(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) **1-0045887**

(51)[2020.01] **A61K 31/553**; C07D 513/08; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2020-07236 (22) 13/05/2019
(86) PCT/US2019/032053 13/05/2019 (87) WO 2019/222112 21/11/2019
(30) 62/671,306 14/05/2018 US; 62/749,918 24/10/2018 US
(45) 26/05/2025 446 (43) 25/03/2021 396A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) CHU, Hang (US); GUERRERO, Juan A. (US); HURTLEY, Anna E. (US); HWANG, Tae H. (US); JIANG, Lan (US); KATO, Darryl (US); KOBAYASHI, Tetsuya (JP); KNOX, John E. (US); LAZERWITH, Scott E. (US); LI, Xiaofen (US); LIN, David W. (US); MEDLEY, Jonathan W. (US); MITCHELL, Michael L. (US); NADUTHAMBI, Devan (IN); NEWBY, Zachary (US); SQUIRES, Neil H. (CA); TSUI, Vickie H. (US); VENKATARAMANI, Chandrasekar (US); WATKINS, William J. (GB); YANG, Hong (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ MCL-1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2020-07236

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế MCL-1, dược phẩm chứa hợp chất này, sử dụng hợp chất này để điều trị ung thư, và phương pháp tạo ra hợp chất này.

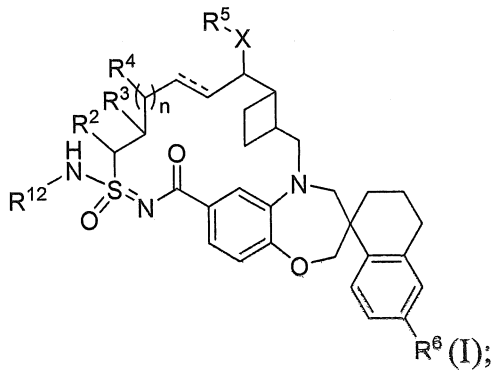
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gây chết tế bào (gây chết tế bào theo chương trình) là quy trình triệt tiêu các tế bào nguy hiểm không mong muốn hoặc tiềm năng khỏi cơ thể. Việc tránh gây chết tế bào là rất quan trọng cho sự phát triển và tăng trưởng kéo dài của các khối u. Protein trong bệnh bệnh bạch cầu tủy bào 1 (MCL-1: Myeloid cell leukemia 1, còn được viết tắt là Mcl-1 hoặc MCL1) là thành viên chống gây chết tế bào thuộc họ Bcl-2 của protein. MCL-1 bị quá biểu hiện ở nhiều loại ung thư. Việc quá biểu hiện của MCL-1 ngăn cản các tế bào ung thư trải qua quá trình gây chết tế bào. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng chất ức chế MCL-1 có thể được sử dụng để điều trị ung thư. Do đó, cần có hợp chất ức chế MCL-1 mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích trên đây được giải quyết bởi sáng chế. Cụ thể là, chất ức chế MCL-1 được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I);

trong đó: --- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X là O hoặc NR^7;

R^{12} là hydro hoặc $–C(O)R^1$;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-OR^7$, hoặc $-NR^8R^9$, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^2 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, $-OR^7$, C_{1-6} heteroalkyl, $-NR^8R^9$, $NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-CN$, hoặc $-SO_2R^7$, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2CH_2O)_pR^7$, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^6 là hydro hoặc halo;

mỗi R^7 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

mỗi R^8 và R^9 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^8 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{10};

mỗi R^{10} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, hoặc hai nhóm R^{10} tạo thành C_{3-10} xylcloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh ngưng tụ, xoắn, hoặc có cầu nối, trong đó

mỗi C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^a và R^b độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^{20} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, amino, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $-C(O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, -COOH, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, hoặc halogen;

n là 0, 1, hoặc 2;

p là 0, 1, hoặc 2; và

q là 0, 1, hoặc 2;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế MCL-1 ở bệnh nhân bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân, bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân được đề xuất trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi quy định khác, trong toàn bộ bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "bao gồm" và các thuật ngữ biến thể của nó, như, "chứa" và "việc bao gồm" được hiểu theo nghĩa mở, bao hàm, nghĩa là "bao gồm, nhưng không giới hạn ở".

Tiền tố như "C_{u-v}" hoặc (C_u-C_v) chỉ ra là nhóm tiếp theo có từ u đến v nguyên tử cacbon, trong đó u và v là các số nguyên. Ví dụ, "C_{1-6} alkyl" chỉ ra là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Dấu gạch ngang ("-") không nằm giữa hai ký tự hoặc ký hiệu được sử dụng để chỉ ra điểm gắn vào một nhóm thế. Ví dụ, -C(O)NH_2 được gắn vào qua nguyên tử cacbon. Dấu gạch ngang ở đầu hoặc cuối của nhóm hóa học để thuận tiện; các nhóm hóa học có thể được mô tả có hoặc không có một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không làm mất đi ý nghĩa thông thường của chúng. Trừ khi được yêu cầu về mặt hóa học hoặc cấu trúc, không có định hướng nào được chỉ ra hoặc ám chỉ theo thứ tự mà nhóm hóa học được viết hoặc đặt tên.

Đường lượn sóng trên nhóm hóa học như được thể hiện dưới đây, ví dụ, 

chỉ ra điểm gắn vào, nghĩa là, nó thể hiện liên kết bị phá vỡ bởi nhóm kết hợp với nhóm được mô tả khác.

Thuật ngữ "được thế" nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên hydrocacbon được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử hoặc các nhóm khác ngoài hydro, với điều

kiện là hóa trị bình thường của nguyên tử hoặc các nguyên tử cacbon được chỉ định không được vượt quá. "Nhóm thế" là nguyên tử hoặc nhóm mà thay thế nguyên tử hydro trên hydrocacbon khi nó "được thế." Trừ khi có quy định khác, trong đó nhóm được mô tả là tùy ý được thế, không có bất kỳ nhóm thế nào của nhóm được tự thay thế chính nó.

Thuật ngữ "khoảng" đề cập đến trị số hoặc thông số ± 10% lượng đã được chỉ định.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkyl" là hydrocacbon hóa trị một có mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hòa. Các ví dụ của nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (*n*-Pr, *n*-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (*i*-Pr, *i*-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (*n*-Bu, *n*-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (*i*-Bu, *i*-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (*s*-Bu, *s*-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (*t*-Bu, *t*-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (*n*-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), và 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$.

"Alkenyl" đề cập đến nhóm béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ của nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, butadienyl (bao gồm 1,2-butadienyl, và 1,3-butadienyl).

"Alkoxy" như được sử dụng ở đây đề cập đến gốc của công thức $-OR_A$ trong đó R_A là gốc alkyl như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ không giới hạn của alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, và butoxy.

"Alkynyl" đề cập đến nhóm béo chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

"Aryl" đề cập đến nhóm vòng cacbon thơm gốc bậc một hoặc gốc bậc hai có đơn vòng (ví dụ, một vòng cacbon) hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) bao gồm hệ vòng ngưng tụ trong đó một hoặc nhiều vòng ngưng tụ không bão hòa hoàn toàn hoặc

một phần. Các ví dụ không giới hạn của nhóm aryl như được sử dụng ở đây bao gồm phenyl, naphtyl, florenyl, indanyl, tetrahydroindanuyl, và antryl. Aryl, tuy nhiên, không bao gồm hoặc chồng lấp theo cách bất kỳ bằng heteroaryl được định nghĩa dưới đây. Nếu có một hoặc nhiều nhóm aryl được ngưng tụ với vòng heteroaryl, hệ vòng thu được là heteroaryl. Việc phân loại gốc bậc một hoặc gốc bậc hai chỉ ra nhóm aryl kết thúc chuỗi (gốc bậc một) hay trong chuỗi (gốc bậc hai). Định nghĩa nêu trên không loại trừ các nhóm thế bổ sung trên nhóm aryl. Ví dụ, như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm aryl trong "A-aryl-B" là gốc bậc hai trong khi đó nhóm aryl "A-B-aryl" là gốc bậc một, mặc dù nhóm thế bổ sung có thể có mặt trên mỗi nhóm aryl.

