *N'*-trityl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol-7-sulfonimidamit trong Bước 3.

Bước 4 – Tổng hợp (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Ví dụ 124 và Ví dụ 125):



và

N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (53 mg, 0,14 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralcel OD (250 mm * 30 mm, 5 um); siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 40/60; 50 mL/phút) để tạo ra (*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp M, 5,71 phút, đỉnh 1, 4,8 mg, hiệu suất: 9%) và (*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp M, 6,07 phút, đỉnh 2, 6,3 mg, hiệu suất: 11%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

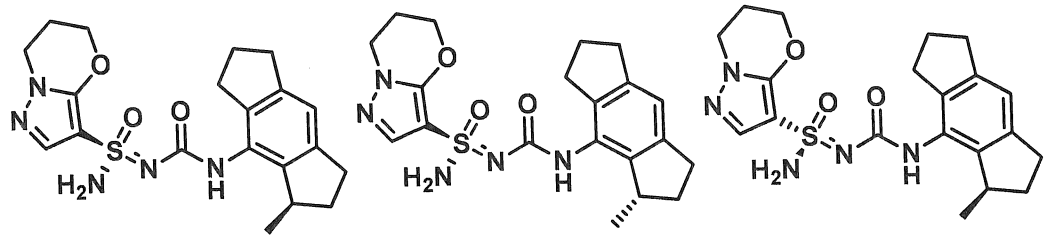
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,34 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,72-2,66 (m, 4H), 1,99-1,89 (m, 4H). MS: m/z 388,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s,

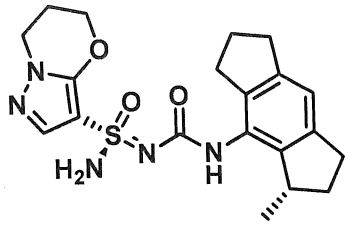
2H), 6,86 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,33 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,70-2,64 (m, 4H), 1,99-1,89 (m, 4H). MS: m/z 388,0 ($M+H^+$).

Ví dụ 126, Ví dụ 127, Ví dụ 128 và Ví dụ 129

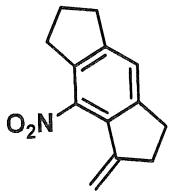
(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và



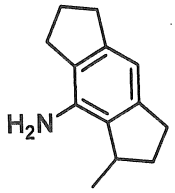
Bước 1 – Tổng hợp metylen-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen:



Dung dịch metyltriphenylphosphonium bromit (18,5 g, 51,8 mmol) trong THF (180mL) được thêm từng giọt dung dịch *t*-BuOK (1,0 M trong THF, 41,4 mL, 41,48 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 2 giờ, dung dịch 8-nitro-3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-*s*-indacen-1-on (4,5 g, 20,7 mmol) trong THF (27 mL) được thêm vào từng giọt. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được dập tắt với nước (80 mL). Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (80 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel

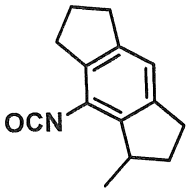
(2% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra metylen-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (2,1 g, 47% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,23 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,97-2,91 (m, 6H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H).

Bước 2 – Tổng hợp 3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amin:



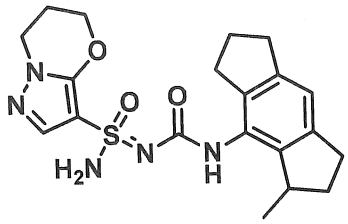
Hỗn hợp gồm metylen-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (2,1 g, 9,76 mmol) và 10% Pd/C trên cacbon (1,04 g, 0,98 mmol) trong EtOH (147 mL) được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều hydro (15 psi). Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm Xelit. Dịch lọc được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-10% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amin (800 mg, 44% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,61 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,80-2,62 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Bước 3 – Tổng hợp 8-izoxyanato-1-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen:



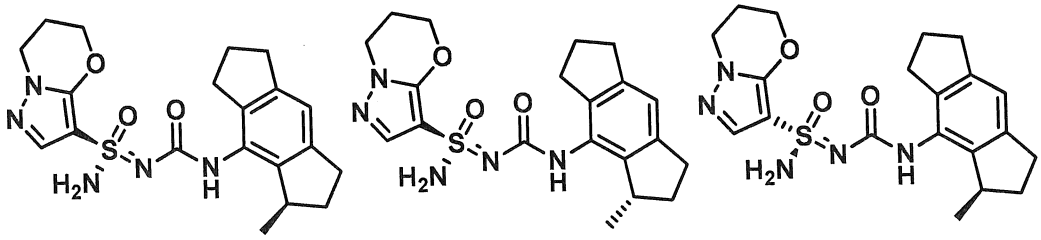
vào dung dịch 3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-amin (306 mg, 1,63 mmol) và trietylamin (0,61 mL, 4,41 mmol) trong THF (20 mL) được thêm vào triphosgen (194 mg, 0,65 mmol) tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng tại 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tâm silica gel. Tấm silica gel được rửa với THF (5 mL x 3). Dịch lọc, chứa 8-izoxyanato-1-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen, được sử dụng trực tiếp làm dung dịch THF trong bước tiếp theo.

Bước 4~5 – Tổng hợp *N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

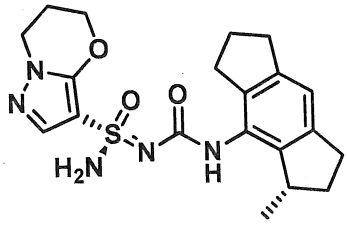


N'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 102 và Ví dụ 103), bằng cách thay thế 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin bằng 8-izoxyanato-1-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen trong Bước 1.

Bước 6 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 126, Ví dụ 127, Ví dụ 128 và Ví dụ 129):



và



N'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (116 mg, 0,28 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 50 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH

+ 0,1% NH_4OH = 65/35; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 2,58 phút, đỉnh 1, 7 mg, hiệu suất: 6%), (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 3,30 phút, đỉnh 2, 7 mg, hiệu suất: 6%), (*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 3,86 phút, đỉnh 3, 9 mg, hiệu suất: 7%) và (*R*)-*N*'-(((S)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 4,32 phút, đỉnh 4, 8 mg, hiệu suất: 6%) tất cả đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,08 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,88-2,60 (m, 7H), 2,18-2,05 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,10 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,85-2,60 (m, 7H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 416,2 ($M+H^+$).

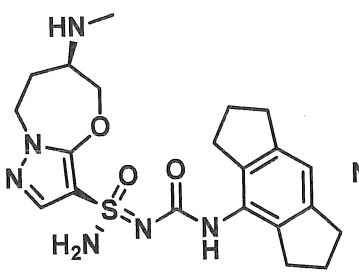
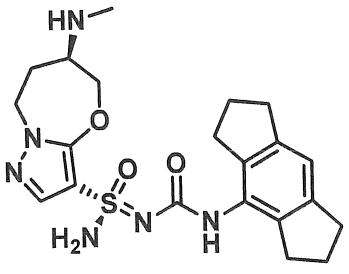
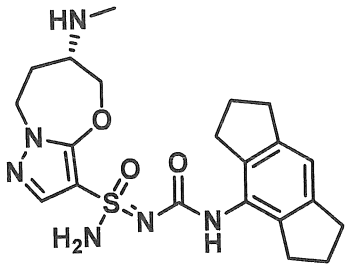
Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,09 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,85-2,60 (m, 7H), 2,19-2,09 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,09 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,86-2,60 (m, 7H), 2,16-2,07 (m, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1. 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

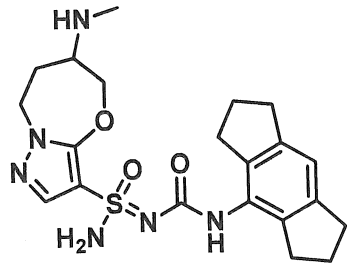
Ví dụ 130, Ví dụ 131, và Ví dụ 132

(*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-

hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:

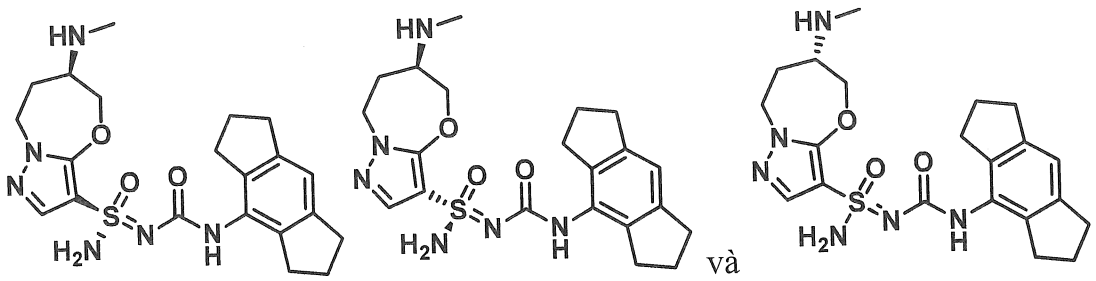


và


Bước 1~8 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit:



N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (S,7R)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (*R*,7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-7-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 105, Ví dụ 106, Ví dụ 109 và Ví dụ 110) bằng cách thay thế 7-(benzyloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin bằng 6-(benzyloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin trong Bước 1.

Bước 9 – Tổng hợp (*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit và (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 130, Ví dụ 131 và Ví dụ 132):



và

N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (72 mg, 0,16 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 5 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 40/60; 60 mL/phút) để tạo ra (*S*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp N, 6,56 phút, đỉnh 1, 11,2 mg, hiệu suất: 16%), (*R*,6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp N, 7,11 phút, đỉnh 2, 2,9 mg, hiệu suất 4%) và (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6-(metylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazepin-3-sulfonimidamit (Phương pháp N, 7,37 phút, đỉnh 3, 4,3 mg, hiệu suất: 6%) tất cả đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,23 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 2,92-1,86 (s, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,68-2,65 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 5H), 1,74-1,60 (m, 1H). MS: m/z 445,1 ($M+H^+$).

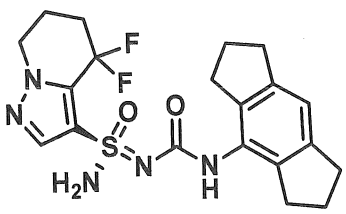
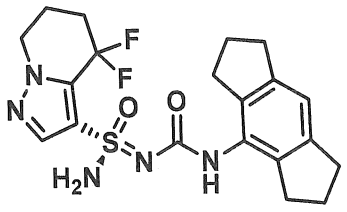
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,24 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,69-2,66 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 5H), 1,77-1,64 (m, 1H). MS: m/z 445,3 ($M+H^+$).

Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,25 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 1H), 2,92-1,86 (s, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,68-2,64 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 5H), 1,76-1,62 (m, 1H). MS: m/z 445,2 ($M+H^+$).

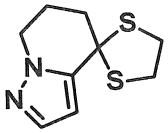
Ví dụ 133 và Ví dụ 134

(*S*)-4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-

tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit và (*R*)-4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit:


và


Bước 1 – Tổng hợp 6',7'-dihydro-5'*H*-spiro[[1,3]dithiolane-2,4'-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin]:



vào dung dịch 6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-4-on (4,0 g, 29,4 mmol) trong DCM (168 mL) được thêm vào 1,2-etandithiol (3,7 mL, 44,0 mmol) và phức hợp boron trifluorit-axit axetic (6,1 mL, 43,8 mmol) tại nhiệt độ phòng. Sau 48 giờ, phản ứng được dập tắt với nước (200 mL). Lớp chứa nước được chiết với DCM (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-20 % EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 6',7'-dihydro-5'*H*-spiro[[1,3]dithiolane-2,4'-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin] (4,2 g, hiệu suất: 67%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,42 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H). MS: m/z 212,9 ($M+H^+$).

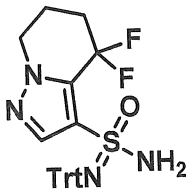
Bước 2 – Tổng hợp 3-brom-4,4-diflo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin:



Dung dịch 1,3-dibrom-5,5-dimetyl-2,4-imidazolidinedion (23,0 g, 80,4 mmol) trong DCM (46 mL) được thêm từng giọt HF•pyridin (38 mL, 421,8 mmol) vào tại -78°C, sau đó là 6',7'-dihydro-5'*H*-spiro[[1,3]dithiolane-2,4'-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin] (4,2 g, 19,8 mmol). Sau 4 giờ, phản ứng được làm ấm đến 0°C và được cho phép khuấy trong 1 giờ nữa. Phản ứng được dập tắt với nước (100 mL). Lớp chứa nước được chiết với DCM (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (100 mL), nước muối

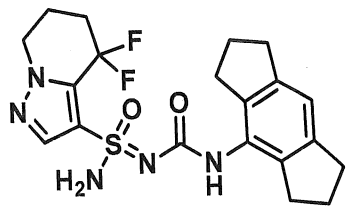
(100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-brom-4,4-diflo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin (3,13 g, hiệu suất: 67%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,48 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,43-2,34 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H). MS: m/z 236,9 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp 4,4-diflo-*N*'-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit:



Dung dịch 3-brom-4,4-diflo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridinin (400 mg, 1,69 mmol) trong THF (8 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,84 mL, 2,1 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, dung dịch TrtNSO (618 mg, 2,02 mmol) trong THF (8 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 20 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,24 mL, 2,12 mmol) được thêm vào tại 0°C. Sau 20 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Dung dịch thu được được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm 16 giờ nữa. Phản ứng được được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-70% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 4,4-diflo-*N*'-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (315 mg, hiệu suất: 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,43-7,39 (m, 6H), 7,18-7,15 (m, 6H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,33 (s, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H). MS: m/z 501,1 ($M+Na^+$).

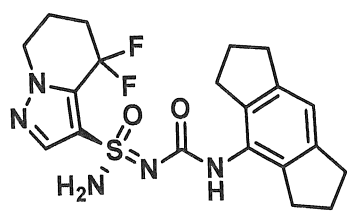
Bước 4~5 – Tổng hợp 4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit:



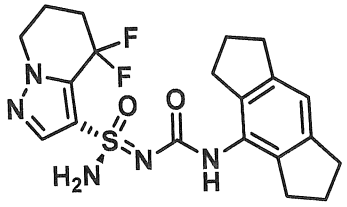
4,4-Diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình

chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 100 và Ví dụ 101), bằng cách thay thế *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit bằng 4,4-diflo-*N*'-trityl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit trong Bước 3.

Bước 6 – Tổng hợp (*S*)-4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit và (*R*)-4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 133 và Ví dụ 134):



và



4,4-Diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (78 mg, 0,18 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AS (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 65/35; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,31 phút, đỉnh 1, 11,1 mg, hiệu suất: 14%) và (*R*)-4,4-diflo-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,55 phút, đỉnh 2, 14,5 mg, hiệu suất: 18%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

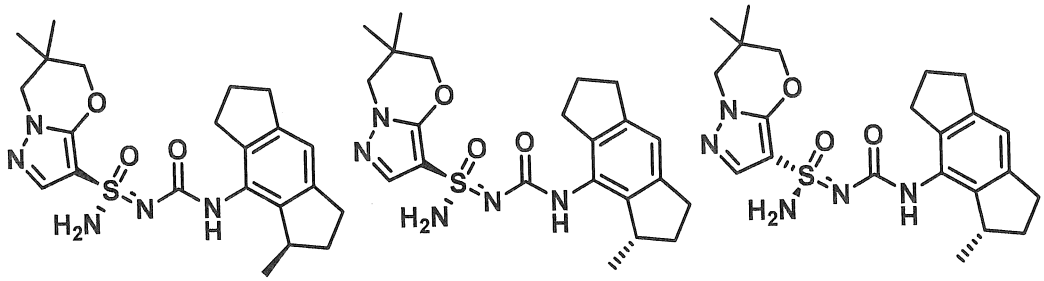
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 4H). MS: m/z 436,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H). MS: m/z 436,1 ($M+H^+$).

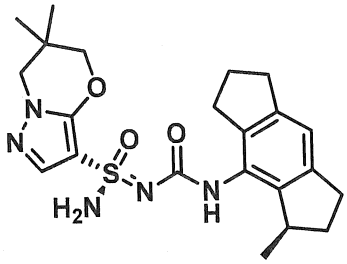
Ví dụ 135, Ví dụ 136, Ví dụ 137 và Ví dụ 138

(*S*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-

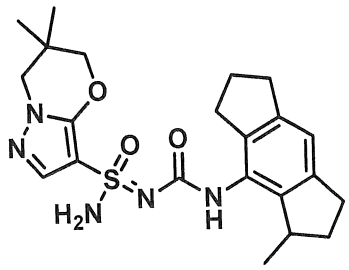
yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



và



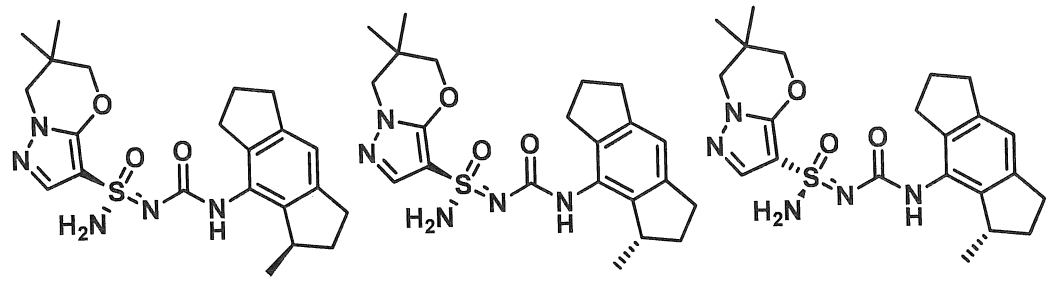
Bước 1~2 – Tổng hợp 6,6-dimetyl-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



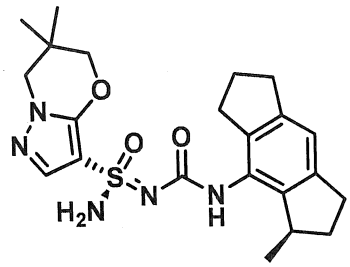
6,6-Dimetyl-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 76 và Ví dụ 77), bằng cách thay thế 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxy-pyridin bằng 8-

izoxyanato-1-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen trong Bước 3.