Thuật ngữ "aryloxy" đề cập đến nhóm -O-aryl.

"Xycloalkyl" đề cập đến nhóm vòng alkyl bão hòa hoàn toàn hoặc một phần mà có đơn vòng hoặc đa vòng bao gồm hệ vòng ngưng tụ, có cầu nối, và xoắn. Ví dụ của nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

"Halo" và "halogen" được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến flo (-F), clo (-Cl), brom (-Br) và iot (-I).

Thuật ngữ "haloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của alkyl được độc lập thay thế bằng nhóm thế halogen, mà có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ, C_{1-6} haloalkyl là C_{1-6} alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của C_{1-6} alkyl đã được thay thế bằng nhóm thế halo. Ví dụ của nhóm haloalkyl bao gồm nhưng không giới hạn ở, flometyl, floclometyl, diflometyl, difloclometyl, triflometyl, 1,1,1-trifloetyl, và pentafloetyl.

"Heteroalkyl" đề cập đến nhóm alkyl mà một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (và bất kỳ nguyên tử hydro liên kết) được độc lập thay thế bằng nhóm nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau. Thuật ngữ "heteroalkyl" bao gồm các mạch bão hòa phân nhánh hoặc không phân nhánh có cacbon và các nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, phospho, và oxy. Các nguyên tử khác loại trong "heteroalkyl" có thể bị oxy hóa, ví dụ -N(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-. Ví dụ của nhóm heteroalkyl bao gồm $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$, và $-CH_2NRCH_3$, trong đó R là hydro hoặc alkyl.

"Heteroaryl" đề cập đến nhóm thơm gốc bậc một hoặc gốc bậc hai mà có đơn vòng, đa vòng, hoặc đa vòng ngưng tụ, bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các nguyên tử khác loại trong "heteroaryl" có thể bị oxy hóa, ví dụ, -N(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-. Thuật ngữ bao gồm hệ vòng ngưng tụ trong đó một hoặc nhiều vòng ngưng tụ không bão hòa hoàn toàn hoặc một phần. Việc phân loại của gốc bậc một hoặc gốc bậc hai chỉ ra rằng nhóm heteroaryl kết thúc mạch (gốc bậc một) hoặc trong mạch (gốc bậc hai). Định nghĩa nêu trên không loại trừ nhóm thế bổ sung trên nhóm heteroaryl. Ví dụ, nhóm heteroaryl trong "A-heteroaryl-B" là gốc bậc hai trong khi nhóm heteroaryl trong "A-B-heteroaryl" là gốc bậc một, mặc dù nhóm thế bổ sung có thể có mặt trên mỗi nhóm heteroaryl. Heteroaryl không bao gồm hoặc chồng lấp với aryl như được định nghĩa ở trên. Ví dụ không giới hạn của nhóm heteroaryl bao gồm nhưng không giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[b][l,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[l,2-a]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, isoquinolyl, indolizinyl, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, 1 -phenyl -lH-pyrrolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, và thiophenyl.

Thuật ngữ "heteroaryloxy" đề cập đến nhóm -O-heteroaryl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl," "dị vòng," hoặc "dạng dị vòng" đề cập đến nhóm gốc bậc một hoặc gốc bậc hai bão hòa hoặc không bão hòa mà có đơn vòng hoặc đa vòng ngưng tụ mà có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, phospho, và/hoặc oxy trong vòng. Nguyên tử khác loại trong "heteroxyclyl" có thể bị oxy hóa, ví dụ -N(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-. Heteroxyclyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng trong đó đa vòng có thể là vòng ngưng tụ, có cầu nối, hoặc vòng xoắn. Bất kỳ vòng không thơm nào đều chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được xem là heteroxyclyl, bất kể liên kết (nghĩa là, có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác

loại). Nhóm heteroxyclic làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidinyl, dioxolanyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrcủauryl, thietanyl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl.

Thuật ngữ "xyano" đề cập đến nhóm -CN.

Thuật ngữ "oxo" đề cập đến nhóm =O.

Thuật ngữ "carboxy" đề cập đến nhóm -C(O)-OH.

"Đồng phân" là các hợp chất khác nhau mà có cùng công thức phân tử. Đồng phân bao gồm đồng phân lập thể, đồng phân đối hình và đồng phân không đối quang.

"Đồng phân lập thể" là các đồng phân chỉ khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử trong không gian.

"Đồng phân đối quang" là cặp đồng phân lập thể mà các hình ảnh qua gương không chồng khít lên nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp đồng phân đối quang là hỗn hợp "triệt quang". Ký hiệu "(±)" được sử dụng để chỉ hỗn hợp triệt quang khi thích hợp.

"Đồng phân không đối quang" là đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng không phải là hình ảnh qua gương của nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị" hoặc "đang được điều trị" là phương pháp tiếp cận để thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn. Với mục đích của sáng chế, kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm giảm triệu chứng và/hoặc làm giảm mức độ của triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh. Theo một phương án, "điều trị" hoặc "đang được điều trị" bao gồm một hoặc nhiều bước sau: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh (ví dụ, giảm một hoặc nhiều triệu chứng do bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc giảm mức độ của bệnh hoặc tình trạng bệnh); b) làm chậm hoặc ngăn cản sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh, trì hoãn sự xấu đi hoặc diễn tiến của bệnh hoặc tình trạng bệnh); và c) làm giảm bệnh hoặc

tình trạng bệnh, *ví dụ*, làm thoái lui triệu chứng lâm sàng, cải thiện tình trạng bệnh, trì hoãn diễn tiến của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống, và/hoặc kéo dài sự sống.

Như được sử dụng ở đây, "phòng ngừa" hoặc "sự phòng ngừa" đề cập đến phác đồ bảo vệ chống lại sự khởi phát bệnh hoặc rối loạn sao cho triệu chứng lâm sàng bệnh hoặc rối loạn không phát triển. Do đó, "phòng ngừa" đề cập đến việc sử dụng liệu pháp cho đối tượng trước dấu hiệu phát hiện được của bệnh ở đối tượng. Đối tượng có thể là cá thể có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn, như cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đã được biết rõ liên quan đến sự phát triển hoặc sự khởi phát của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" đề cập đến lượng có hiệu quả để gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y tế mong muốn, bao gồm lượng hợp chất, mà khi được sử dụng cho đối tượng để điều trị bệnh, là đủ để điều trị bệnh hiệu quả. Lượng hữu hiệu sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất cụ thể, và đặc điểm của đối tượng được điều trị, như tuổi, cân nặng, v.v.. Lượng hữu hiệu có thể bao gồm một khoảng lượng. Như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hữu hiệu có thể là một hoặc nhiều liều, *nghĩa là*, đơn liều đơn hoặc đa liều có thể được yêu cầu để đạt được mục đích điều trị mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được xem xét trong bối cảnh của việc sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu, và chất đơn lẻ có thể được xem là được sử dụng với lượng hữu hiệu nếu, khi kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, thì có thể đạt được kết quả mong muốn hoặc có lợi. Liều thích hợp của hợp chất được sử dụng đồng thời bất kỳ có thể được giảm tùy ý do tác động kết hợp (ví dụ, tác dụng phụ hoặc đồng thời) của hợp chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sử dụng đồng thời" bao gồm việc sử dụng liều đơn vị của hợp chất được mô tả ở trong bản mô tả này trước hoặc sau khi sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, ví dụ, việc sử dụng hợp chất được mô tả ở trong bản mô tả này trong vòng vài giây, vài phút, hoặc vài giờ của việc sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Ví dụ, theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được sử dụng đầu tiên, sau đó trong vòng vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Theo cách khác, theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được sử dụng đầu tiên, sau đó sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây hoặc vài phút. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được sử dụng

đầu tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian (ví dụ, 1-12 giờ), sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được sử dụng đầu tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian (ví dụ, 1-12 giờ), sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

Cũng được đề xuất ở trong bản mô tả này là muối dược dụng, hydrat, solvat, dạng đồng phân hỗ biến, dạng đa hình, và tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở trong bản mô tả này. "Dược dụng" hoặc "chấp nhận được về mặt sinh lý" đề cập đến hợp chất, muối, chế phẩm, dạng liều và nguyên liệu khác thích hợp sử dụng trong dược cho người hoặc thú y.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế và/hoặc được bào chế dưới dạng muối dược dụng. Muối dược dụng là muối không độc của dạng bazơ tự do của hợp chất có dược tính mong muốn của bazơ tự do. Muối này có thể thu được từ các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ, hợp chất chứa nitơ cơ bản có thể được điều chế dưới dạng muối dược dụng bằng việc cho hợp chất tiếp xúc với axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ không giới hạn của muối dược dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydro-phosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iotđua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, metylsulfonat, propylsulfonat, besylat, xylensulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, citrat, lactat, γ-hydroxybutyrat, glycolat, tartrat, và mandelat. Danh sách của các muối dược dụng thích hợp còn lại được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, xuất bản lần thứ 21, Lippincott Wiliams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Ví dụ không giới hạn của "muối dược dụng" của hợp chất được mô tả ở trong bản mô tả này cũng bao gồm muối được tạo ra từ bazơ thích hợp, như kim loại kiềm (ví dụ, natri, kali), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), nhôm và NX_4^+ (trong đó X là C_1–C_4 alkyl). Ngoài ra còn có muối bazơ bổ sung như muối natri hoặc muối kali.

"Đồng phân lập thể" đề cập đến hợp chất được tạo ra của các nguyên tử giống nhau được liên kết bằng liên kết giống nhau nhưng khác nhau cấu trúc ba chiều, mà

không thay thế lẫn nhau được. Sáng chế đề xuất đồng phân lập thể và hỗn hợp khác nhau của chúng và bao gồm "đồng phân đối hình", đề cập đến hai đồng phân lập thể mà phân tử của chúng là hình ảnh qua gương không chồng khít với nhau.

"Chất hỗ biến" đề cập đến sự dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử sang nguyên tử khác của cùng phân tử đó. Sáng chế bao gồm chất hỗ biến của hợp chất bất kỳ.

"Solvat" được tạo ra bằng tương tác của dung môi và hợp chất. Solvat của muối của hợp chất được mô tả cũng được đề xuất trong bản mô tả này. Hydrat của hợp chất được mô tả cũng được đề xuất trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" như được sử dụng ở trong bản mô tả này là dẫn xuất không có hoạt tính sinh học của thuốc mà khi sử dụng lên cơ thể người được chuyển hóa thành thuốc mẹ có hoạt tính sinh học theo một vài con đường hóa học hoặc con đường enzym.

Danh mục các từ viết tắt và cụm từ viết tắt

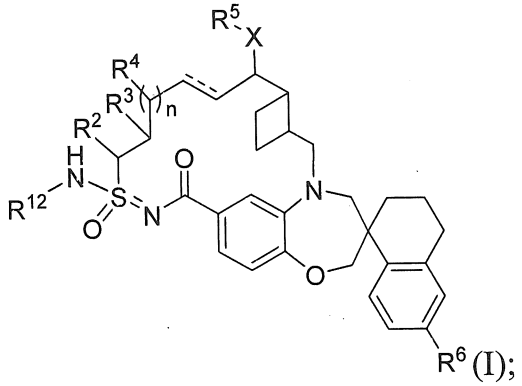
Từ viết tắt	Ý nghĩa
ACN	Axcetonitril
MeTHF	2-metyl tetrahydrofuran
Boc	*t*-Butyloxycacbonyl
BSA	Albumin huyết thanh bò
calcd hoặc calc'd	Được tính toán
DCM	Diclometan
DIPEA	N,N-Diisopropyletylamin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
Et	Etyl

EDCI	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
EDTA	Axit etylendiamintetraaxetic
ESI	Ion hóa phun điện tích
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
h hoặc hr(s)	Giờ
i-Pr	Isopropyl
KHMDS	Kali bis(trimetylsilyl)amit
LCMS hoặc LC/MS	Sắc ký lỏng khối phổ
MeOH	Metanol
min	Phút
MS	Khối phổ
m/z	Tỷ lệ khối lượng với điện tích
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
n-BuLi	n-Butyllithi
RT hoặc rt	Nhiệt độ phòng
STAB	Natri triaxetoxyborohydrua
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
TBAF	Tetra-n-butylamoni florua
TBDMS	*t*-Butyldimetylsilyl
TBDMSCl	*t*-Butyldimetylsilyl clorua
TBSOTf	*t*-Butyldimetylsilyl triflate
TEA	Trimetylamin

TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng

Hợp chất

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất theo công thức (I):



trong đó: === là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X là O hoặc NR^7;

R^{12} là hydro hoặc $–C(O)R^1$;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $–OR^7$, hoặc $–NR^8R^9$, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^2 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, $–OR^7$, C_{1-6} heteroalkyl, $–NR^8R^9$, $NR^8C(O)R^9$, $–NR^8C(O)OR^9$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến

10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, –CN, hoặc $-SO_2R^7$, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2CH_2O)_pR^7$, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^6 là hydro hoặc halo;

mỗi R^7 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

mỗi R^8 và R^9 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^8 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{10};

mỗi R^{10} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, –CN,

hoặc $-NO_2$, hoặc hai nhóm R^{10} tạo thành C_{3-10} xylcloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh ngưng tụ, xoắn, hoặc có cầu nối, trong đó

mỗi C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^a và R^b độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^{20} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, amino, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $-C(O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, -COOH, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, hoặc halogen;

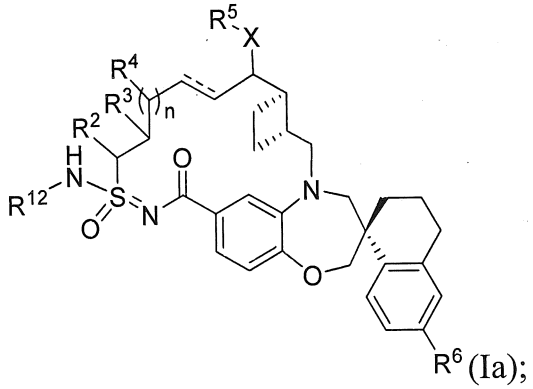
n là 0, 1, hoặc 2;

p là 0, 1, hoặc 2; và

q là 0, 1, hoặc 2;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

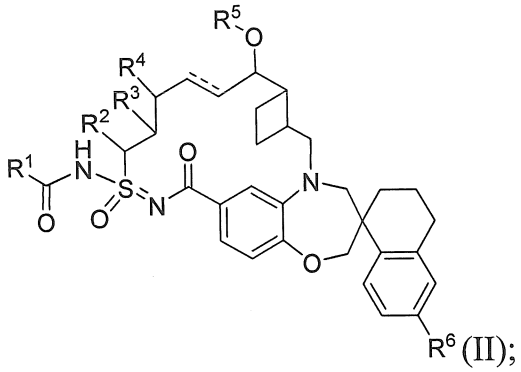
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) theo công thức (Ia):



(Ia);

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II);

trong đó: ≡ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} hydroxyalkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, $-NHC_{1-6}$ alkyl, $-NHC_{1-6}$ haloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $-NHC_{3-10}$ xycloalkyl, hoặc $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, trong đó

C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $-SO_2C_{1-6}$ alkyl, phenyl, heteroaryloxy có 5 cạnh, phenoxy, hoặc –O–(heteroxyclyl có từ 4 đến 10 cạnh),

heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl,

heteroaryloxy có 5 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1-3 C_{1-6} alkyl, và

phenyl tùy ý được thế bằng từ 1-3 halo hoặc C_{1-6} haloalkyl;

$-NHC_{3-6}$ xycloalkyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} haloalkyl;

$-NHC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc C_{3-6} xycloalkyl trong đó

phenyl tùy ý được thế bằng từ 1-5 halo,

heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1-3 halo hoặc C_{1-6} alkyl, và

C_{1-6} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl;