Bước 3 –Tổng hợp (*S*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 135, Ví dụ 136, Ví dụ 137 và Ví dụ 138):



và



6,6-Dimetyl-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (95 mg, 0,21 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 40/60; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp O, 5,58 phút, đỉnh 1, 17,8 mg, hiệu suất: 19%), (*S*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp O, 6,28 phút, đỉnh 2, 12,9 mg, hiệu suất: 13%), (*R*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp O, 7,67 phút, đỉnh 3, 18,4 mg, hiệu suất: 19%) và (*R*)-6,6-dimetyl-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-

indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp O, 8,39 phút, đỉnh 4, 12,7 mg, hiệu suất: 13%) tất cả đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,04 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,89-2,73 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 9H). MS: m/z 444,1 ($M+H^+$).

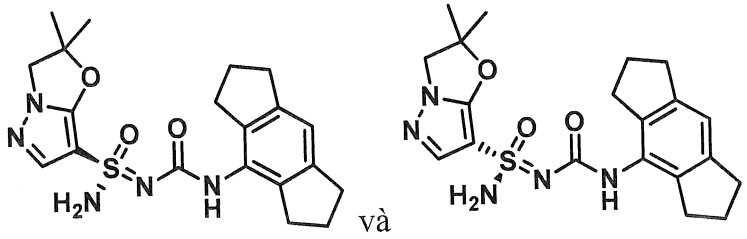
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,89-2,73 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 9H). MS: m/z 444,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,89-2,73 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,06-1,00(m, 9H). MS: m/z 444,1 ($M+H^+$).

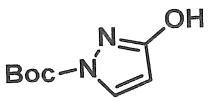
Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 4H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 9H). MS: m/z 444,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 139 và Ví dụ 140

(*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:

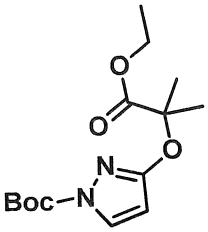


Bước 1 – Tổng hợp *tert*-butyl 3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1-carboxylat:



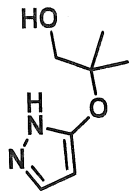
Dung dịch 1*H*-pyrazol-3(2*H*)-on (20,0 g, 238 mmol) trong DCM (300 mL) được thêm trietylamin (37 mL, 267 mmol) vào tại 0°C. Sau 10 phút, Boc_2O (57,11 g, 262 mmol) trong DCM (100 mL) được thêm vào từng giọt. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được cho phép khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được được cô đặc dưới áp suất rút gọn và cặn thô được hòa tan trong nước (100 mL). Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl 3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (2,8 g, hiệu suất: 6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,92 (s, 1H), 7,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H).

Bước 2 – Tổng hợp *tert*-butyl 3-((1-etoxy-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)oxy)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat:



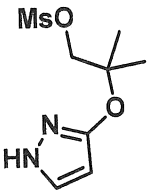
Dung dịch *tert*-butyl 3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (2,8 g, 15,2 mmol) trong MeCN (56 mL) được thêm K_2CO_3 (4,2 g, 30,4 mmol) vào tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều nitơ. Phản ứng được đun nóng tại 80°C. Sau 1 giờ, etyl 2-brom-2-metylpropanoat (3,0 g, 15,2 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được cho khuấy tại 80°C trong 16 giờ nữa. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl 3-((1-etoxy-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)oxy)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (3,1 g, hiệu suất: 68%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,59 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 3 – Tổng hợp 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-2-metylpropan-1-ol:



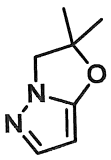
Thêm vào huyền phù của $LiAlH_4$ (1,2 g, 31,17 mmol) trong THF (90 mL) từng giọt dung dịch *tert*-butyl 3-((1-etoxy-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)oxy)-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (3,1 g, 10,39 mmol) trong THF (20 mL) tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 phút nữa. Phản ứng được dập tắt bằng thêm Na_2SO_4 chứa nước bão hòa. Hỗn hợp thu được làm khô trên Na_2SO_4. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-2-metylpropan-1-ol (1,5 g, hiệu suất: 92%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9,45 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,37 (s, 6H).

Bước 4 – Tổng hợp 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-2-metylpropyl metansulfonat:



Dung dịch đã khuấy 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-2-metylpropan-1-ol (1,1 g, 7,04 mmol) và trietylamin (2,93 mL, 21,13 mmol) trong DCM (33 mL) được thêm MsCl (0,5 mL, 7,04 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, nước (10 mL) được thêm vào. Lớp chứa nước được chiết với DCM (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-2-metylpropyl metansulfonat (600 mg, hiệu suất: 14%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 234,9 ($M+H^+$).

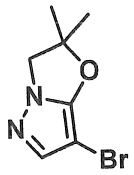
Bước 5 – Tổng hợp 2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol:



Dung dịch 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-2-metylpropyl metansulfonat (500 mg, 0,79 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 38 mg, 0,95 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 12 giờ nữa. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và NH_4Cl (3 mL) chứa nước bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-20% EtOAc trong ete dầu mỏ)

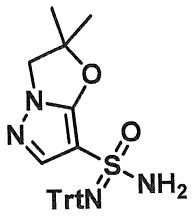
để tạo ra 2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol (180 mg, hiệu suất: 50%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,63 (s, 6H).

Bước 6 – Tổng hợp 7-brom-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol:



Dung dịch 2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol (150 mg, 1,09 mmol) trong MeCN (5 mL) được thêm NBS (193 mg, 1,09 mmol) vào tại 0°C. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-brom-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol (120 mg, hiệu suất: 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,32 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 1,67 (s, 6H).

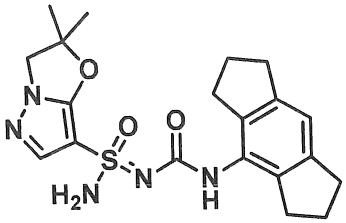
Bước 7 – Tổng hợp 2,2-dimetyl-*N*'-trityl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:



Dung dịch 7-brom-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol (120 mg, 0,55 mmol) trong THF (5 mL) được thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,3 mL, 0,61 mmol) vào tại -78°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 30 phút, dung dịch TrtNSO (186 mg, 0,61 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho khuấy tại -78°C trong 30 phút sau đó nó được đặt trong bể đá 0°C tại đó nó được khuấy thêm 10 phút nữa. *tert*-Butyl hypochlorit (0,1 mL, 0,6 mmol) được thêm vào tại 0°C. Sau 30 phút, khí NH_3 được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Dung dịch thu được được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm 16 giờ nữa. Hỗn hợp được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (0-80% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 2,2-dimetyl-*N*'-trityl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (120 mg, hiệu suất: 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 481,1 ($M+Na^+$).

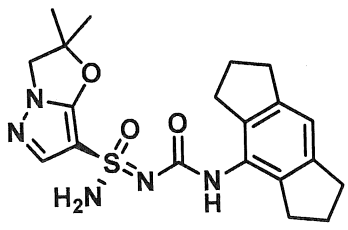
Bước 8~9 – Tổng hợp *N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-

2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol-7-sulfonimidamit:

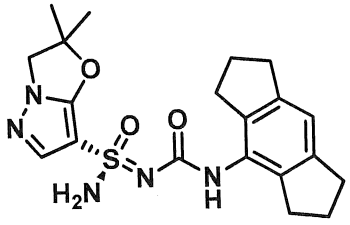


N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol-7-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 100 và Ví dụ 101), bằng cách thay thế *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit bằng 2,2-dimetyl-*N*'-trityl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit trong Bước 3.

Bước 10 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Ví dụ 139 và Ví dụ 140):



và



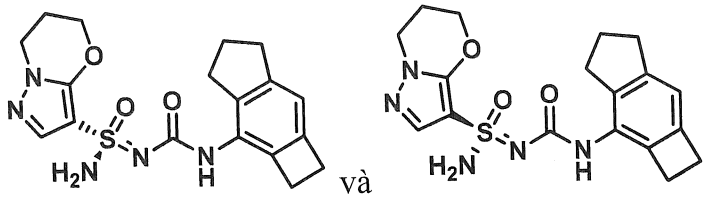
N'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (60 mg, 0,14 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Phenomenex Xenluloza 2 (250 mm*30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 60/40; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp P, 4,31 phút, đỉnh 1, 21,5 mg, hiệu suất: 36%) và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp P, 4,91 phút, đỉnh 2, 17,5 mg, hiệu suất: 29%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,60 (d, J = 5,6 Hz, 6H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

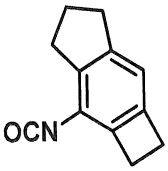
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,60 (d, J = 5,6 Hz, 6H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 141 và Ví dụ 142

(*R*)-*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[f]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[f]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

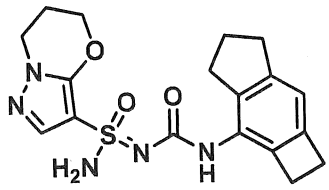


Bước 1 – Tổng hợp 3-izoxyanato-2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[f]inden:



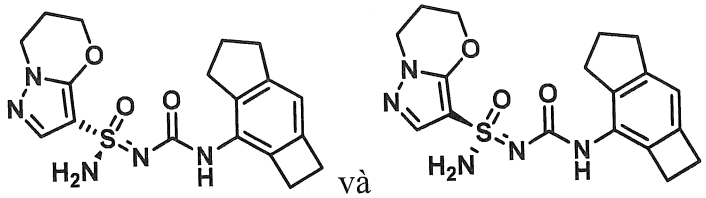
Dung dịch 2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-amin (được tổng hợp như đã báo cáo trong WO2019023147, 20 mg, 0,13 mmol) và trietylamin (0,03 mL, 0,19 mmol) trong THF (0,5 mL) được thêm triphosgen (19 mg, 0,06 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm Xelit ngắn. Tấm Xelit được rửa với THF (2 mL). Dịch lọc được cô đặc để tạo ra 3-izoxyanato-2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden (20 mg, hiệu suất: 86%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2~3 – Tổng hợp *N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[f]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



N'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 102 và Ví dụ 103), bằng cách thay thế 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin bằng 3-izoxyanato-2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden trong Bước 1. MS: m/z 388,0 ($M+H^+$).

Bước 4 – Tổng hợp (*R*)-*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 141 và Ví dụ 142):



và

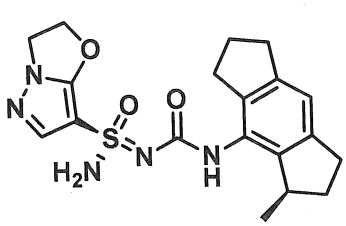
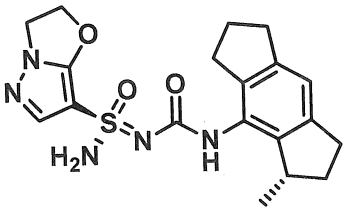
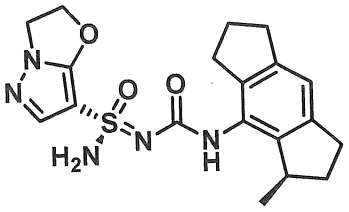
N'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được tinh sạch bằng SFC đối xứng (Chiralpak AS (250 mm * 30mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 65/35; 70 mL/phút) để tạo ra (*R*)-*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,65 phút, đỉnh 1, 1 mg, hiệu suất: 9%) và (*S*)-*N*'-((2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-xyclobuta[*f*]inden-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp C, 3,87 phút, đỉnh 2, 1,1 mg, hiệu suất: 10%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

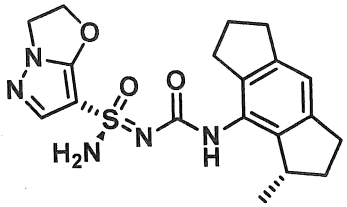
Đỉnh 1: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,68 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H). MS: m/z 388,0 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,68 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H). MS: m/z 388,0 ($M+H^+$).

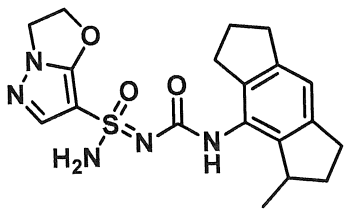
Ví dụ 143, Ví dụ 144, Ví dụ 145, và Ví dụ 146

(*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:




và



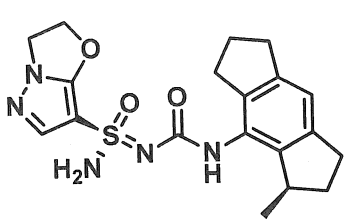
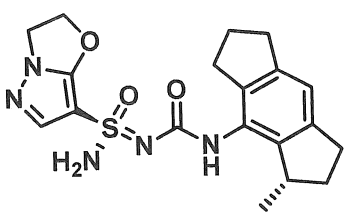
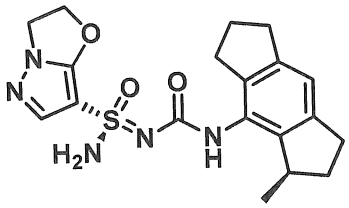
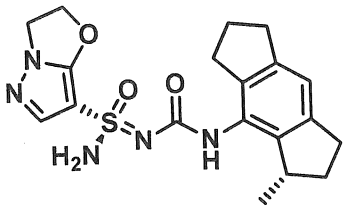
Bước 1~2 – Tổng hợp *N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit:



N'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Ví dụ 124 và Ví dụ 125), bằng cách thay thế 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen bằng 8-izoxyanato-1-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen trong Bước 2.

Bước 3 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-

metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Ví dụ 143, Ví dụ 144, Ví dụ 145 và Ví dụ 146):




và


N'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (200 mg, 0,50 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralcel AD (250 mm*30 mm, 5 um), siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 65/35; 50 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp Q, 5,25 phút, đỉnh 1, 4 mg, hiệu suất: 2%), (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp Q, 5,38 phút, đỉnh 2, 5 mg, hiệu suất: 2,5%), ((*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp Q, 5,53 phút, đỉnh 3, 3 mg, hiệu suất: 1,5%), (*R*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonimidamit (Phương pháp Q, 5,67 phút, đỉnh 4, 5 mg, hiệu suất: 2,5%) tất cả đều dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,89-2,72 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 402,2 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s,

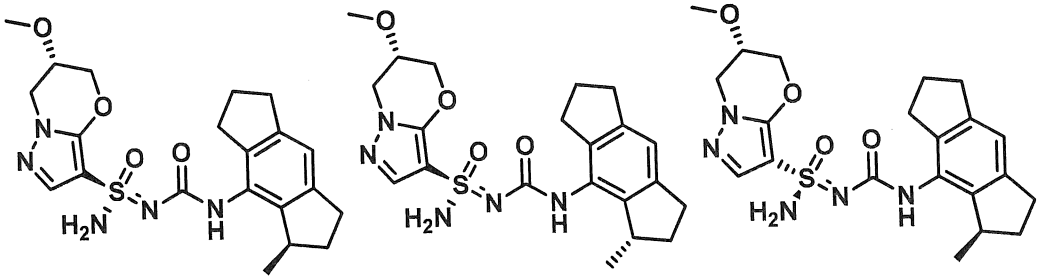
2H), 6,84 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 2H), 4,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,86-2,72 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H) MS: m/z 402,2 (M+H+).

Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 2H), 4,32 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,87-2,74 (m, 5H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS: m/z 402,1 ($M+H^+$).

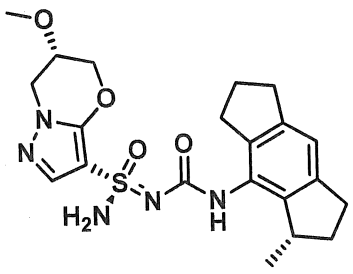
Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,33 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,89-2,73 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 402,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 147, Ví dụ 148, Ví dụ 149, và Ví dụ 150

(*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

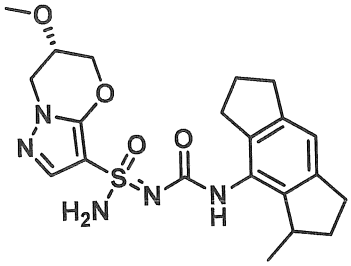


và



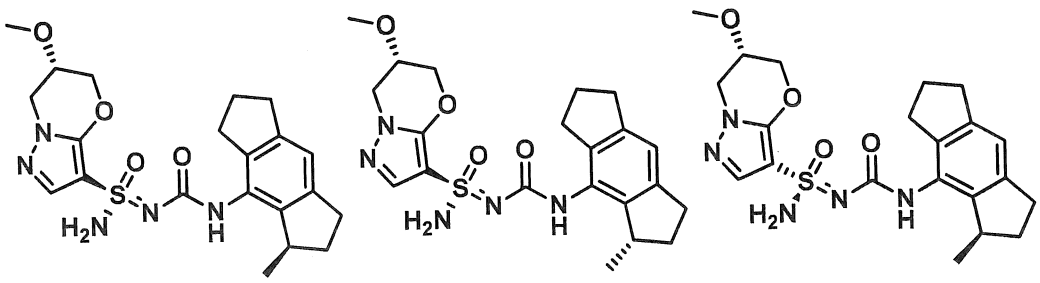
Bước 1~2 – Tổng hợp (6*S*)-6-metoxy-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-

sulfonimidamit:

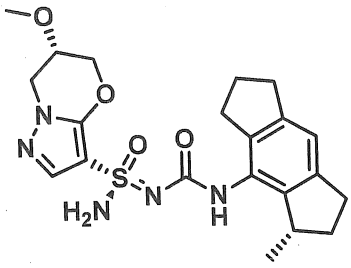


(6*S*)-6-metoxy-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 126, Ví dụ 127, Ví dụ 128 và Ví dụ 129), bằng cách thay thế *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit bằng (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit trong Bước 4.