$-OC_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl;

heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

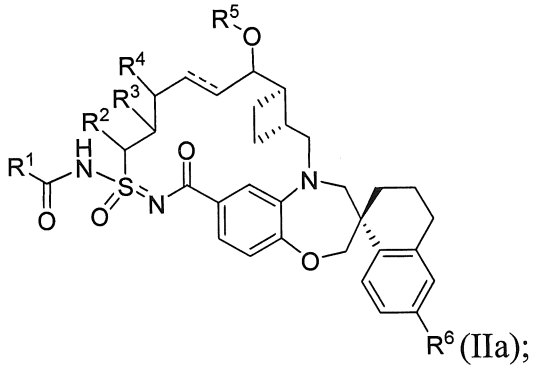
R^4 là hydro; và

R^5 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó

C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) theo công thức (IIa):



(IIa);

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^3 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^4 là hydro; và

R^5 là C_{1-3} alkyl, trong đó

C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh;

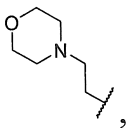
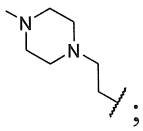
hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó:

R^2 là hydro, metyl, hoặc etyl;

R^3 là hydro hoặc metyl;

R^4 là hydro; và

R^5 là hydro, metyl,  , hoặc  ;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó:

R^2 là hydro; và

R^3 là C_{1-3} alkyl;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl; và

R^3 là hydro;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó:

R^2 là hydro; và

R^3 là hydro;

hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

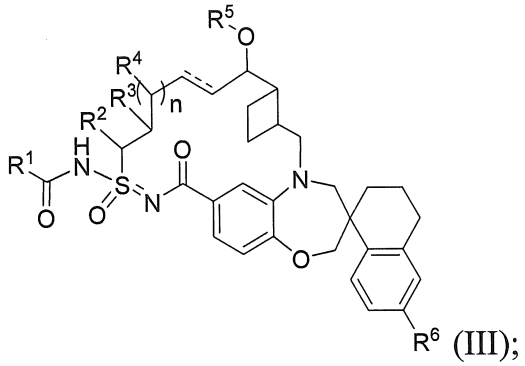
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl; và

R^3 là C_{1-3} alkyl;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), hoặc muối dược dụng của chúng:



(III);

trong đó: === là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $–OR^7$, hoặc $–NR^8R^9$;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^1 độc lập tùy ý được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

mỗi R^2, R^3, R^4, và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^6 là hydro hoặc halo;

mỗi R^7 độc lập là hydro, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó

C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng từ 1-5 R^{10};

mỗi R^8 và R^9 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^8 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^8 và R^9 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-5 R^{10};

mỗi R^{10} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, hoặc hai nhóm R^{10} tạo thành C_{3-10} xylcloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh ngưng tụ, xoắn, hoặc có cầu nối, trong đó

mỗi C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^{10} độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-5 nhóm R^{20};

mỗi R^a và R^b độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh trong đó

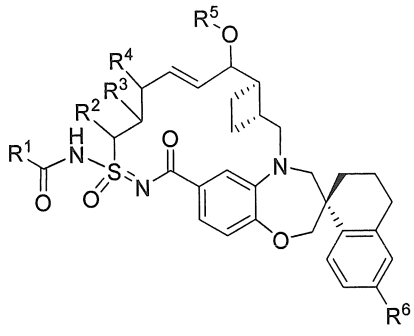
mỗi C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^a và R^b độc lập tùy ý được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^{20} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, amino, -CN, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $-C(O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, -COOH, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, hoặc halogen;

n là 0, 1, hoặc 2; và

q là 0, 1, hoặc 2,

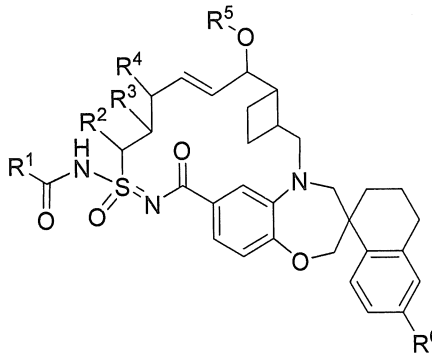
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), theo công thức (IIIa):



(IIIa);

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), hoặc muối dược dụng của chúng, theo công thức (IIIb):



(IIIb);

trong đó: R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $–NHC_{1-6}$ alkyl, $–NHC_{1-6}$ haloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $–NHC_{3-10}$ xycloalkyl, hoặc –NH(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh);

mỗi C_{1-6} alkyl và $–NHC_{1-6}$ alkyl của R^1 độc lập tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, hoặc –O–(heteroxyclyl có từ 4 đến 10 cạnh);

trong đó mỗi heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, và –O–(heteroxyclyl có từ 4 đến 10 cạnh) độc lập tùy ý được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^1 tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxyl, –CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, và C_{3-6} xycloalkyl; và

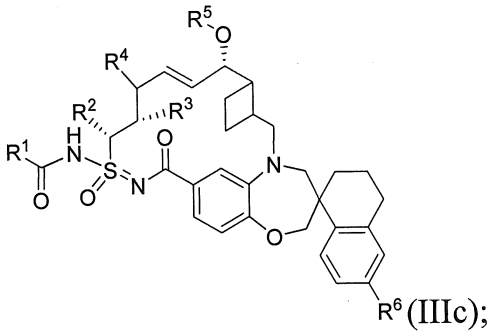
mỗi heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $-NHC_{3-10}$ xycloalkyl, và –NH(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh) của R^1 tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, hydroxyl, –CN , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, $-C(O)OR^a$, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, và C_{3-6} xycloalkyl;

trong đó mỗi C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, và C_{3-6} xycloalkyl độc lập tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} haloalkyl;

mỗi R^2, R^3, R^4, và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^6 là hydro hoặc halo.

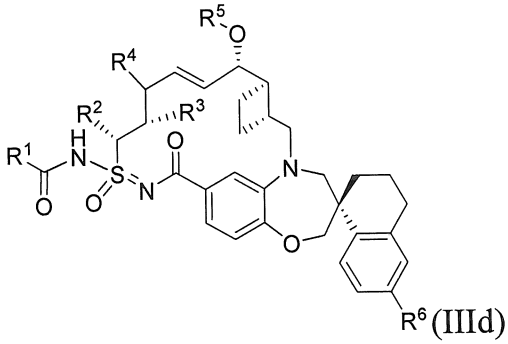
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIIc), hoặc muối dược dụng của chúng:



(IIIc);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa ở trên, hoặc các phần khác trong bản mô tả này.

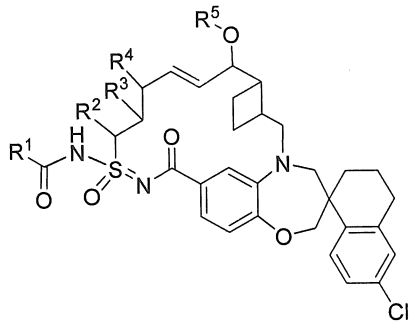
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIId), hoặc muối dược dụng của chúng:



(IIId);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa ở trên, hoặc các phần khác trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối dược dụng của chúng:


(IV);

trong đó: R^1 là C_{3-10} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó R^1 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-4 R^{10};

trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ halo, hydroxyl, –CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh của R^{10} độc lập tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} heteroalkyl;

R^2 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl của R^2 tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, và hydroxyl;

R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, $-OR^7$, hoặc $-SO_2R^7$;

trong đó C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl của R^3 và R^4 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} heteroalkyl;

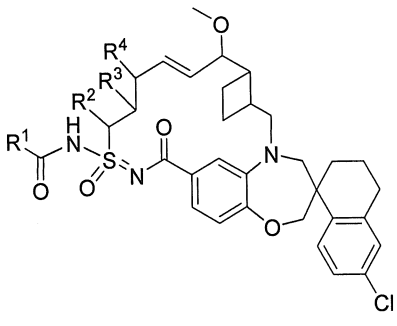
R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl của R^5 tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh; và

R^7 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^7 tùy ý được thế bằng từ 1-4 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} heteroalkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối dược dụng của chúng, theo công thức (IVa):



(IVa);

trong đó: R^1 là heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó R^1 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-4 R^{10};

trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ halo, hydroxyl, –CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh;

mỗi R^2, R^3, và R^4 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức

(IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không bão hòa chứa một hoặc nhiều liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng được ngưng tụ bằng một vòng thơm và một vòng không thơm, nhưng không phải là hệ vòng thơm hoàn toàn.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là hydro.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là metyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là metyl.

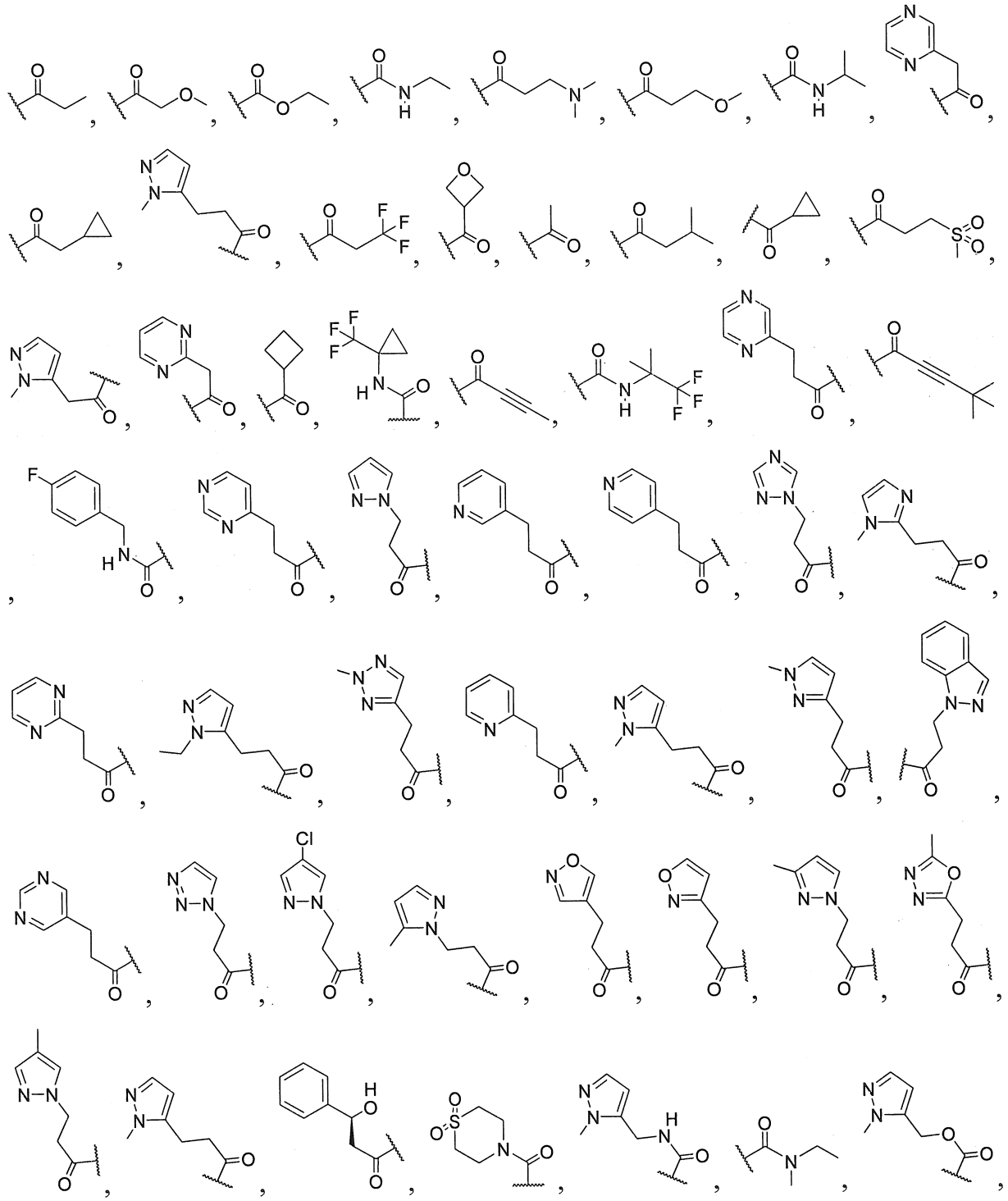
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là hydro.

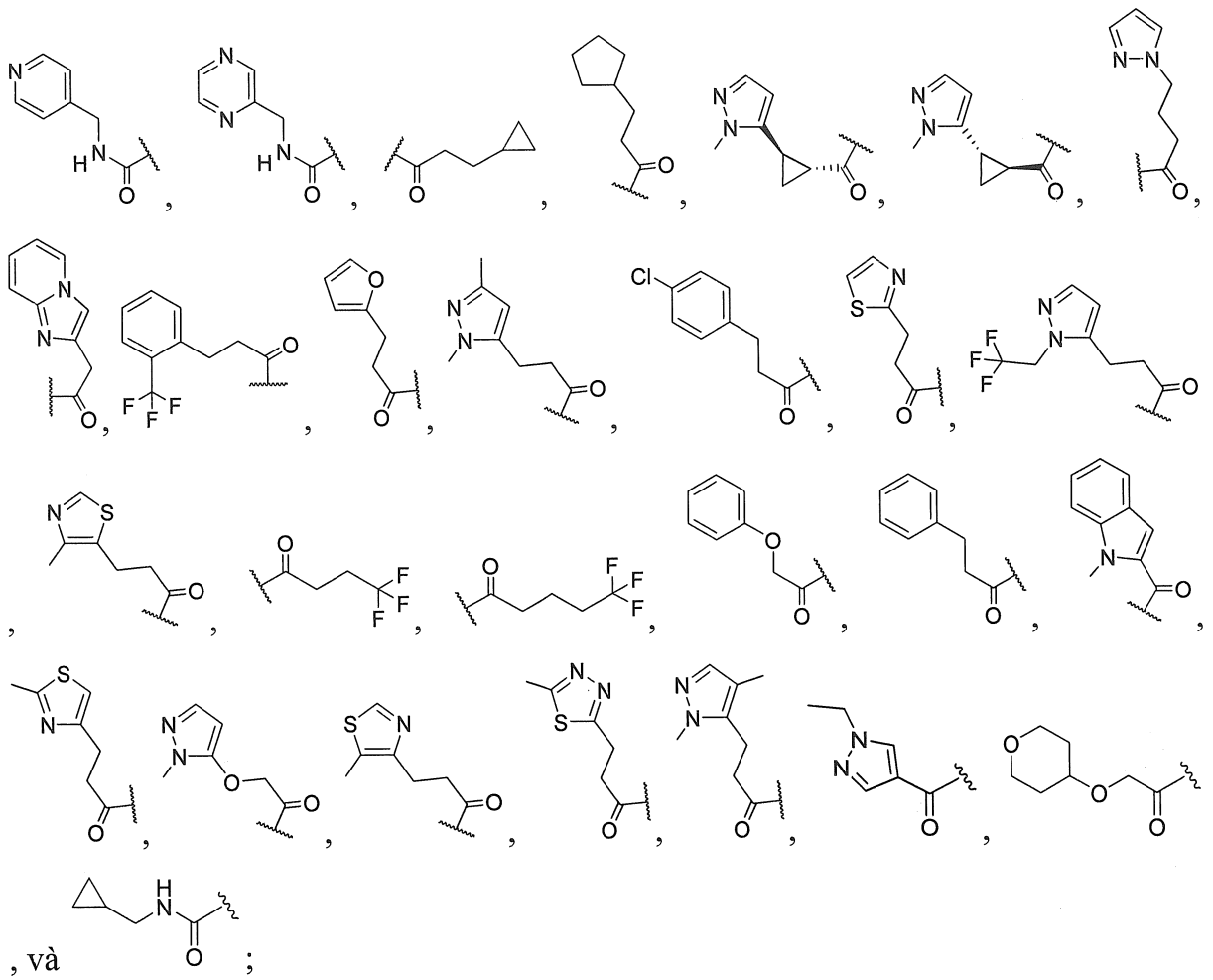
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là C_{1-3} alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là metyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là Cl.