Bước 3 – Tổng hợp (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 147, Ví dụ 148, Ví dụ 149 và Ví dụ 150):



và



(6*S*)-6-metoxy-*N*'-((3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (80 mg, 0,18 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 um), siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 55/45; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 3,06 phút, đỉnh 1, 13,7 mg, hiệu suất: 17%), (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 4,19 phút, đỉnh 2, 6,5 mg, hiệu suất: 8%), (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*R*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 4,90 phút, đỉnh 3, 5,5 mg, hiệu suất: 7%) và (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-(((*S*)-3-metyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp I, 6,08 phút, đỉnh 4, 14 mg, hiệu suất: 18%) all dưới dạng chất rắn màu trắngs. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 3H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,28-3,24 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

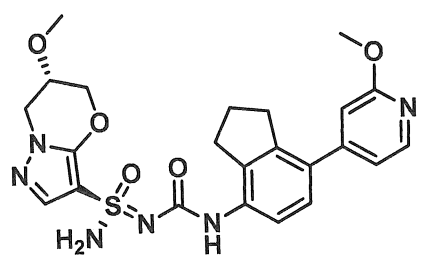
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,12 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 3H), 2,90-2,74 (m, 4H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 446,2 ($M+H^+$).

Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 3H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 3H), 2,89-2,74 (m, 4H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 446,2 ($M+H^+$).

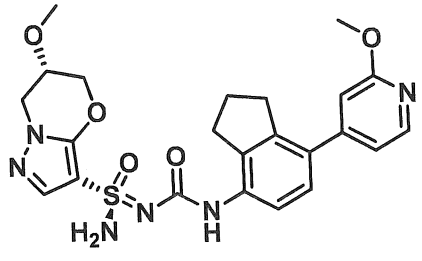
Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 3H), 4,04-4,01 (m, 1H),, 3,32-3,31 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 446,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 151 và Ví dụ 152

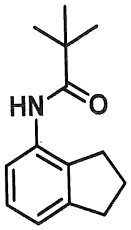
(*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



và

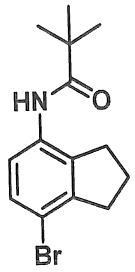


Bước 1 – Tổng hợp *N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)pivalamit:



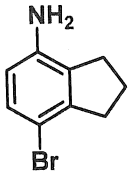
Dung dịch 2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin (3 g 22,5 mmol) và trietylamin (4,7 mL, 33,8 mmol) trong DCM (30mL) được thêm từng giọt pivaloyl clorua (3,1 mL, 24,8 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước (50 mL) được thêm vào. Lớp chứa nước được chiết với DCM (50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để tạo ra *N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)pivalamit (4,8 g, hiệu suất: 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26-2,05 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). MS: m/z 218,2 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N*-(7-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)pivalamit:



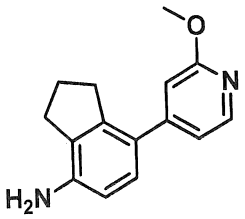
vào dung dịch *N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)pivalamit (4,8 g, 22,1 mmol) trong MeCN (40 mL) được thêm vào NBS (4,7 g, 26,5 mmol) tại nhiệt độ phòng. Sau 15 giờ, Phản ứng được được cô đặc dưới áp suất rút gọn và Cặn thô được hòa tan trong DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với Na_2CO_3 (50 mL x 3) chứa nước bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để tạo ra *N*-(7-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)pivalamit (6,5 g, hiệu suất: 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 296,1 ($M+H^+$).

Bước 3 – Tổng hợp 7-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin:



N-(7-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)pivalamit (6,5 g, 21,9 mmol) được hòa tan trong được cô đặc HCl (100 mL) và được đun nóng tại 100°C trong 36 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, nước (50 mL) được thêm vào và hỗn hợp được lọc. Các chất rắn được rửa với EtOAc (20 mL x 3) để tạo ra 7-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin (3,44 g, hiệu suất: 74%) dưới dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H). MS: m/z 212,0 ($M+H^+$).

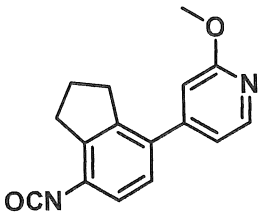
Bước 4 – Tổng hợp 7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin:



vào dung dịch 7-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin (2,7 g, 12,7 mmol) trong H_2O (5 mL) và 1,4-dioxan (40 mL) được thêm vào axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic (2,3 g, 15,3 mmol), K_2CO_3 (5,3 g, 38,2 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (0,9 g, 1,3 mmol) dưới

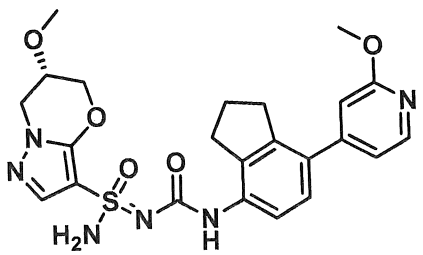
không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, phản ứng được pha loãng với H_2O (50 mL). Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (0-30% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H). MS: m/z 241,0 ($M+H^+$).

Bước 5 – Tổng hợp 4-(7-izoxyanato-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)-2-metoxypyridin:



vào dung dịch 7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-amin (150 mg, 0,6 mmol) và trietylamin (0,1 mL, 0,7mmol) trong THF (5 mL) được thêm vào triphosgen (67 mg, 0,2 mmol) tại nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp được lọc qua nút silica gel để loại bỏ trietylamin hydrochiorit. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra 4-(7-izoxyanato-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)-2-metoxypyridin (135 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

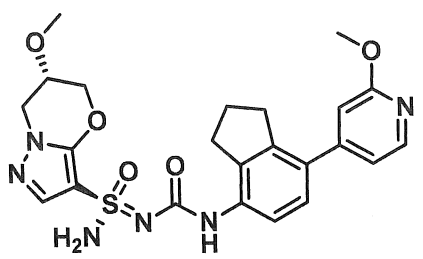
Bước 6~7 – Tổng hợp (6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



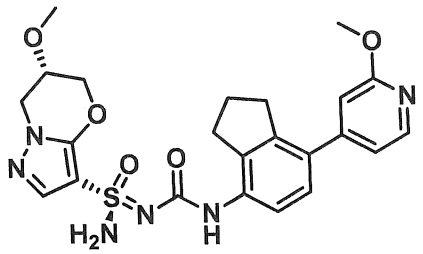
(6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-

sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 100 và Ví dụ 101), bằng cách thay thế *N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-3-sulfonimidamit và 4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen bằng (6*S*)-6-metoxy-*N*'-trityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và 4-(7-izoxyanato-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)-2-metoxypyridin trong Bước 3.

Bước 8 – Tổng hợp (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 151 và Ví dụ 152):



và



(6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamid (60 mg, 0,12 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 5 um), siêu tới hạn CO_2 / IPA + 0,1% NH_4OH = 60/40; 60 mL/phút), để tạo ra (*S*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp R, 1,84 phút, đỉnh 1, 4 mg, hiệu suất: 5%) và (*R*,6*S*)-6-metoxy-*N*'-((7-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp R, 2,25 phút, đỉnh 2, 5 mg, hiệu suất: 5%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

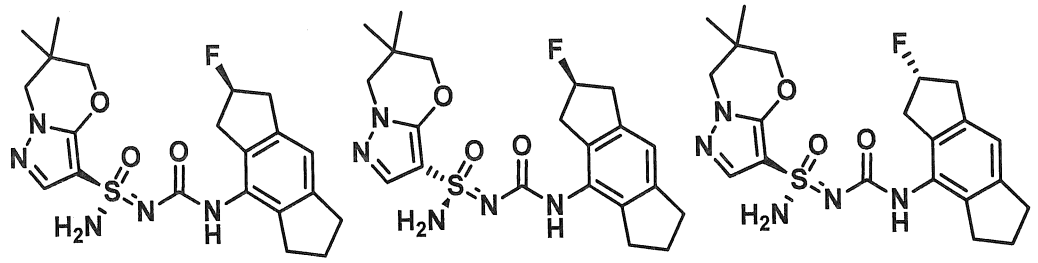
Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 3H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H). MS: m/z 499,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H),

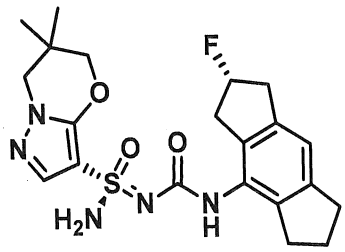
6,81 (s, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,34-4,18 (m, 3H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,36 (m, 3H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H). MS: m/z 499,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 153, Ví dụ 154, Ví dụ 155, và Ví dụ 156

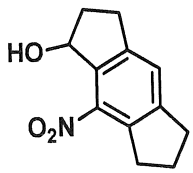
(*S*)-*N*'-(((*S*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*S*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit



và



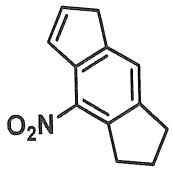
Bước 1 – Tổng hợp 8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-1-ol:



vào dung dịch 8-nitro-3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-*s*-indacen-1-on (7,9 g, 36,37 mmol) trong MeOH (100 mL) được thêm vào $NaBH_4$ (6,9 g, 181,84 mmol) tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ trong chân không và H_2O (10 mL) được thêm vào cặn thô. Lớp chứa nước được chiết với EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được

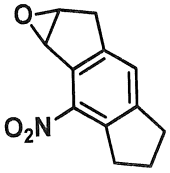
rửa với nước muối (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (15% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-1-ol (7,5 g, hiệu suất: 94%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2 – Tổng hợp 8-nitro-1,2,3,5-tetrahydro-*s*-indacen:



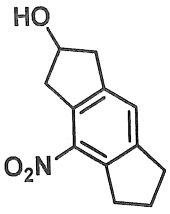
TsOH (3,3 g, 17 mmol) được thêm vào bình thót cổ, được trang bị bẫy Dean-Stark, chứa dung dịch 8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-1-ol (7,5 g, 34,21 mmol) trong toluen (100 mL). Phản ứng được đun nóng tại 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng trong EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (100 mL x 2), nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được nghiền với hexan để tạo ra 8-nitro-1,2,3,5-tetrahydro-*s*-indacen (5,9 g, hiệu suất: 86 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H).

Bước 3 – Tổng hợp 2-nitro-1a,3,4,5,7,7a-hexahydro-*s*-indaceno[1,2-*b*]oxiren:



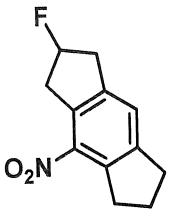
vào dung dịch 8-nitro-1,2,3,5-tetrahydro-s-indacen (5,9 g, 29,32 mmol) trong DCM (80 mL) được thêm vào 85% *m*-CPBA (9,7 g, 38,12 mmol) tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi thêm, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (80 mL) và $Na_2S_2O_3$ solution (80 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (10% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 2-nitro-1a,3,4,5,7,7a-hexahydro-*s*-indaceno[1,2-*b*]oxiren (4,2 g, hiệu suất: 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4 – Tổng hợp 4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-2-ol:



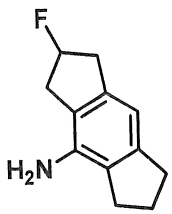
Dung dịch 2-nitro-1a,3,4,5,7,7a-hexahydro-s-indaceno[1,2-*b*]oxiren (4,0 g, 18,41 mmol) trong DCE (60 mL) được thêm ZnI_2 (8,8 g, 27,62 mmol) và $NaBH_3CN$ (9,3 g, 147,32 mmol) vào tại nhiệt độ phòng. Phản ứng được đun nóng đến 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được đổ vào trong HCl chứa nước 6 N (10 mL). Lớp chứa nước được chiết với DCM (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-2-ol (3,4 g, 84% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7,43 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 4H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 2H).

Bước 5 – Tổng hợp 2-flo-4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen:



Dung dịch 4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-2-ol (800 mg, 3,65 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm từng giọt DAST (1,50 mL, 10,95 mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, Na_2CO_3 chứa nước bão hòa (5 mL) được thêm vào cẩn thận. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng cột silica gel (15% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 2-flo-4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (370 mg, hiệu suất: 46%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,39 (s, 1H), 5,63-5,45 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,58-3,25 (m, 4H), 3,21-2,98 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H).

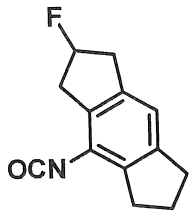
Bước 6 – Tổng hợp 2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin:



Hỗn hợp gồm 2-flo-4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen (370 mg, 1,67 mmol)

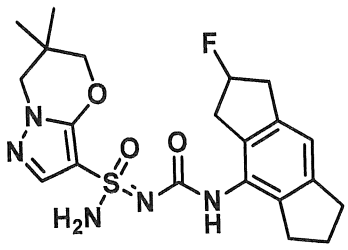
và 10% Pd trên cacbon (178 mg, 1,67 mmol) trong EtOH (8 mL) được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới không khí chứa nhiều hydro (15 PSI). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm Xelit. dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin (350 mg thô) dưới dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,65 (s, 1 H), 5,60 - 5,44 (m, 1 H), 3,52 (s, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2 H), 3,07 - 2,95 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H). MS: m/z 192,1 ($M+H^+$).

Bước 7 – Tổng hợp 2-flo-4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen:



vào dung dịch 2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-amin (150 mg, 0,78 mmol) và trietylamin (0,11 mL, 0,78 mmol) trong THF khan (9 mL) được thêm vào triphosgen (93 mg, 0,31 mmol) tại nhiệt độ phòng. Phản ứng được đun nóng tại 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc qua nút silica gel để loại bỏ trietylamin hyđroclorua. Dịch lọc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

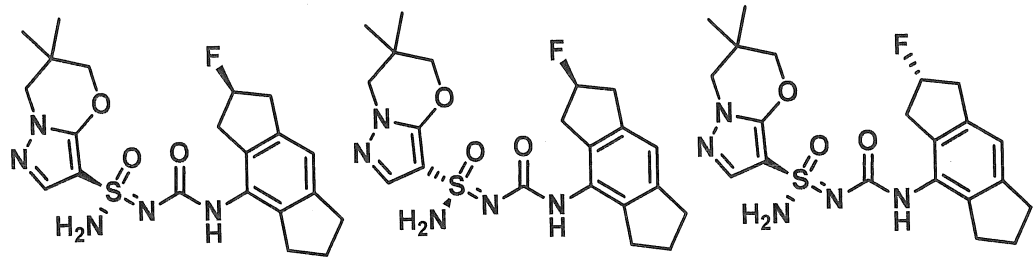
Bước 8~9 – Tổng hợp *N*'-((2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:



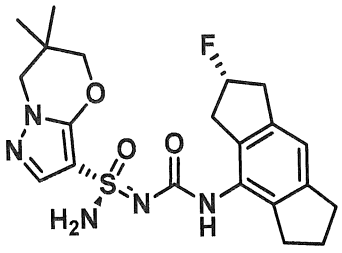
N'-((2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 76 và Ví dụ 77), bằng cách thay thế 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxy-pyridin bằng 2-flo-

4-izoxyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen trong Bước 3.

Bước 10 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-(((*S*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*R*)-*N*'-(((*S*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit, (*S*)-*N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 153, Ví dụ 154, Ví dụ 155, và Ví dụ 156):



và



N'-((2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (180 mg, 0,40 mmol) được tinh sạch bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD (250 mm * 30 mm,10 um); siêu tới hạn CO_2 / EtOH + 0,1% NH_4OH = 55/45; 60 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-(((S)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp G, 4,97 phút, đỉnh 3, đỉnh 3, 21,3 mg, hiệu suất: 12%), (*R*)-*N*'-(((*S*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp G, 5,27 phút, đỉnh 4, 10,8 mg, hiệu suất: 6%) và *N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (hỗn hợp gồm đỉnh 1 và đỉnh 2, 44 mg, hiệu suất: 24%) tất cả đều dưới dạng chất rắn màu trắng. *N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (hỗn hợp của đỉnh 1 và đỉnh 2, 44 mg) được tinh sạch

bằng SFC đối xứng (Chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 5 um); siêu tới hạn CO_2 / IPA + 0,1% NH_4OH = 75/25, 60 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp G, 4,14 phút, đỉnh 1, 11,2 mg, hiệu suất: 25%), và (*R*)-*N*'-(((*R*)-2-flo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*s*-indacen-4-yl)carbamoyl)-6,6-dimetyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp G, 4,73 phút, đỉnh 2, 14 mg, 32% hiệu suất) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,30 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,53-5,33 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,23-2,84 (m, 4H), 2,84-2,63 (m, 4H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,04 (s, 6H). MS: m/z 448,1 ($M+H^+$). Hợp chất 155

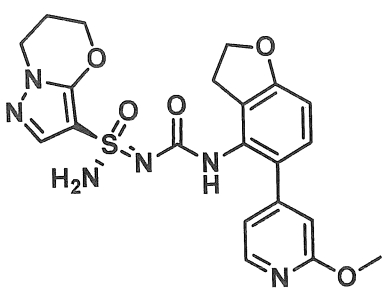
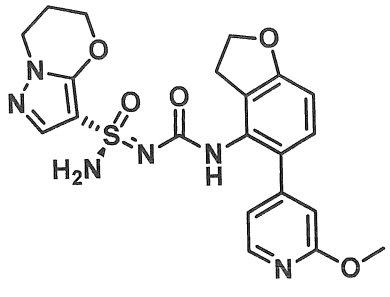
Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,28 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,55-5,33 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,25-2,85 (m, 4H), 2,84-2,60 (m, 4H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS: m/z 448,1 ($M+H^+$). Hợp chất 156

Đỉnh 3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,27 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,55-5,30 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,24-2,83 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS: m/z 448,1 ($M+H^+$). Hợp chất 153

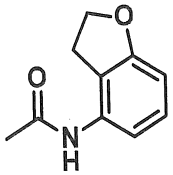
Đỉnh 4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,55-5,30 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,23-2,85 (m, 4H), 2,84-2,60 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,04 (s, 6H). MS: m/z 448,1 ($M+H^+$). Hợp chất 154

Ví dụ 157 và Ví dụ 158

(*S*)-*N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit

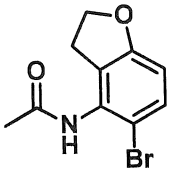

và


Bước 1 – Tổng hợp *N*-(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axetamit:



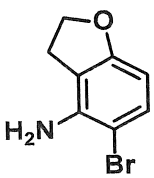
Hỗn hợp gồm 2,3-dihydrobenzofuran-4-amin (4,0 g, 29,6 mmol) trong anhydrit axetic (40 mL, 59,2 mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra *N*-(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axetamit (3,4 g, hiệu suất: 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS: m/z 178,0 ($M+H^+$).

Bước 2 – Tổng hợp *N*-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axetamit:



Dung dịch *N*-(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axetamit (3,4 g, 19,2 mmol) trong DCM (70 mL) được thêm từng phần NBS (3,76 g, 21,1mmol) vào tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (1% MeOH trong DCM) để tạo ra *N*-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axetamit (3,3 g, hiệu suất: 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

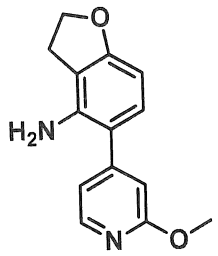
Bước 3 – Tổng hợp 5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-4-amin:



Hỗn hợp gồm *N*-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axetamit (3,3 g, 12,9

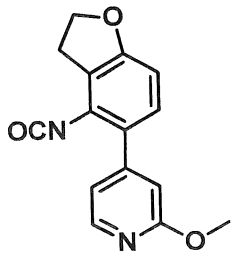
mmol) và NaOH (5,15 g, 128,9 mmol) trong nước (500 mL) và EtOH (100 mL) được đun nóng tại 90°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 80 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để loại bỏ EtOH. Cặn được được lọc và chất rắn màu trắng được hòa tan trong etyl axetat (60 mL) và nước (10 mL). pH được điều chỉnh đến 2,0 bằng cách thêm Hcl đặc. Chất rắn thu được được lọc để tạo ra 5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-4-amin (1,7 g, hiệu suất: 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,50 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 8,8 Hz, 2 H).

Bước 4 – Tổng hợp 5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-amin:



Dung dịch 5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-4-amin (1,7 g, 7,94 mmol) trong 1,4-dioxan (95 mL) và nước (15 mL) được thêm axit 2-metoxypyridin-4-boronic (1,46 g, 9,53 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (581 mg, 0,79 mmol) và Na_2CO_3 (2,52 g, 23,8 mmol) vào dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng tại 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng cột silica gel (10-20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-amin (1,8 g, hiệu suất: 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,53 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,00 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

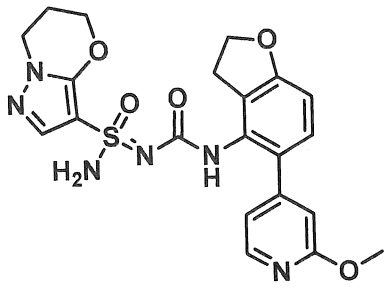
Bước 5 – Tổng hợp 4-(4-izoxyanato-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-metoxypyridin:



Dung dịch 5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-amin (150 mg, 0,62 mmol) và trietylamin (0,26 mL, 1,86 mmol) trong THF (30 mL) một phần

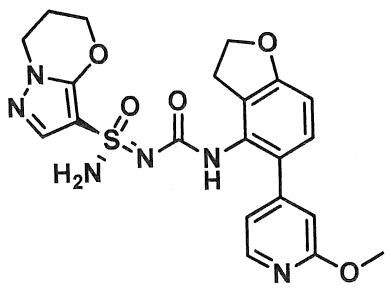
triphosgen (74 mg, 0,25 mmol) tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua nút silica gel để loại bỏ trietylamin hydroclorua. Dịch lọc, chứa 4-(4-izoxyanato-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-metoxypyridin, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 6-7 – Tổng hợp *N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit:

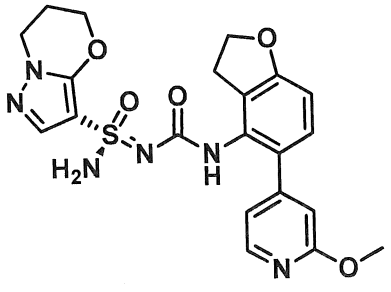


N'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit được điều chế sử dụng quy trình chung đã mô tả để điều chế (*S*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 102 và Ví dụ 103), bằng cách thay thế 3-izoxyanato-2,4-diisopropyl-6-metoxypyridin bằng 4-(4-izoxyanato-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-metoxypyridin trong Bước 1. MS: m/z 471,2 ($M+H^+$).

Bước 8 – Tổng hợp (*S*)-*N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit và (*R*)-*N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Ví dụ 157 và Ví dụ 158):



và



N'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (95 mg, 0,20 mmol) được phân tách bằng SFC đối xứng (Phenomenex Xenluloza-2 (250 mm * 30 mm, 10 um); siêu tới hạn CO_2 / MeOH + 0,1% NH_4OH = 45/55; 70 mL/phút) để tạo ra (*S*)-*N*'-((5-(2-

metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp G, 8,12 phút, đỉnh 1, 25,4 mg, hiệu suất: 26%) và (*R*)-*N*'-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonimidamit (Phương pháp G, 10,22 phút, đỉnh 2, 30,8 mg, hiệu suất: 31%) cả hai đều có dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể được tùy ý chỉ định cho mỗi đồng phân lập thể.

Đỉnh 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H). MS: m/z 471,1 ($M+H^+$).

Đỉnh 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 4,4 Hz,, 2H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H). MS: m/z 471,1 ($M+H^+$).

Phương pháp thử nghiệm sinh học

Chữ viết tắt

PBMCs: tế bào đơn nhân máu ngoại vi

KCs: Tế bào Kupffer

FBS: huyết thanh thai bò

LPS: lipopolysaccarit

Thử nghiệm ức chế và hoạt hóa NLRP3

Một vài trong số các thử nghiệm sau đây được sử dụng để xác định hoạt tính ức chế của hợp chất đối với thể gây viêm NLRP3 sử dụng nigericin - kích thích hoạt hóa thể gây viêm thông thường.

Ví dụ B1: Nuôi cấy tế bào

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PMBCs) người, chứa tế bào lympho (tế bào T, B và NK), bạch cầu đơn nhân và tế bào tua, vừa mới được phân lập từ máu ngoại vi người từ người cho khỏe mạnh. Các tế bào thu được thông qua chương trình hiến được IRB chấp thuận bằng iXCells Biotechnologies mà toàn bộ người hiến đều được kiểm tra

nhiễm vi khuẩn và virut. Tế bào được tinh sạch từ máu ngoại vi sử dụng ly tâm gradien ficoll.

Tế bào Kupffer (KCs) người, đại thực bào gan chuyên dụng thường trú tại khoảng Disse, thu được bằng cách phân lập sử dụng gradien từ mẫu gan thu được *sau khi chết* bởi Samsara Sciences. Các tế bào thu được thông qua chương trình hiến được IRB chấp thuận bằng Samsara Sciences và toàn bộ người hiến đều được kiểm tra âm tính đối với lây nhiễm vi khuẩn và virut.

Ví dụ sinh học B2: Thử nghiệm hoạt hóa thể gây viêm NLRP3

PMBCs được bảo quản lạnh và mới được gieo vào đĩa 96 giếng có đáy hình chữ V tại nồng độ 0,5-1x10^5 tế bào mỗi giếng và ủ qua đêm tại 37°C với 5% CO_2 trong môi trường RPMI 1640 cùng với bổ sung GlutaMAX, 4,5 g/L D-glucoza, 10% huyết thanh thai bò (FBS), 100mM natri Pyruvat, 1% Penixillin/Streptomyxin, 10mM HEPES và 0,05mM β-mercaptoetanol. Tế bào KC được bảo quản lạnh và được phân lập mới được gieo vào đĩa 96 giếng có đáy tròn tại nồng độ 0,6-1,5x10^5 tế bào/giếng và được ủ qua đêm tại 37°C, 5% CO_2 trong môi trường RPMI 1640 cùng với bổ sung GlutaMAX, FBS, 1% Penixillin/Streptomyxin và 10mM HEPES. Ngày tiếp theo, tế bào được mồi với 100 ng/mL lipopolysaccarit (LPS; Sigma Aldrich) trong RPMI 1640 không chứa FBS trong 3 giờ. Sau bước mồi, môi trường được loại bỏ và PMBC được ủ trước với nồng liên tiếp của hợp chất thử nghiệm (0,00017 – 10uM) hoặc tá dược lỏng (DMSO) trong 30 phút trong môi trường không có FBS trước khi thêm chất hoạt hóa NLRP3 vào. Tế bào sau đó được kích thích với 10 µM Nigericin (Sigma Aldrich; InvivoGen) trong 1,5 giờ. Các đĩa được ly tâm tại 1,500 vòng/phút trong 3 phút để tạo hạt tế bào và dịch nổi được chuyển sang đĩa mới để tiến hành thử nghiệm tiếp theo.

Đo lượng xytokin/đánh giá hoạt tính của thể gây viêm NLRP3

Đối với thử nghiệm ELISA, tế bào được gieo vào các đĩa 96 giếng. Sau khi nghiên cứu, dịch nổi được loại bỏ và hàm lượng IL-1β, IL18 và TNFα (Quantikine ELISA, R&D systems) trưởng thành được đo trong môi trường điều hòa tế bào bằng ELISA theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Ví dụ B3: Thử nghiệm CTG (Chuẩn độ tế bào_Glo)

Khả năng sống sót của tế bào được xử lý hợp chất được đo lại sử dụng CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) giúp đo hàm lượng ATP của tế bào cái mà tỷ lệ với số

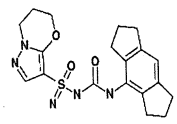
lượng tế bào sống trong giếng. Đây là bộ đếm-sàng lọc để xác định rằng việc hàm lượng Il-1β giảm đi trong tế bào được xử lý bằng hợp chất và được kích thích bằng LPS và nigericin không phải là do độc tính gây độc tế bào, mà là do sự ức chế của con đường gây viêm. Hợp chất ức chế hoạt động thể gây viêm NLRP3 cuối cùng tăng khả năng sống sót của tế bào được kích thích nigericin bằng cách ngăn chặn pyroptosis trung gian NLRP3 mà nếu không thì sẽ dẫn đến ly giải tế bào.

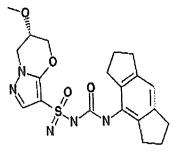
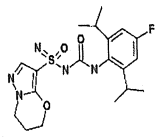
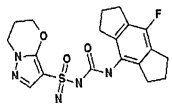
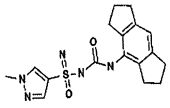
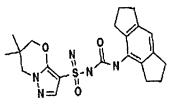
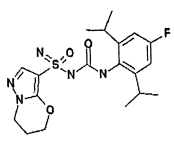
Ví dụ B4: *TNF-α*

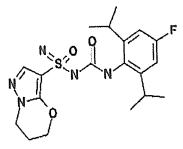
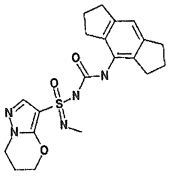
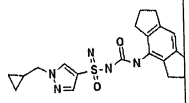
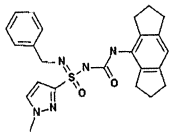
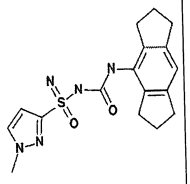
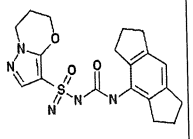
Hàm lượng TNFα trong tế bào được kích thích bằng LPS và nigericin được đo lại bằng thử nghiệm HTRF (Cisbio, Bedford, MA). Hợp chất chọn lọc con đường gây viêm không ức chế sản xuất TNFα cái mà chỉ phụ thuộc vào sự kích thích LPS và tiến hành qua con đường TLR4/NFκB. Việc đo lường sản xuất TNFalpha cũng đóng vai trò là bộ đếm-sàng lọc kỹ thuật để loại bỏ hợp chất gây trở ngại cho chất phản ứng HTRF. Do đó, hợp chất mà ức chế cả hàm lượng IL-1β và TNFα được đánh giá hoặc là không chọn lọc đối với thể gây viêm hoặc là gây trở ngại cho đọc kết quả thử nghiệm HTRF.

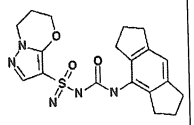
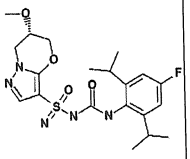
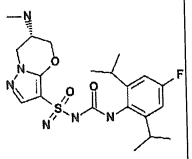
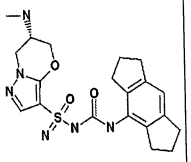
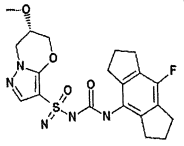
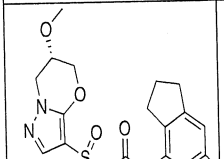
Kết quả thử nghiệm

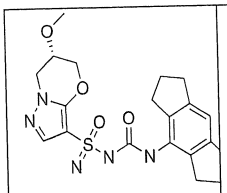
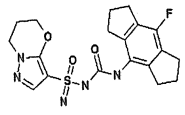
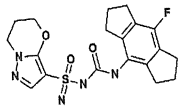
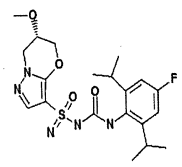
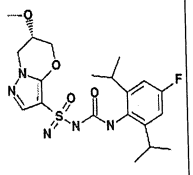
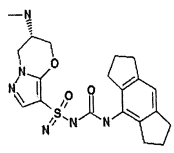
Kết quả của các hợp chất nhất định được trình bày bên dưới. Đối với bảng bên dưới, A: <100nM; B: 100nM - 1μM; C: 1 - 10μM; D: >10μM.

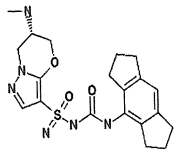
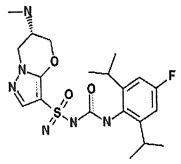
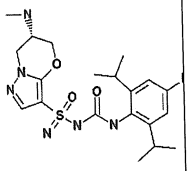
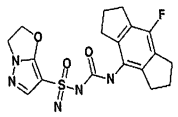
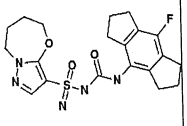
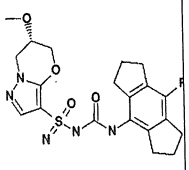
Hợp chất	**Chỉ một đồng phân lập thể duy nhất**	**PBMC IL-1 β IC50**	**PBMC CTG IC50**	**PBMC TNF α IC50**	**Kupffer IL- β B IC50**	**Kupffer CTG IC50**	**Kupffer TNF α IC50**
	Không	A	B		B	B	

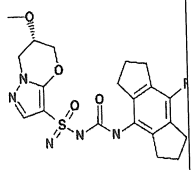
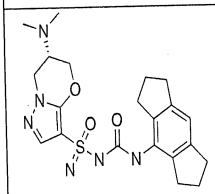
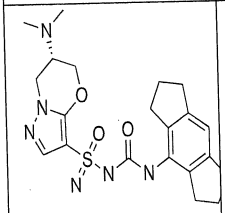
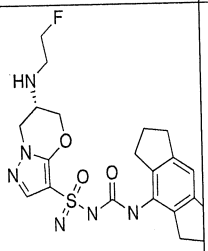
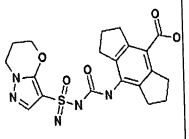
	Không	A	A				
	Không	B	B				
	Không	A	A				
	Không	B	B				
	Không	A	A				
	Có	B	A				

	Có	B	A				
	Không	D	D				
	Không	B	B				
	Không	D					
	Không	C	A	D			
	Có	A	A	D			

	Có	C	A	D			
	Không	B	A	D			
	Không	B	B	D			
	Không	A	A	D			
	Không	A	A	D			
	Có	B	B	D			

	Có	A	A	D	A	A	D
	Có	A	A	D			
	Có	C	B	D			
	Có	C	A	D			
	Có	B	B	D			
	Có	B					

	Có	A	A	D	A	A	D
	Có	B	D	D			
	Có	D		D			
	Không	A	C	D			
	Không	A	D	D			
	Có	B	A	D			

	Có	A	A	D			
	Có	B	A	D			
	Có	A	A	D			
	Có	A	B	D			
	Không	D	D	D			

Ví dụ B5: Thử nghiệm PMBC IL-1β HTRF

Nuôi cấy tế bào và thử nghiệm hoạt tính của thể gây viêm NLRP3:

Tế bào PMBC tươi của người được mua từ StemCells Technologies. Tế bào được rã đông nhanh trong bể nước 37°C và tạo huyền phù lại trong môi trường thử nghiệm

mới chứa môi trường RPMI 1640 chứa 1% natri pyruvat, 10 mM HEPES, 2,5 g/L glucoza và 55 µM 2-Mercaptoetanol. Mật độ tế bào được điều chỉnh thành 8,1 x 10^5 tế bào/mL. Các tế bào được mồi bằng cách thêm lipopolysaccarit (Invivogen Ultrapure lipopolysaccarit từ E. coli, *tlrl-3pelps*) tại nồng độ cuối cùng là 100ng/mL trong huyền phù tế bào. 37µL huyền phù tế bào với LPS được gieo vào mỗi giếng trong đĩa 384 giếng và ủ trong 3 giờ tại 37°C và 5% CO_2. Sau khi mồi, PBMC được ủ trước với hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp với nồng độ ban đầu là 40µM sau đó pha loãng 2 lần đối với đường cong 20 điểm hoặc tá dược lỏng (DMSO) trong 30 phút trong môi trường thử nghiệm tại 37°C và 5% CO_2. Các tế bào được kích thích với 10 µM nigericin (Invivogen, *tlrl-nig-5*) trong 90 phút tại 37°C và 5% CO_2 để hoạt hóa con đường gây viêm phụ thuộc NLRP3 và giải phóng Il-1β trong dịch nổi nuôi cấy tế bào. Tế bào được ly tâm tại 1200 vòng/phút trong 1 phút và 40µL dịch nổi được chuyển sang đĩa mới và bảo quản tại -80°C cho đến khi phân tích IL-1β.