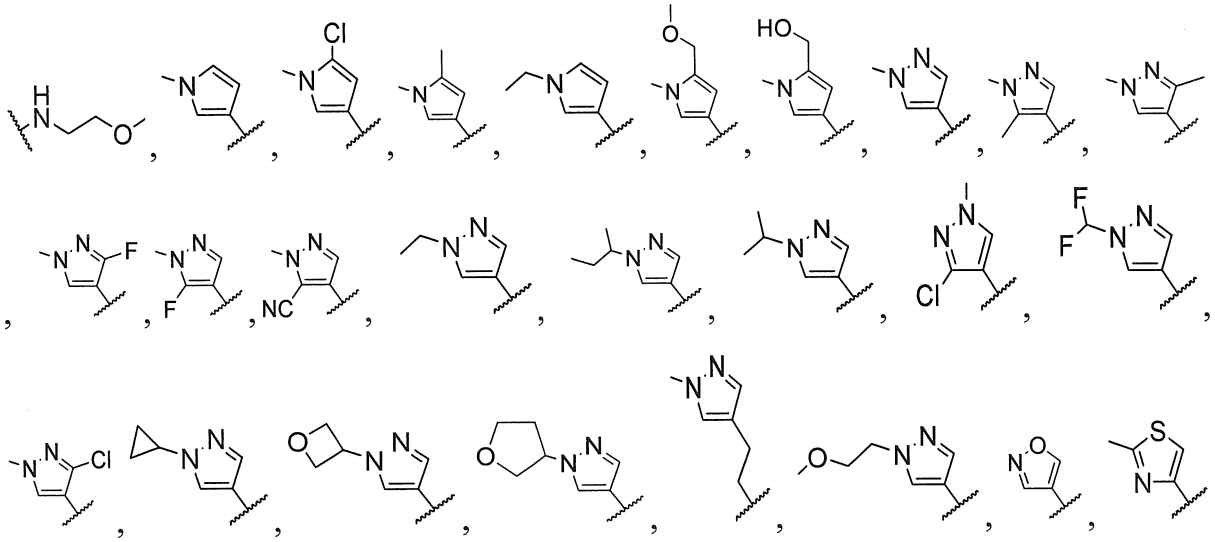
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), trong đó $-C(O)R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm

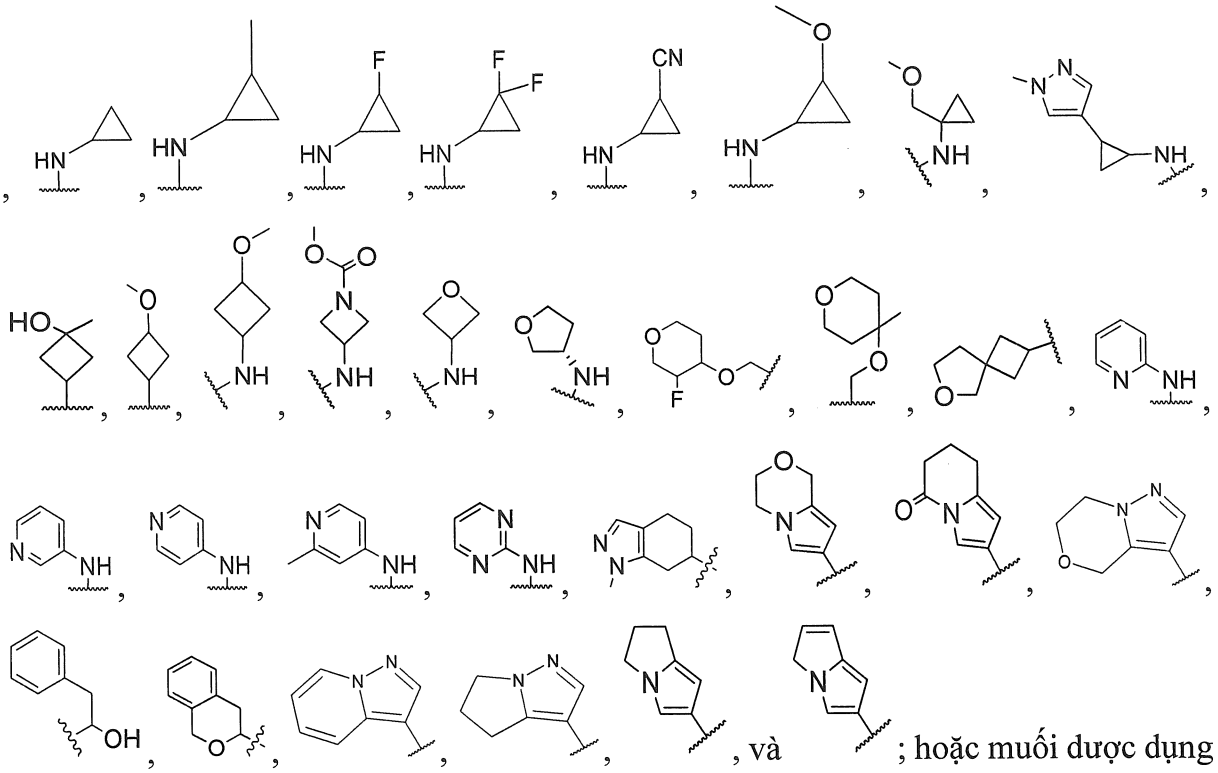




hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng.

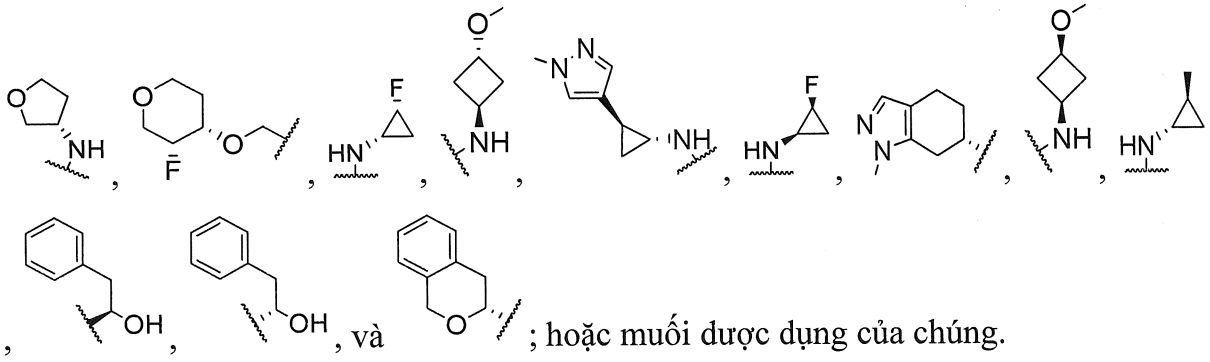
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ:





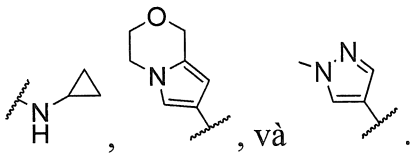
; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ:



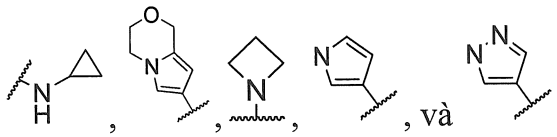
; hoặc muối dược dụng của chúng.

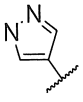
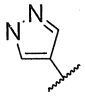
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), hoặc công thức (IIIb), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ:

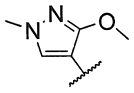
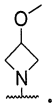


Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId),

công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, được tùy ý thế bằng từ 1 đến 2 R^{10}.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ:  ; mỗi hợp chất này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 2 R^{10}. Theo một số phương án, mỗi R^{10} độc lập được chọn từ $-CH_3$, $-CHF_2$, và $-OCH_3$.