Thử nghiệm IL-1β HTRF:

16 µL dịch nổi được thêm vào đĩa HTRF 384 giếng màu trắng, sau đó bổ sung thêm 4 µL dung dịch hỗn hợp thuốc HTRF vào mỗi giếng. Các đĩa được ly tâm nhanh, bịt kín và ủ qua đêm tại nhiệt độ phòng. Ngày tiếp theo, tín hiệu HTRF được đọc trên Pherastar và tỷ số 665/620 được tính toán theo hướng dẫn của nhà sản xuất để thu được nồng độ của Il-1β trong dịch nổi nuôi cấy tế bào.

Ví dụ B6: Thử nghiệm đốm THP-1 ASC-GFP

Nuôi cấy tế bào:

Dòng tế bào THP-1 ASC-GFP được mua từ Invivogen, San Diego, dùng cho thử nghiệm hoạt hóa thể gây viêm. Tế bào THP-1 ASC-GFP biểu hiện ổn định protein dung hợp ASC::GFP 37,6kDa mà có khả năng quan sát sự hình thành đốm bằng kính hiển vi sau khi hoạt hóa con đường gây viêm phụ thuộc NLRP3. Duy trì tế bào tại mật độ 600,000 tế bào/mL trong môi trường sinh trưởng chứa RPMI 1640, 2mM L-glutamin, 25mM HEPES và 10% huyết thanh thai bò bị bất hoạt bởi nhiệt tại 37°C và 5% CO_2. Các tế bào được cấy chuyển mỗi 3-4 ngày và sử dụng cho thử nghiệm cho đến khi đạt 20 lần cấy chuyển.

Thử nghiệm hoạt hóa thể gây viêm NLRP3:

Thu lấy tế bào THP-1 ASC-GFP bằng cách ly tâm tế bào tại 800 vòng/phút trong 5 phút. Dịch nổi nuôi cấy tế bào được loại bỏ và tế bào được tạo huyền phù lại trong

môi trường mới tại mật độ $1x10^6$ tế bào/mL trong môi trường thử nghiệm chứa RPMI 1640, 2mM L-glutamin, 25mM HEPES và 10% huyết thanh thai bò bị bất hoạt bởi nhiệt. Phorbol 12-myristat 13-axetat (PMA) (Invivogen,*tlrl-pma)* được thêm vào huyền phù tế bào tại nồng độ cuối cùng là 500ng/ml và trộn đều. 40,000 tế bào được thêm vào mỗi giếng trong đĩa 384 giếng và được biệt hóa thành đại thực bào qua đêm tại 37°C và 5% CO_2. Các tế bào được mồi với 1 µg/mL lipopolysaccarit (Invivogen Ultrapure lipopolysaccharide từ E. coli, *tlrl-3pelps*) trong môi trường thử nghiệm trong 3 giờ tại 37°C và 5% CO_2. Sau khi mồi, môi trường được loại bỏ và tế bào THP-1 ASC-GFP được ủ trước với hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp với nồng độ ban đầu là 40 µm sau đó pha loãng 2 lần đối với đường cong 20 điểm hoặc tá dược lỏng (DMSO) trong 30 phút trong môi trường thử nghiệm tại 37°C và 5% CO_2. Các tế bào được kích thích với 10 µM nigericin (Invivogen, *tlrl-nig-5*) trong 90 phút tại 37°C và 5% CO_2 để hoạt hóa con đường gây viêm phụ thuộc NLRP3 và hình thành đốm. Sau khi kích thích, tế bào được cố định với 4,8% paraformaldehyt (Electron Microscopy Sciences #15710-S) và được ủ tại nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tế bào sau đó được rửa 3 lần với 100 µL muối đệm phosphat và được thẩm thấu với sự có mặt của đệm thẩm thấu/cản trở trong 20 phút tại nhiệt độ phòng. Tế bào sau đó được rửa 3 lần với 100 µL muối đệm phosphat và ủ trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng với sự có mặt của hoechst. Sau khi nhuộm với Hoechst, các tế bào được rửa 3 lần với 100 µL muối đệm phosphat và tạo ảnh để tạo ra đốm ASC.

Tạo ảnh các đốm ASC-GFP:

Tế bào THP-1 ASC-GFP được tạo ảnh trong kênh 488 và Hoechst. Kênh Hoechst được sử dụng để đếm tế bào và kênh 488 được sử dụng để xác định số lượng đốm GFP ASC trong trường ảnh. Phần trăm tế bào có đốm được tính toán bằng cách chia số lượng đốm dương tính GFP cho tổng số lượng tế bào.

Kết quả thử nghiệm bổ sung được trình bày trong Bảng B1-a, bảng B1-b, và Bảng B1-c.

Bảng B1-a

Ví dụ Số	PBMC IL-1β IC_{50} (µM)	PBMC CTG IC_{50} (µM)	PBMC TNFα IC_{50} (µM)
1	0,082	0,30	
2	0,024	0,100	

Ví dụ Số	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
3	0,41	0,176	
4	0,050	0,035	
5	1,02	0,648	
6	0,014	0,003	
7	0,29	0,003	
8	1,00	0,002	
9	>10	>10	
10	0,35	0,36	
11	>10		
12	1,39	0,006	>10
13	0,035	0,008	>10
14	1,91	0,001	>10
15	0,30	0,095	>10
16	0,27	0,131	>10
17	0,019	0,008	>10
18	0,016	0,0001	>10
19	1,12	0,86	>10
20	0,004	0,019	>10
21	4,72	1,05	>10
22	0,095	0,066	
23	8,82	0,039	>10
24	0,24	0,127	>10
25	0,30	0,008	
26	0,0076	0,002	>10
27	0,12	>10	>10
28	>10		>10
29	0,094	3,75	>10
30	0,067	>10	>10
31	0,15	0,020	>10
32	0,013	0,005	>10
33	0,89	0,002	>10

Ví dụ Số	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
34	0,006	0,004	>10
35	0,18	0,25	
36	0,050	0,17	
37	>10	>10	
38	2,03	1,16	
39	0,019	0,15	
40	0,0049	0,003	
41	6,8	1,31	
42	0,005		
43	0,43		
44	0,086		
45	0,0007		
46	0,007		
47	0,33		
48	>10		
49	0,49		
50	0,20		
51	>10		
52	15,1		
53	0,47		
54	0,33		
55	>10		
56	>10		
57	1,67		
58	>10		
59	0,095		
60	3,64		
64	>20		
66	>20		
67	0,22		
68	0,38		

Ví dụ Số	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
95	2,23		

Bảng B1-b

Ví dụ Số	Kupffer IL-1 β IC_{50} (μM)	Kupffer CTG IC_{50} (μM)	Kupffer TNFα IC_{50} (μM)
1	0,123	0,103	
20	<0,1	<0,1	>10
26	0,020	0,021	>10

Bảng B1-c

Ví dụ Số	THP1 ASC Speck IC_{50} (μM)
8	9,4
13	0,075
14	1,2
19	0,64
22	0,15
26	0,0097
27	0,20
28	4,40
29	0,14
30	0,36
31	0,62
32	0,045
33	1,60
36	0,066
37	>20
38	1,5
40	0,0088

41	0,43
42	0,018
43	1,90
44	0,45
45	0,011
46	0,081
47	1,7
49	0,4
50	0,43
51	17
52	>20
53	1,2
54	0,36
55	7,2
56	>20
58	5,5
59	0,26
61	>20
62	0,92
63	0,14
64	>20
65	0,34
66	>20
67	1,4
68	0,33
69	0,03
70	>20
71	>20
72	2,5
73	>20
74	>20
75	15
76	2,6

77	>20
78	0,093
79	1,0
80	4,5
81	0,02
82	0,27
83	0,008
84	>20
85	>20
86	>20
87	2,9
88	7,7
89	>20
90	0,32
91	0,49
92	8,2
93	0,36
94	0,36
96	>20
97	1,3
98	>20
99	1,7
100	2,7
101	>20
102	5,1
103	>20
104	0,32
105	9,9
106	0,15
107	9,0
108	>20
109	5,7
110	0,12

111	0,1
112	0,61
113	>20
114	4,4
115	2,5
116	2,1
117	4,3
118	>20
119	0,058
120	1,2
121	2,7
122	0,8
123	0,12
124	0,054
125	1,7
126	>20
127	3,3
128	1,7
129	0,019
130	14
131	0,92
132	1,2
133	2,8
134	>20
135	>20
136	3,8
137	0,028
138	0,79
139	0,0043
140	0,56
141	1,6
142	0,084
143	1,2

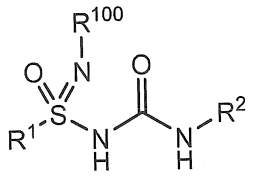
144	0,056
145	3,8
146	2,6
147	>20
148	0,71
149	0,65
150	0,024
151	>20
152	4,1
153	1,4
154	1,8
155	0,008
156	0,013
157	0,71
158	0,025

Tương đương

Trong khi sáng chế được mô tả cùng với kết hợp với các phương án cụ thể như nêu ở đây, nhiều thay thế, biến đổi và biến thể khác của nó sẽ được hiểu rõ bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các biến thể, thay thế, biến đổi này đều được dự tính nằm trong phạm vi và tinh thần của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo (I-5),

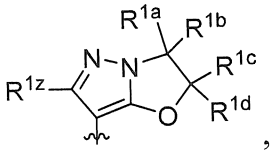


(I-5),

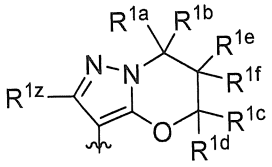
hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

R^{100} được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, D, -CN, $-C(O)R^{3b}$, và C_1-C_6alkyl; trong đó C_1-C_6alkyl độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, $-OR^{3a}$, C_6aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

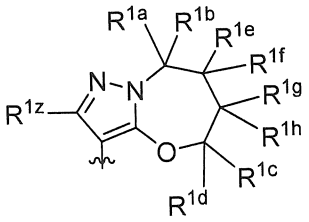
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm



,



, và



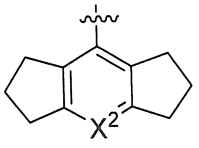
;

R^{1z} là H, D, halogen, -CN, hoặc C_1-C_6alkyl; trong đó C_1-C_6alkyl độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, và $-OR^{7a}$;

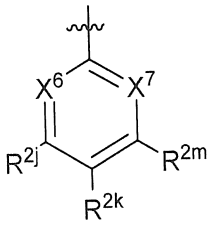
mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{11a}$, $–OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $–NR^{11a}R^{12a}$, $–NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $–NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

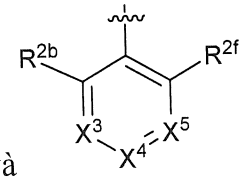
hai trong số các nhóm sau đây, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, khi có mặt, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b}R^{14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $-NR^{13a}R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, và $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$; hoặc

hai nhóm cùng gắn vào một nguyên tử R^{1a} và R^{1b}; R^{1c} và R^{1d}; R^{1e} và R^{1f}; hoặc R^{1g} và R^{1h}, khi có mặt, tạo thành nhóm oxo;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl có 5 cạnh, 

,



, và 

; trong đó heteroaryl có 5 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^{23a}$, $-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}xycloalkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

X^2 là N hoặc CR^{2a};

X^3 là N hoặc CR^{2c};

X^4 là N hoặc CR^{2d};

X^5 là N hoặc CR^{2e};

X^6 và X^7 độc lập là N hoặc CR^{2n}, trong đó ít nhất một trong số X^6 và X^7 là N;

R^{2a} là H, D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, $-C(O)NR^{15a}R^{16a}$,
$-C(O)OR^{15a}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)R^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$, hoặc $-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$, trong đó C_1-C_6alkyl và C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập không được thế hoặc

được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, -OR^{15a}, -$C(O)R^{15b}$, -$NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{17a}$, $–OR^{17a}$, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $–NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $–NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

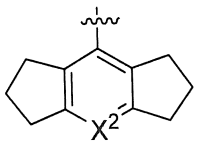
hai nhóm liền kề R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$;

mỗi R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} độc lập H, D, halogen, -CN, $–NO_2$, $–SR^{17a}$, $–OR^{17a}$, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $–NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, -OR^{17a}, -$C(O)R^{17b}$, -$P(O)R^{17b}R^{18b}$, -$S(O)_2R^{17b}$, -$S(O)R^{17b}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$, -$NR^{17a}C(O)NR^{18a}$, $–NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; hoặc

hai nhóm liền kề R^{2j}, R^{2k}, R^{2m}, và R^{2n} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, $-OR^{19a}$, và $-NR^{19a}R^{20a}$;

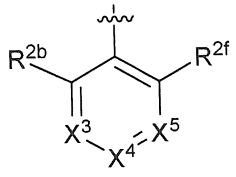
R^{3a}, R^{7a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, R^{20a}, R^{23a}, và R^{24a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; và

R^{3b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15b}, R^{17b}, R^{18b}, R^{23b}, và R^{24b} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, -OH, -O(C_1-C_6alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó C_1-C_8alkyl, C_2-C_8alkenyl, C_2-C_8alkynyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_4-C_8xycloalkenyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, -CN, halogen, C_1-C_6alkyl, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), -N(C_1-C_6alkyl)$_2$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là 

.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó X^2 là CR^{2a} và R^{2a} là H, halogen, -CN, $–OR^{15a}$, $-C(O)OR^{15a}$, hoặc C_1-C_6alkyl; trong đó C_1-C_6alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -CN, $-OR^{15a}$, $-C(O)R^{15b}$, $-NR^{15a}R^{16a}$, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 là 

.

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e}; và

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, $–OR^{17a}$, C_1-C_6alkyl, C_6aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_1-C_6alkyl, C_6aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, $–OR^{17a}$, $–NR^{17a}R^{18a}$, $–NR^{17a}C(O)R^{18a}$, và $-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$.

6. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e}; và

mỗi R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, và -CN.

7. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e}; và

R^{2b} và R^{2c} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, -CN, C_1-C_6alkyl, -OR^{19a}, và $NR^{19a}R^{20a}$; và

mỗi R^{2d}, R^{2e}, và R^{2f} độc lập là H, D, halogen, –OR^{17a}, C_1-C_6alkyl, C_6aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_1-C_6alkyl, C_6aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, –OR^{17a}, –$NR^{17a}R^{18a}$, –$NR^{17a}C(O)R^{18a}$, và -$NR^{17a}C(O)OR^{18a}$.

8. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

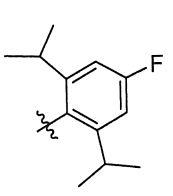
X^3 là CR^{2c}; X^4 là CR^{2d}; và X^5 là CR^{2e}; và

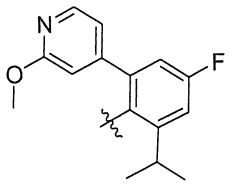
R^{2b} và R^{2c} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, và C_1-C_6alkyl;

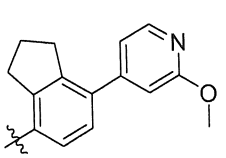
R^{2e} và R^{2f} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành C_3-C_{10}xycloalkyl, trong đó C_3-C_{10}xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, D, và C_1-C_6alkyl; và

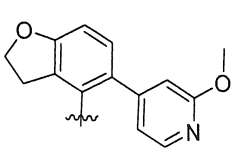
R^{2d} là H, D, halogen, -CN, hoặc C_1-C_6alkyl.

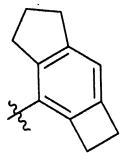
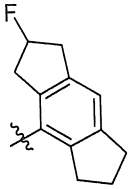
9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm

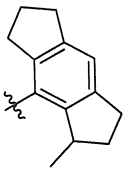
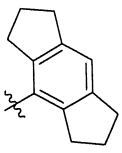
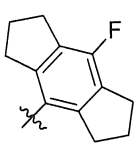


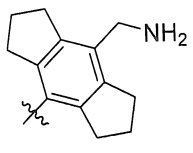
,


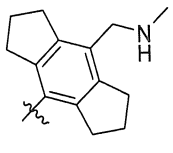
,


,


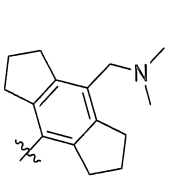
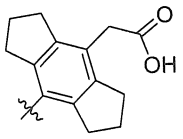
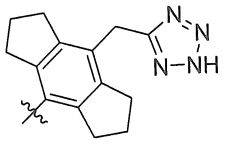
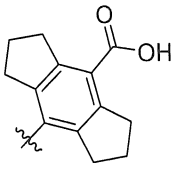
,

,


,

,

,


,


,


,




, và 
.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

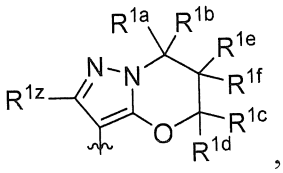
mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, nếu có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_{10}xycloalkyl, C_6aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh.

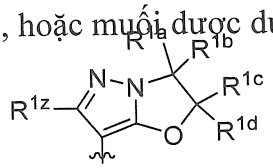
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó:

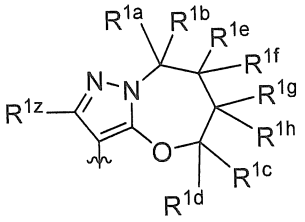
mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, và R^{1h}, nếu có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, $-OR^{11a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, C_1-C_6alkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh;

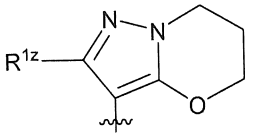
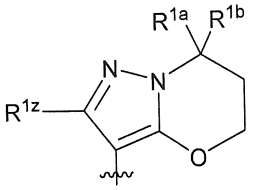
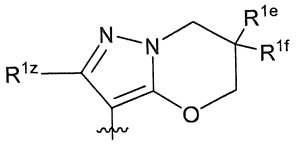
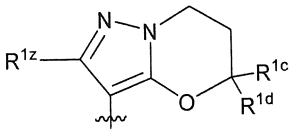
trong đó C_1-C_6alkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 7 cạnh độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, $-OR^{11a}$, và $-NR^{11a}R^{12a}$;

trong đó R^{11a} và R^{12a} độc lập là, tại mỗi lần xuất hiện, H, D, hoặc C_1-C_8alkyl, trong đó C_1-C_8alkyl độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm D, halogen, -OH, -O-C_1-C_6alkyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alkyl), và -N(C_1-C_6alkyl)$_2$.

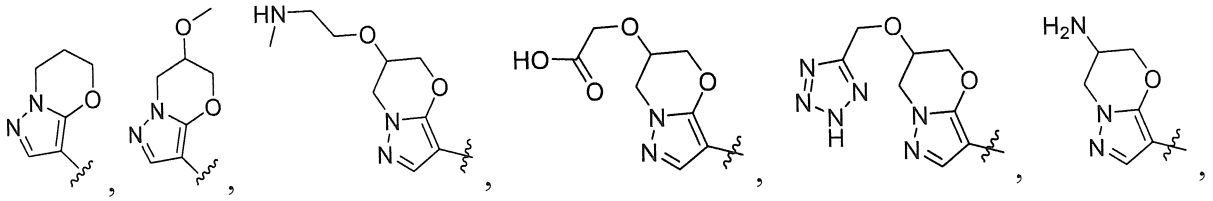
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 là 
, R^{1z} là H, và R^{100} là H.

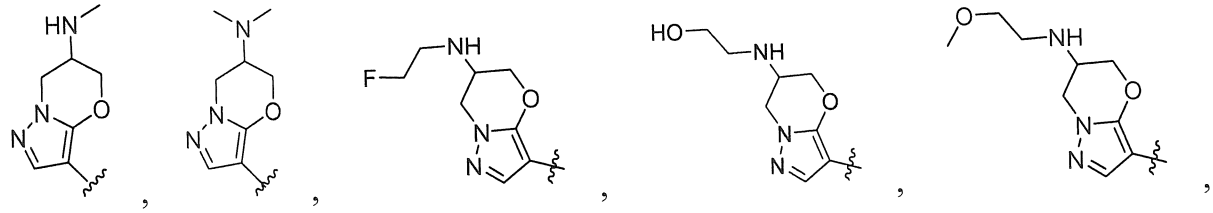
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 là  , R^{1z} là H, và R^{100} là H.

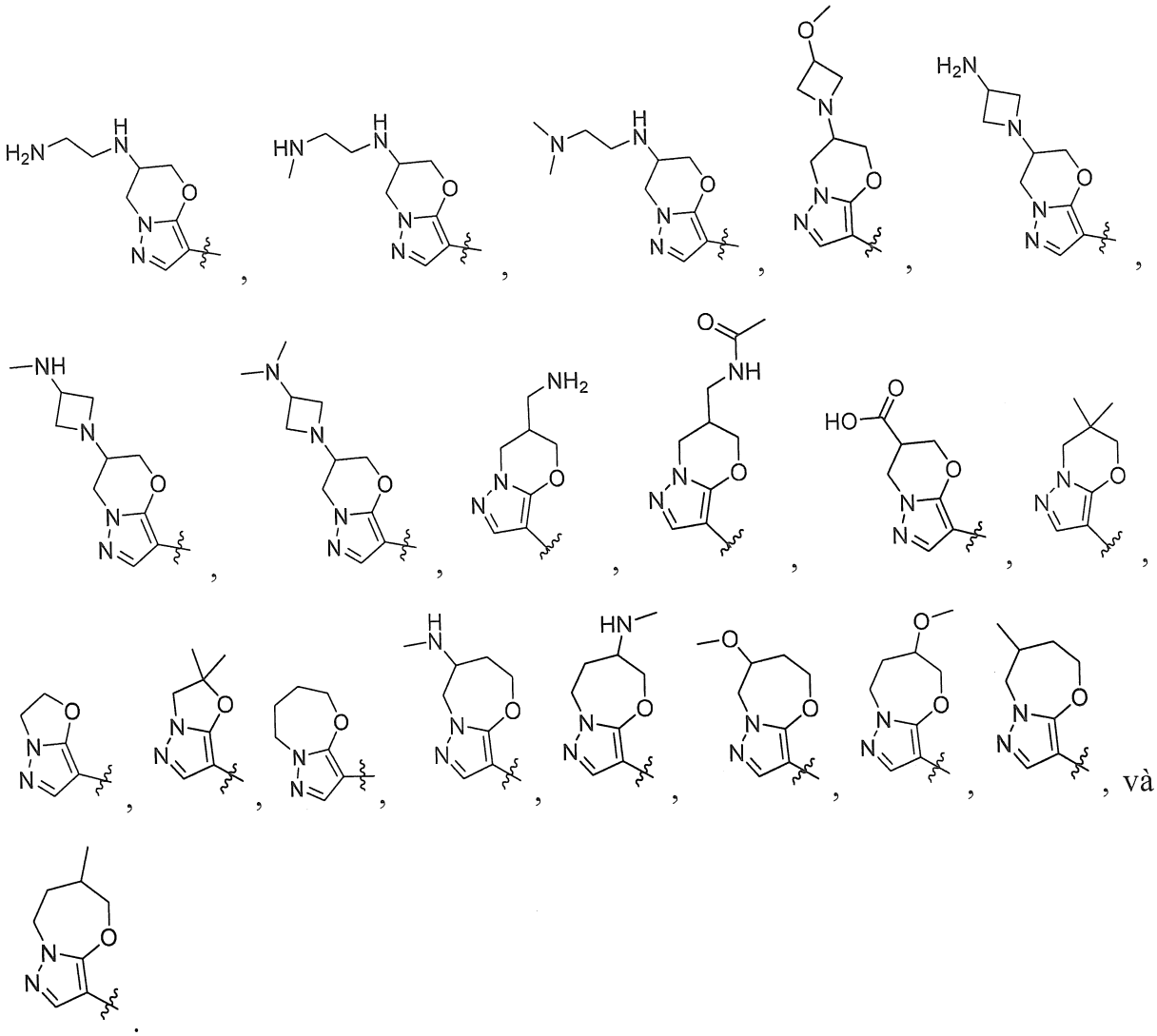
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 là  , R^{1z} là H, và R^{100} là H.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  và  , và R^{1z} là H.

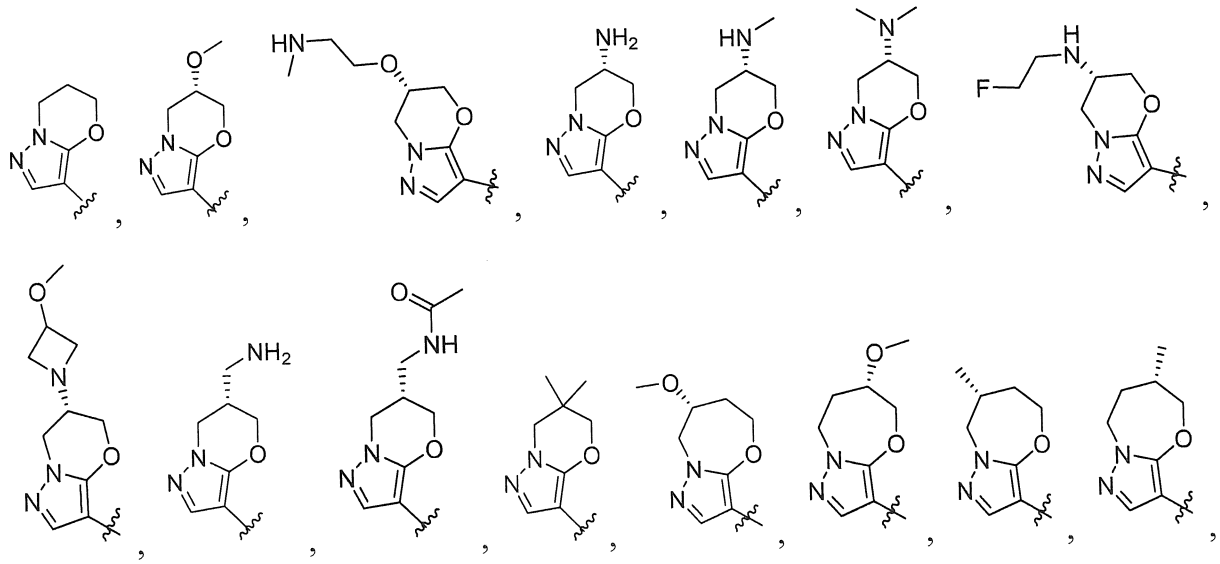
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

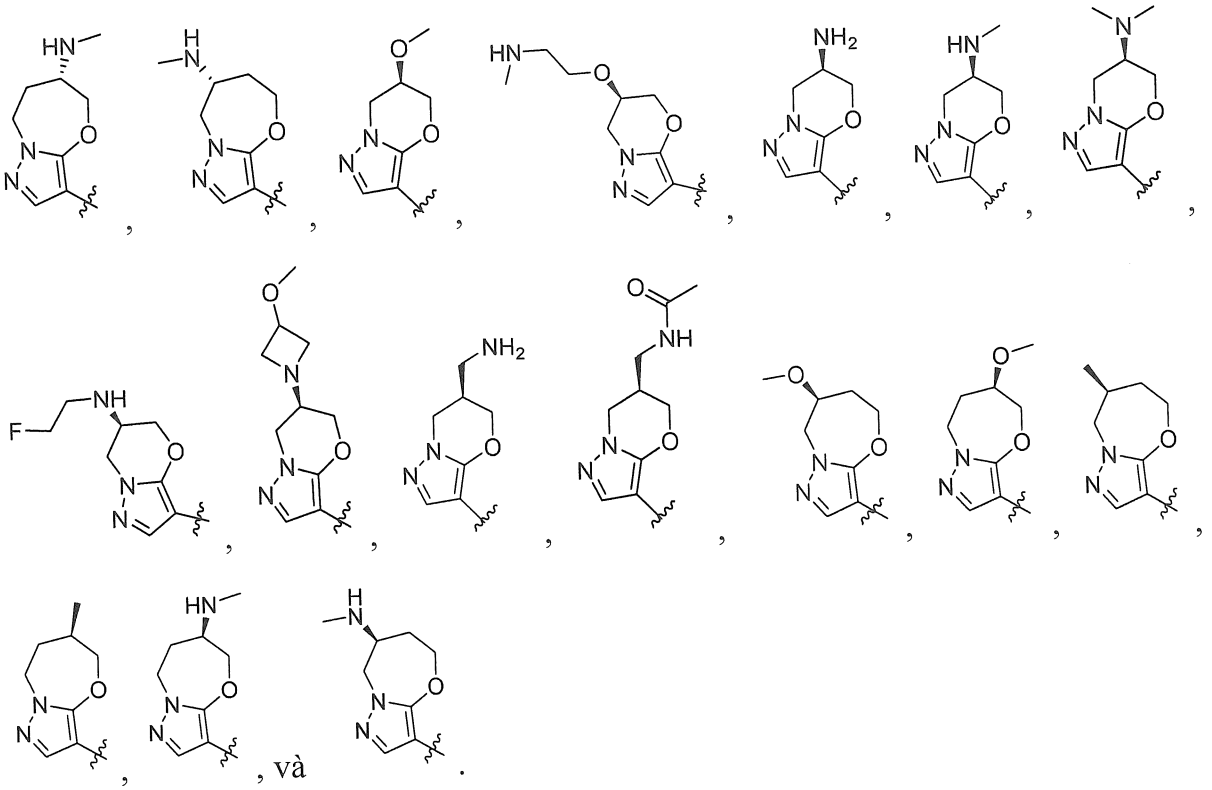




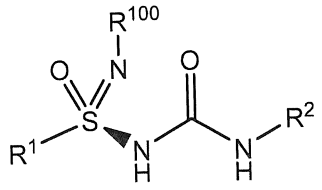


17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

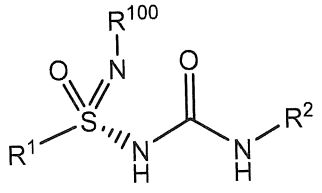




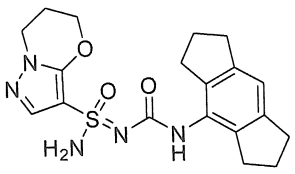
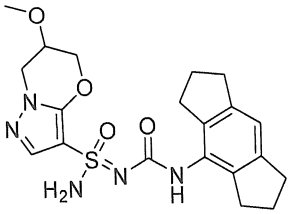
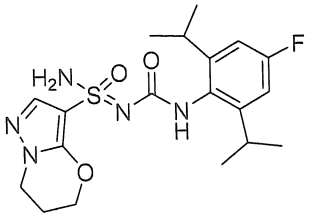
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:

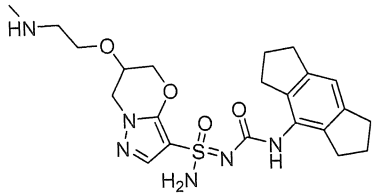
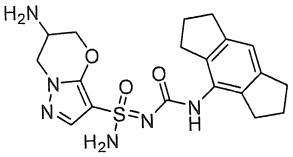
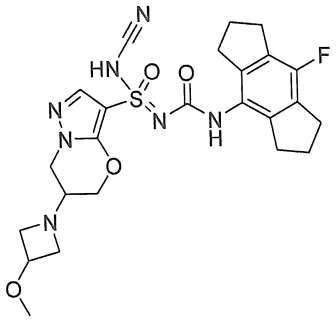
 (Ia).

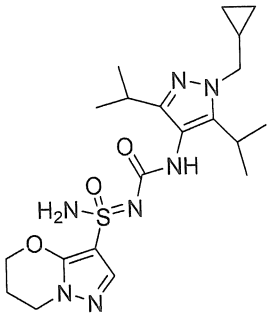
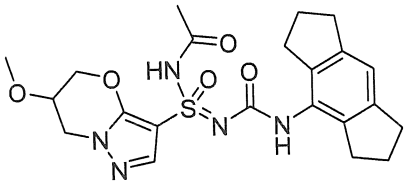
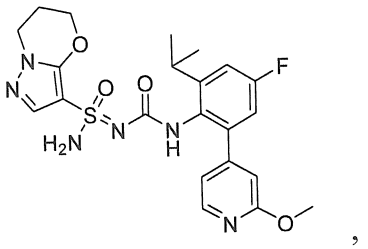
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo:

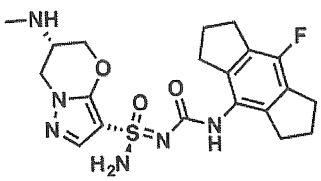
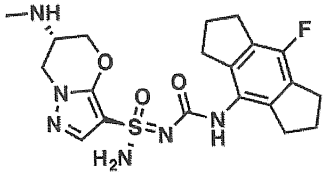
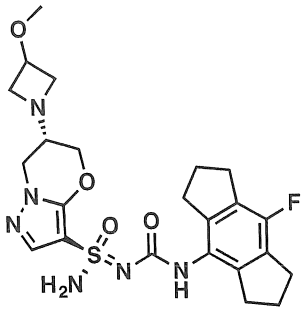
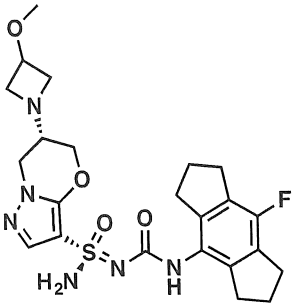
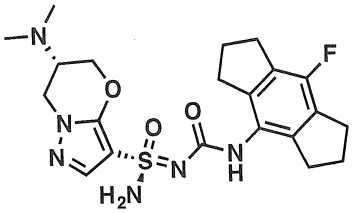
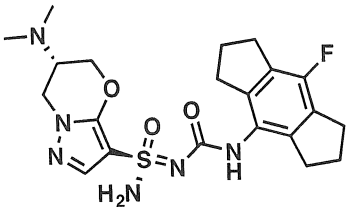
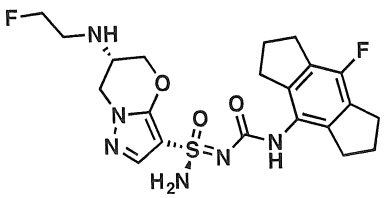
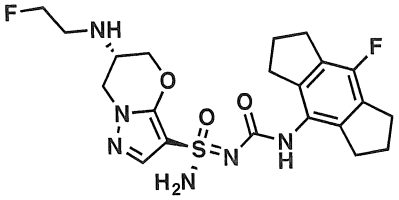
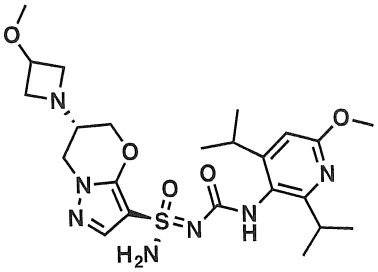
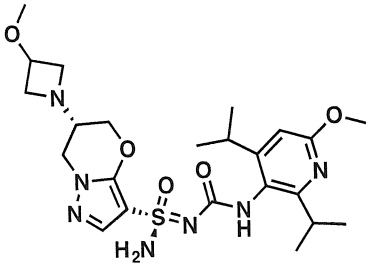
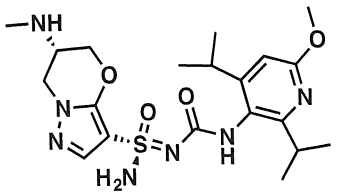
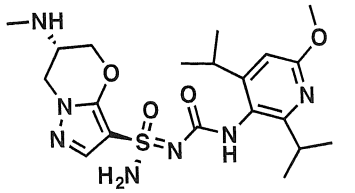
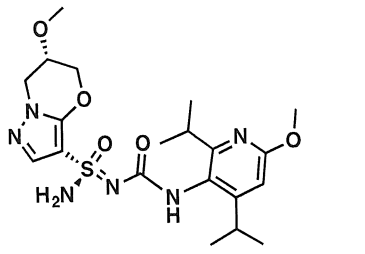
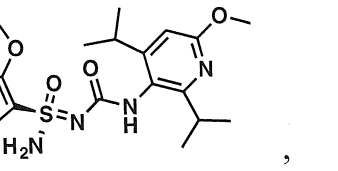
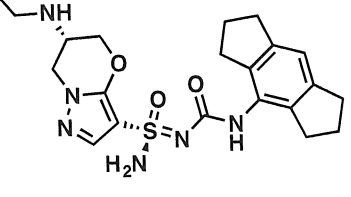
 (Ib).