Theo một số phương án, R^1 là  tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^{10}. Theo một số phương án, R^1 là  tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^{10}. Theo một số phương án, R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxyl. Theo một số phương án, R^{10} độc lập được chọn từ $-CH_3$, và $-OCH_3$. Theo một số phương án, R^1 là  được thế bằng $-CH_3$, và $-OCH_3$.

Theo một số phương án, R^1 là  . Theo một số phương án, R^1 là  .

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án, R^2 được chọn từ hydro và metyl. Theo một số phương án, R^2 là hydro. Theo một số phương án, R^2 là metyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án, R^3 được

chọn từ hydro và metyl. Theo một số phương án, R^3 là metyl. Theo một số phương án, R^3 là hydro.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là hydro, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkoxyl. Theo một số phương án, R^4 được chọn từ hydro, metyl, và $-OCH_3$. Theo một số phương án, R^4 là hydro. Theo một số phương án, R^4 là $-OCH_3$. Theo một số phương án, R^4 là metyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 và R^4 là hydro, và R^3 là metyl. Theo một số phương án, R^2 và R^3 là metyl, và R^4 là hydro. Theo một số phương án, R^2 là hydro, R^3 là metyl, và R^4 là $-OCH_3$.

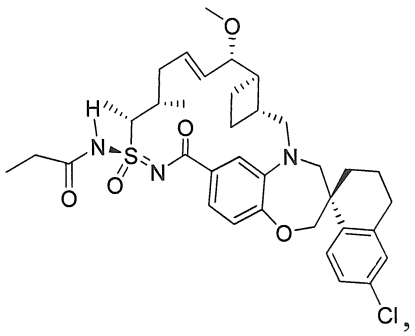
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), hoặc công thức (IV), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một số phương án, R^5 là metyl. Theo một số phương án, R^5 là hydro.

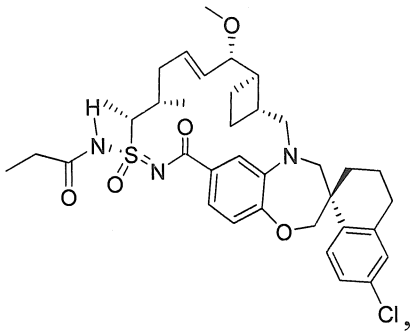
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ví dụ từ 1 đến 464.

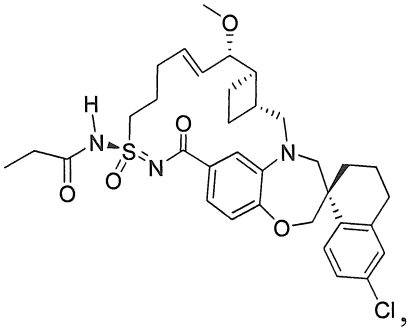
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ví dụ từ 1 đến 154.

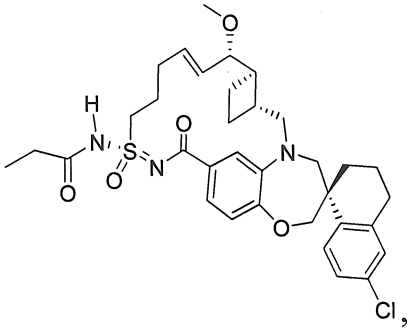
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ví dụ từ 155 đến 464.

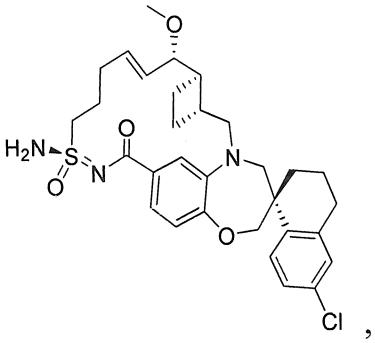
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