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:


,

,

,

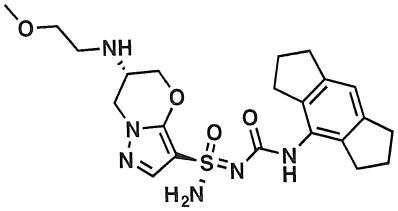
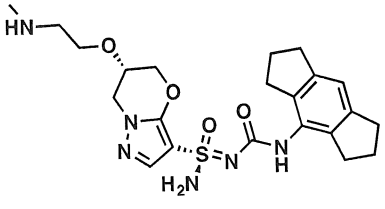

,

,

,

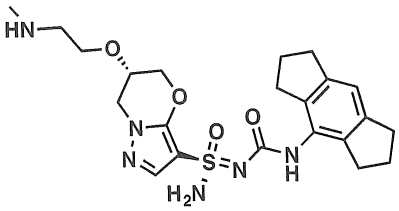
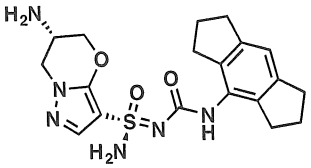
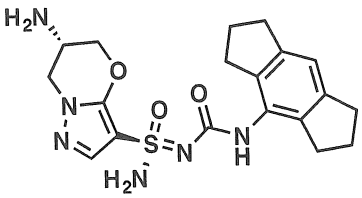
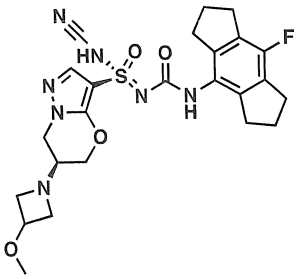
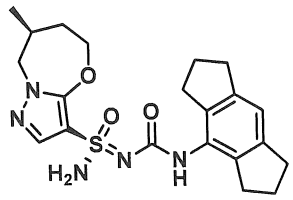
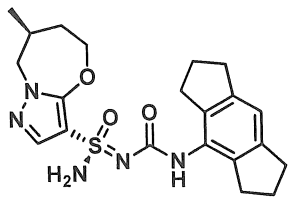
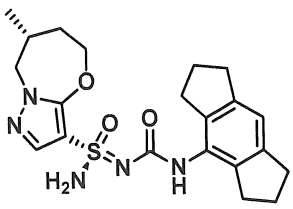
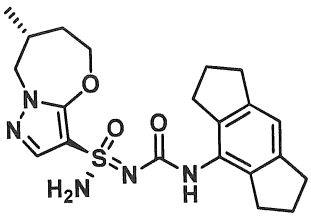
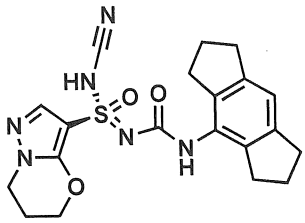
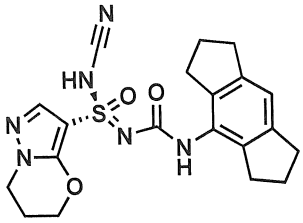
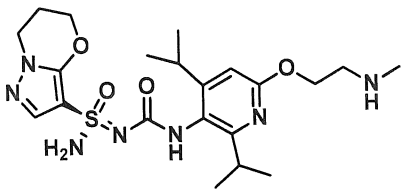
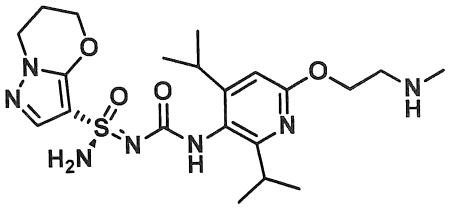
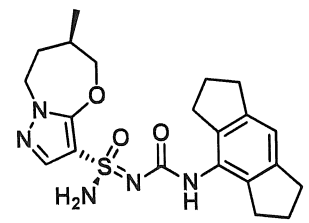
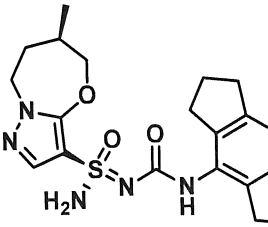
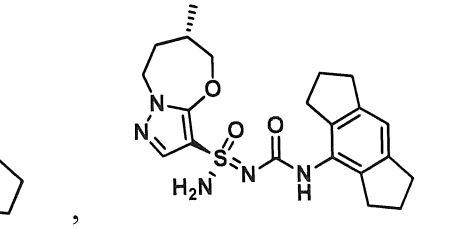
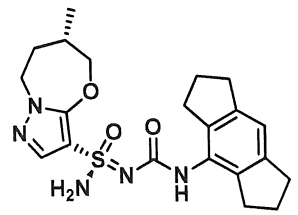
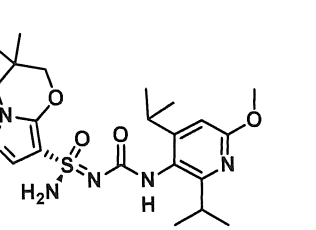
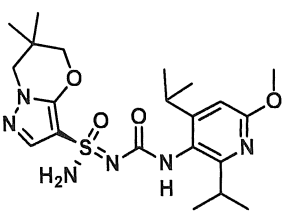
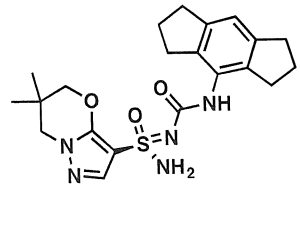
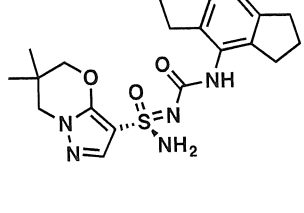
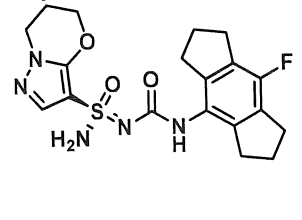
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

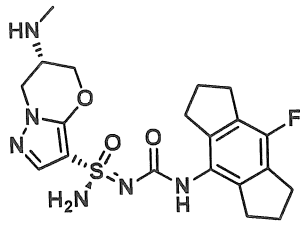
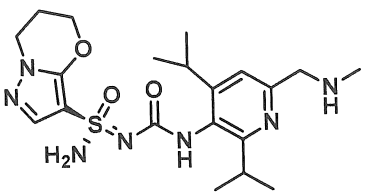
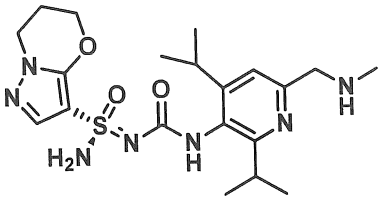
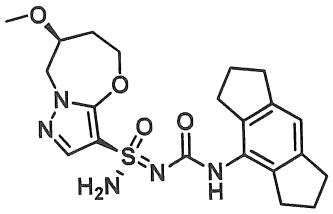
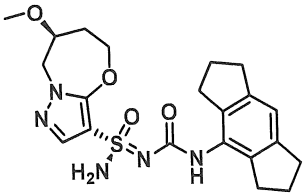
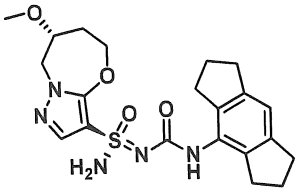
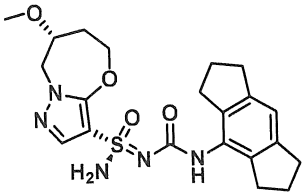
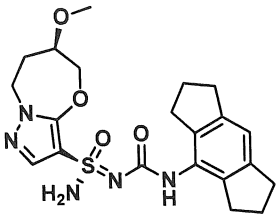
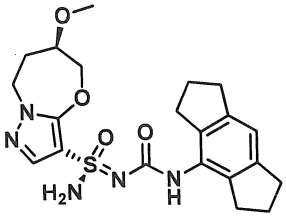
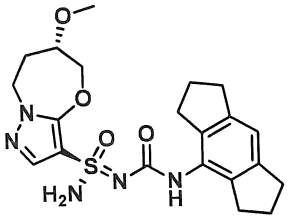
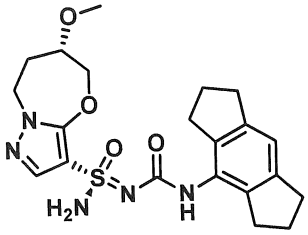
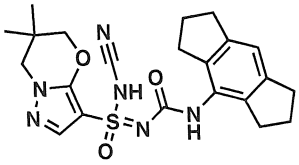
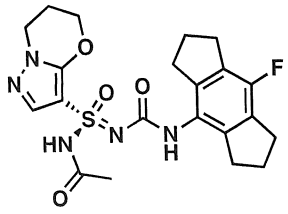
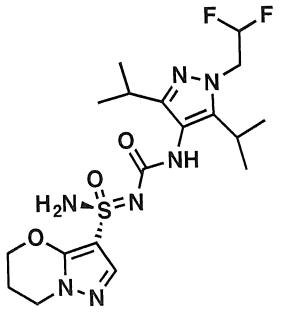
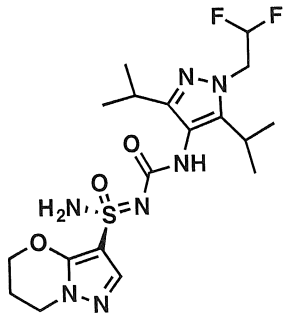
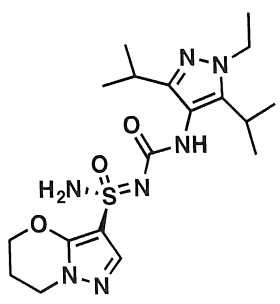
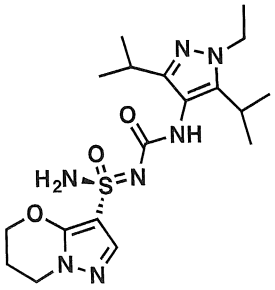
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

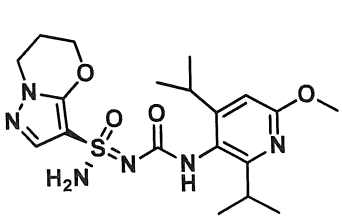
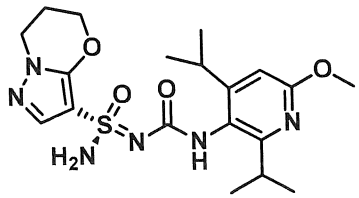
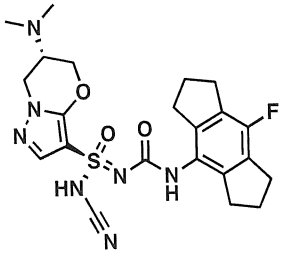
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

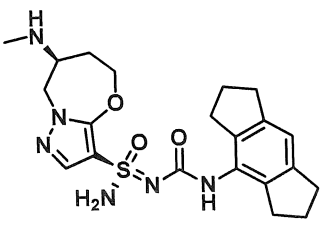
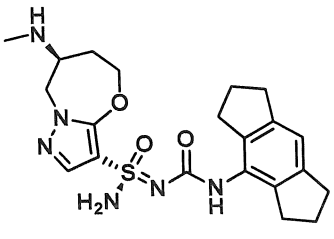
,

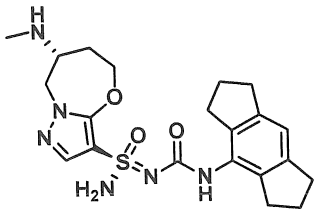
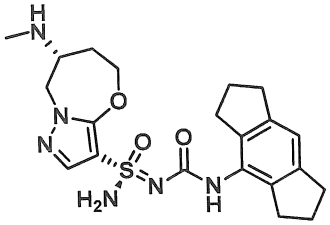
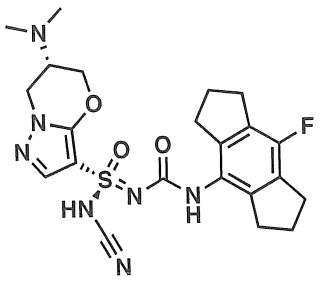
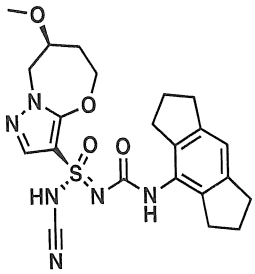
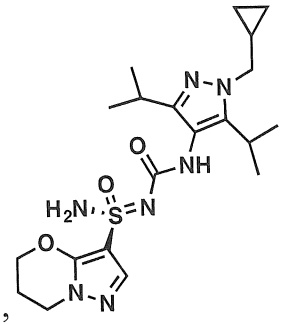
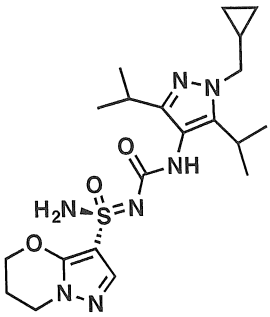
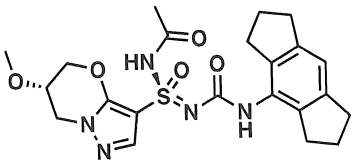
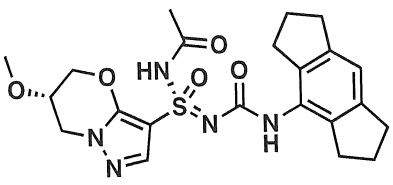
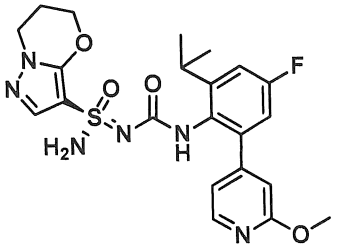
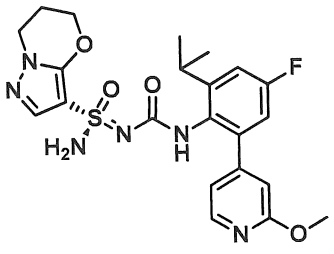
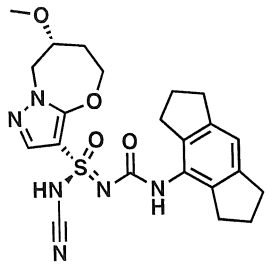
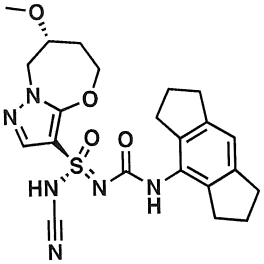
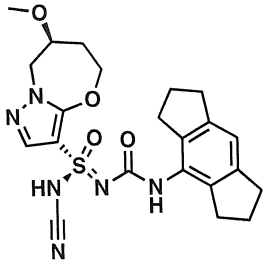
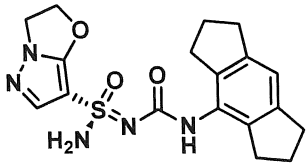
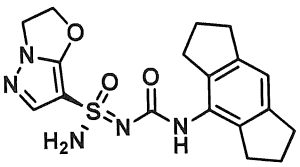
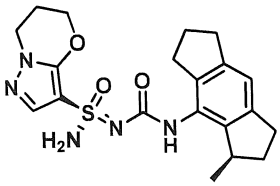
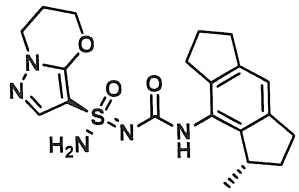
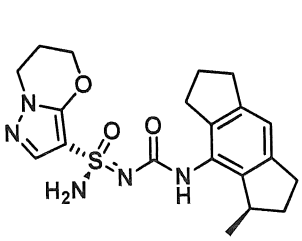
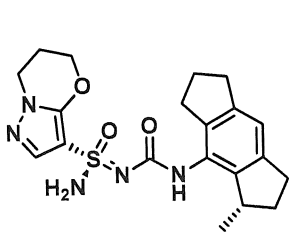
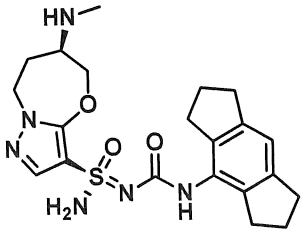
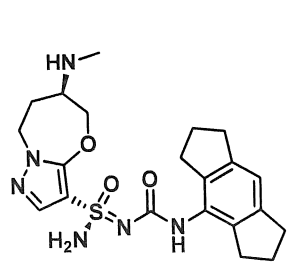
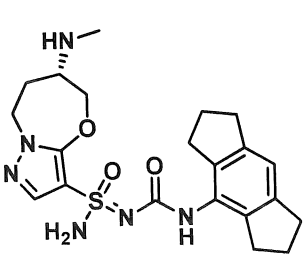
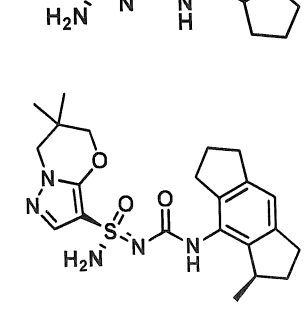
,

,

,

,

,

,

,

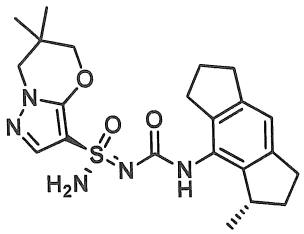
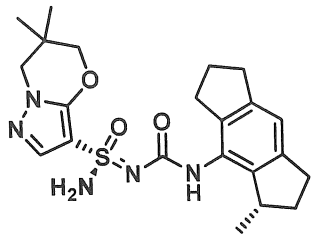
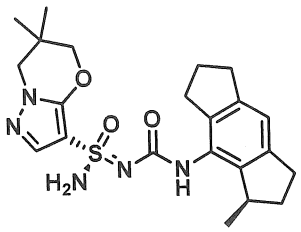
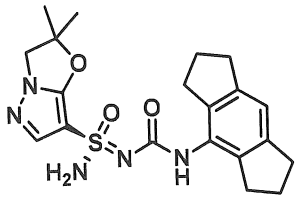
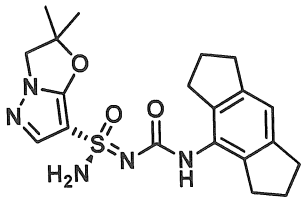
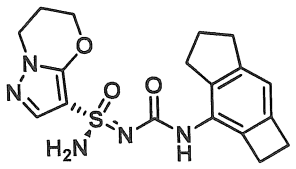
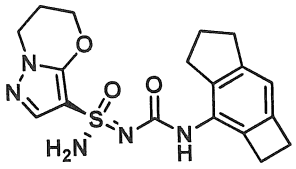
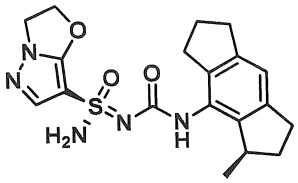
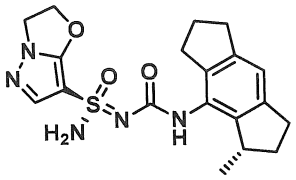
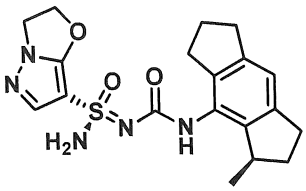
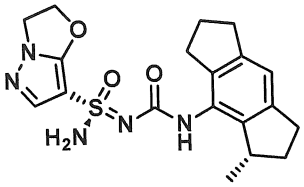
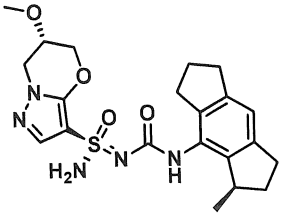
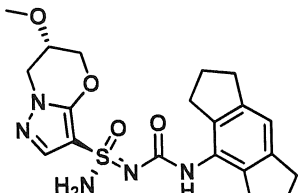
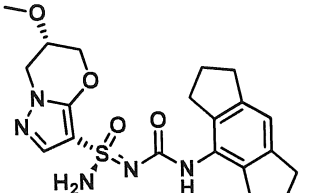
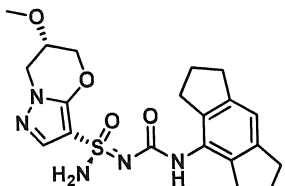
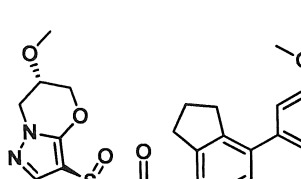
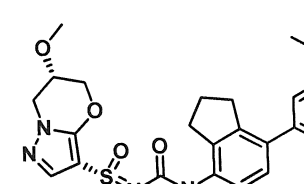
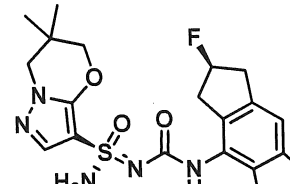
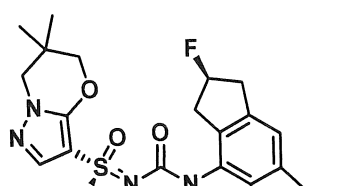
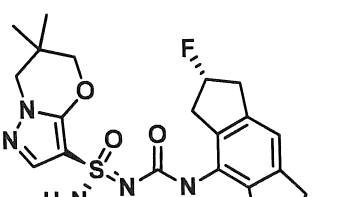
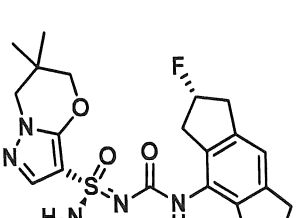
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

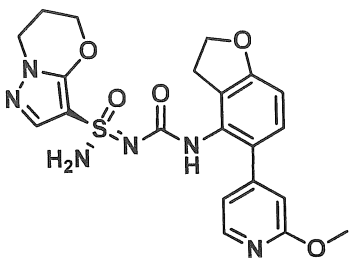
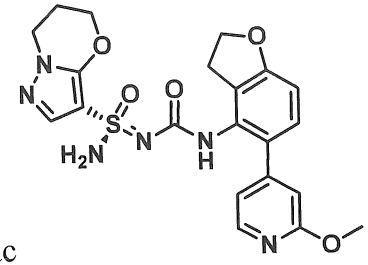
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

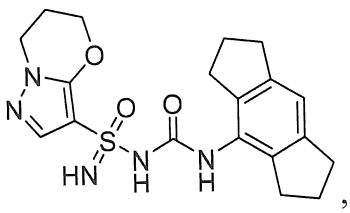
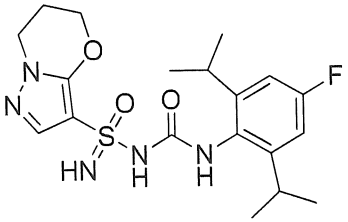
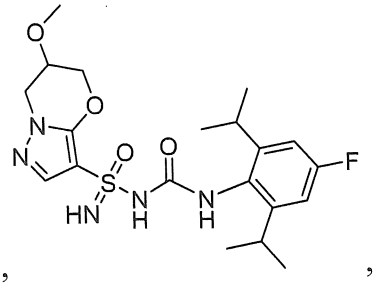
,

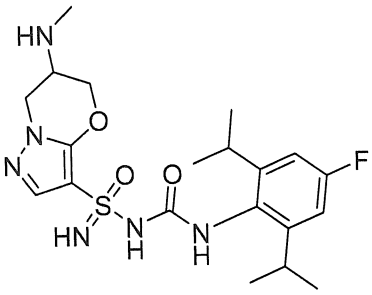
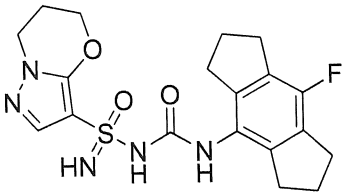
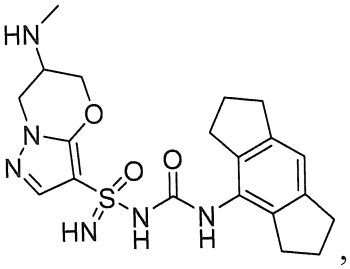
,

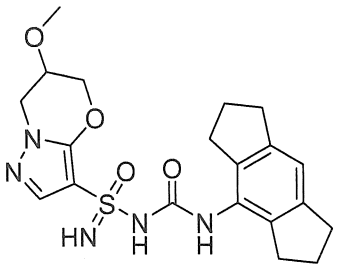
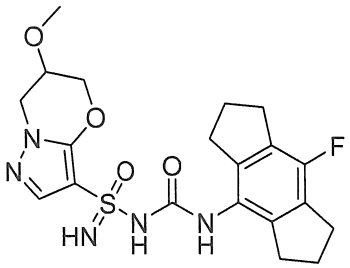
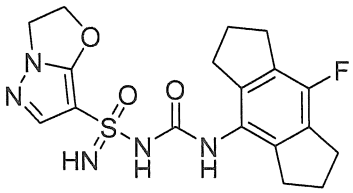
,

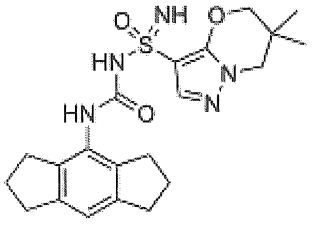
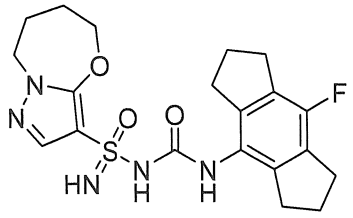
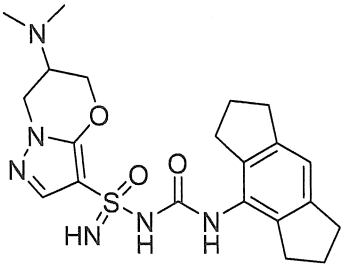
 , hoặc  , hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó.

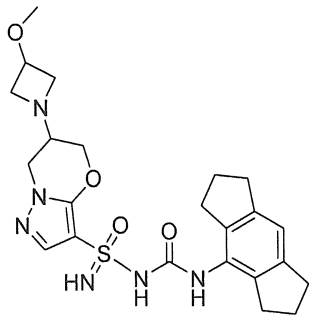
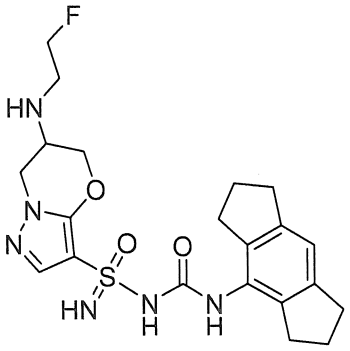
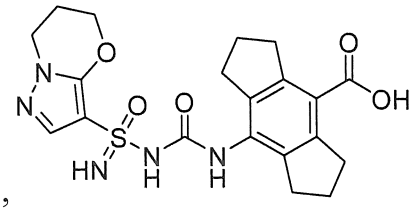
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

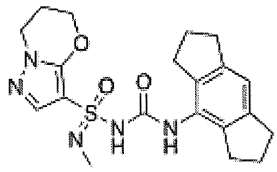
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

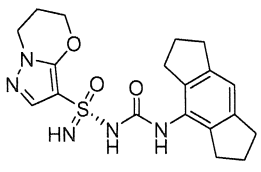
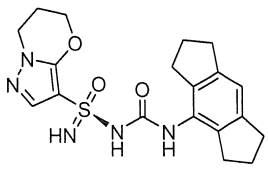
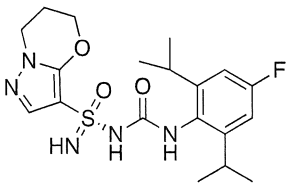
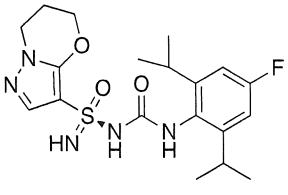
 ,  ,  ,

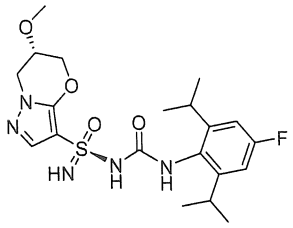
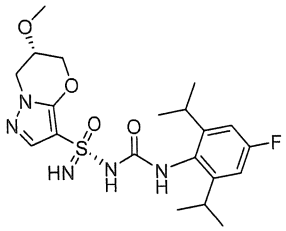
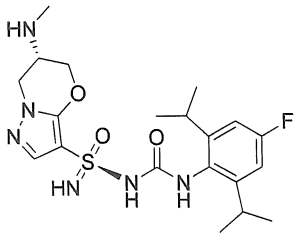
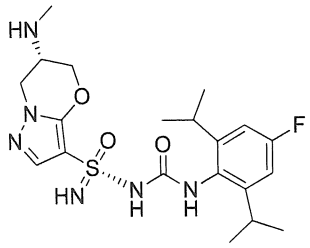
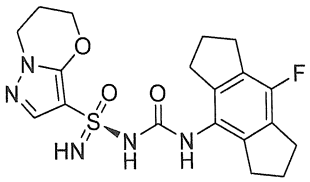
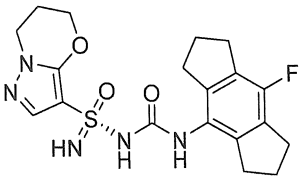
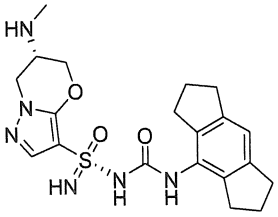
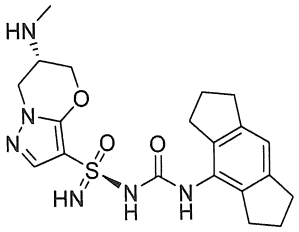
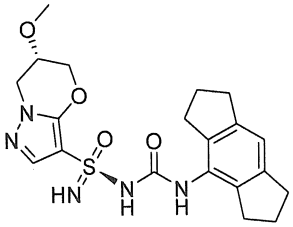
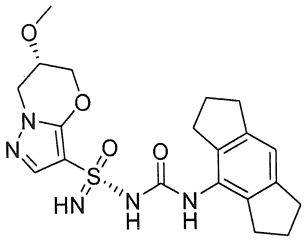
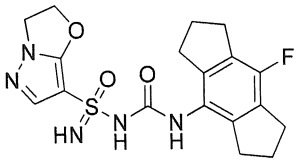
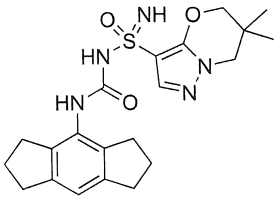
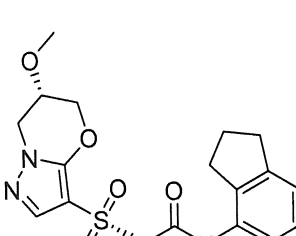
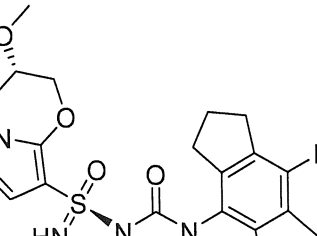
 ,  ,  ,

 ,  ,  , hoặc

 , hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó.

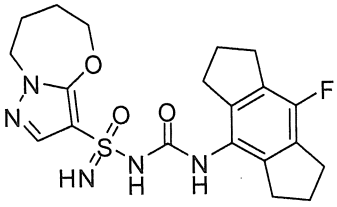
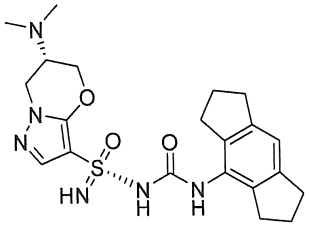
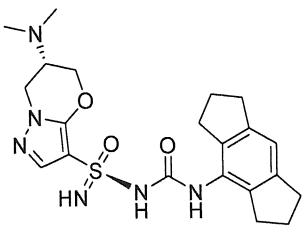
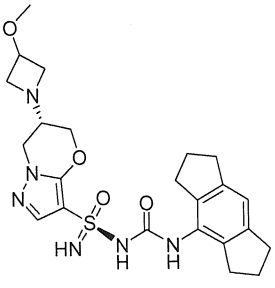
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

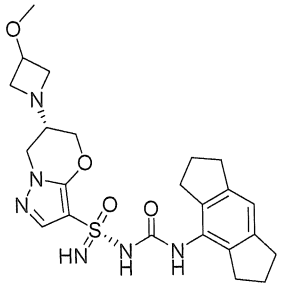
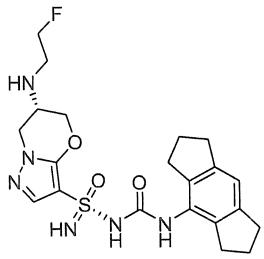
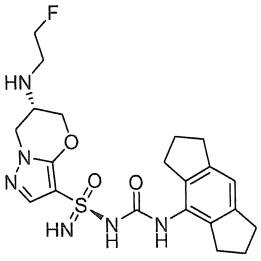
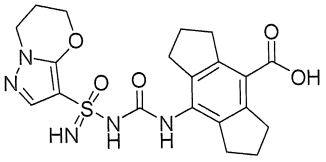
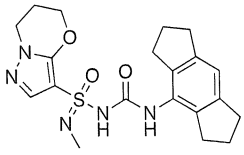
 ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

 ,  ,  ,  , hoặc  , hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó.

24. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của nó, và chất mang dược dụng.