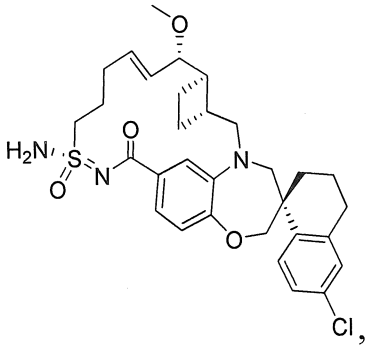


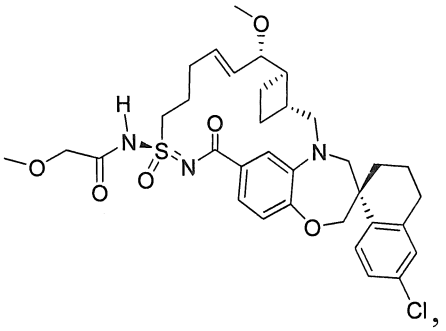


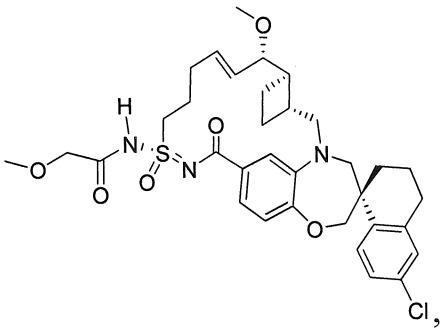


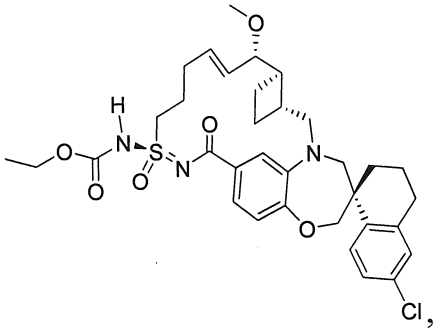


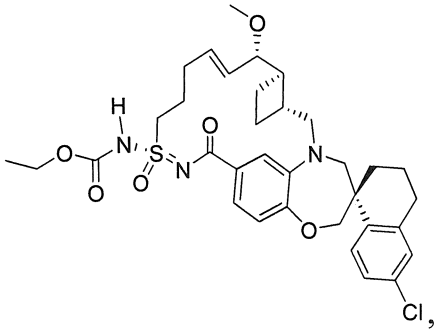


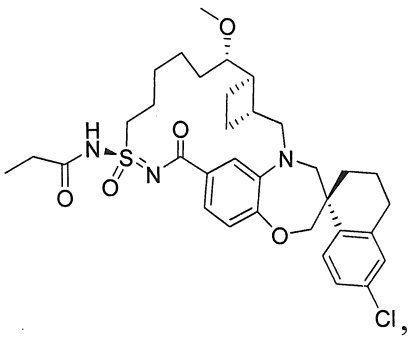


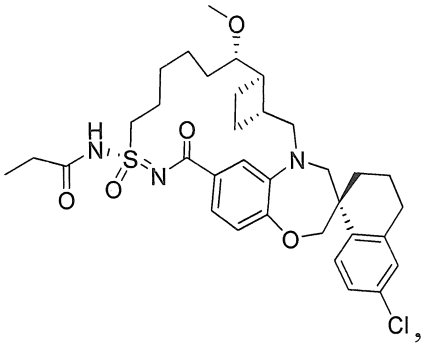


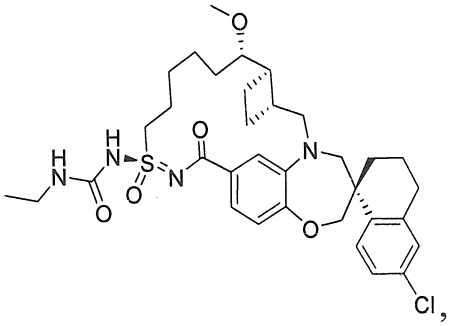


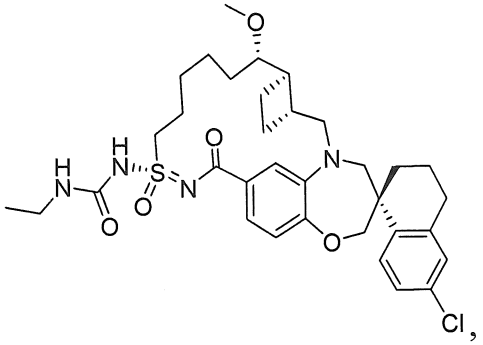


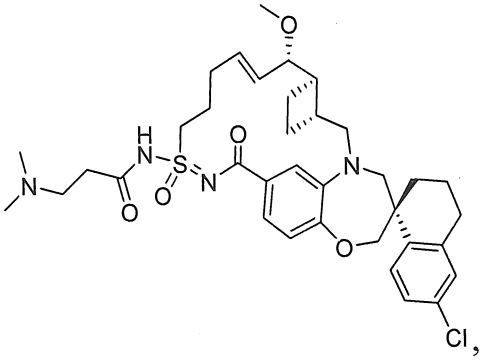


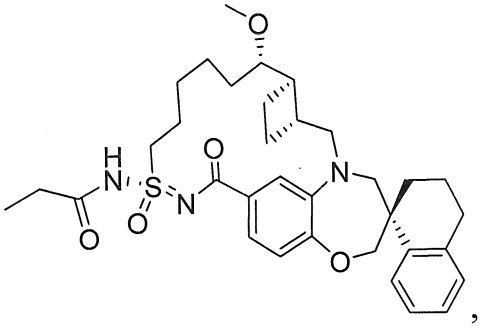


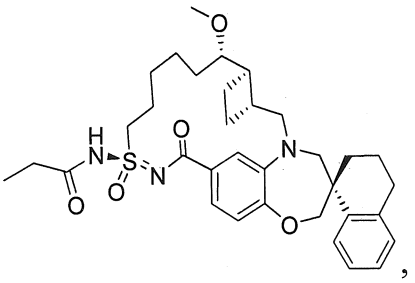


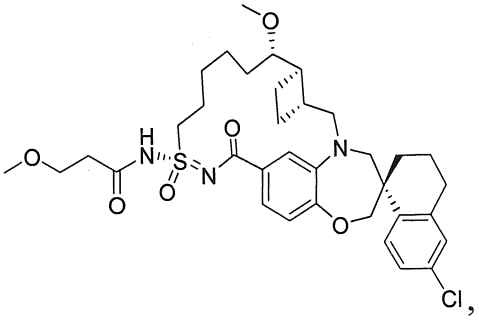


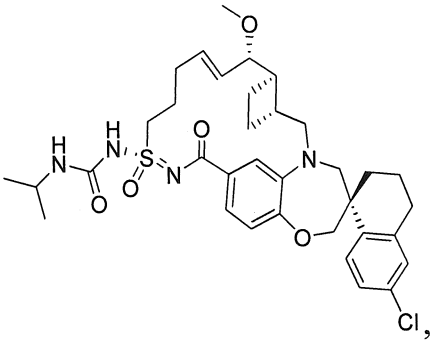


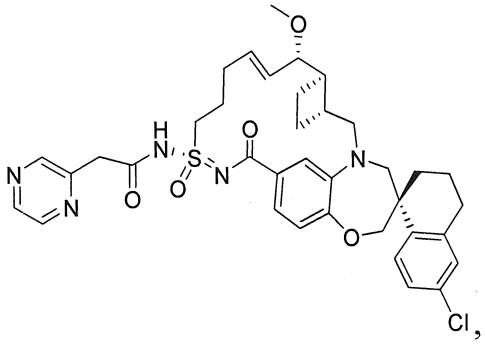


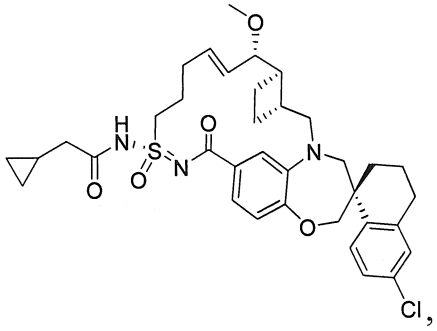


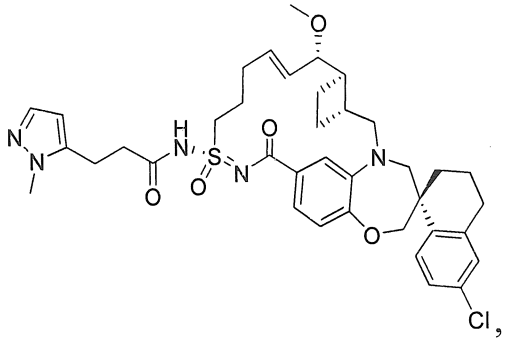


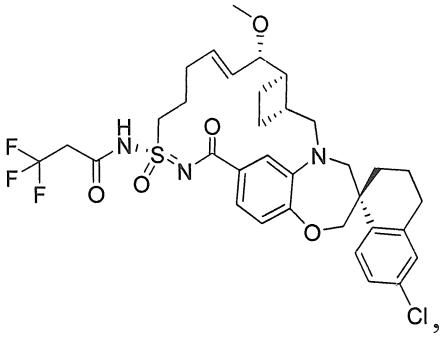


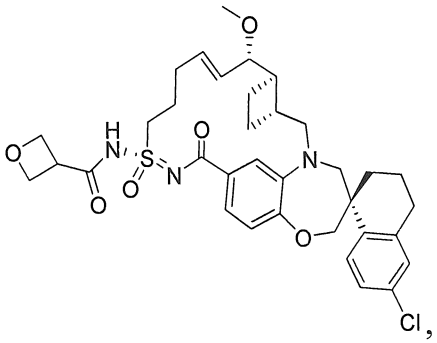


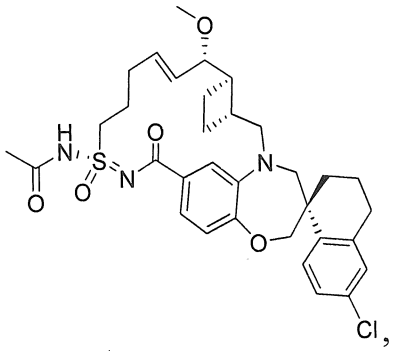


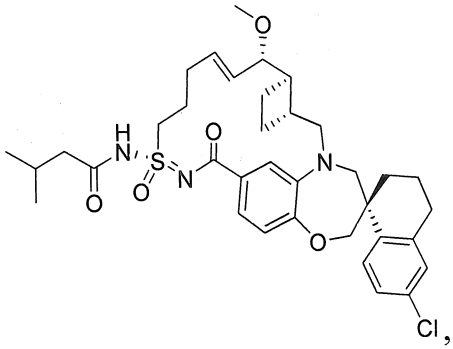


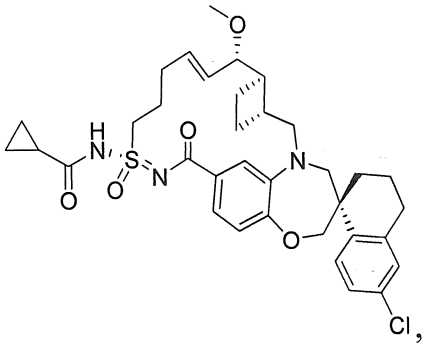


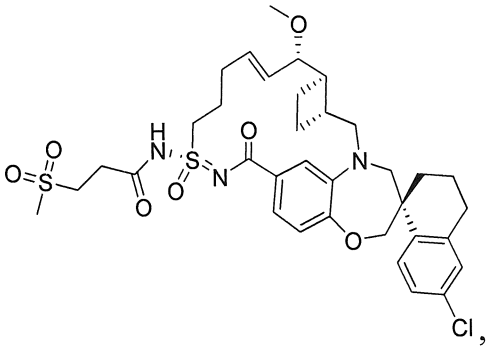


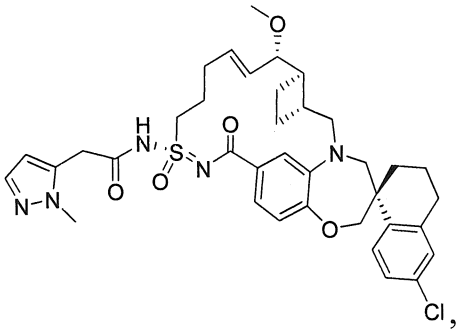


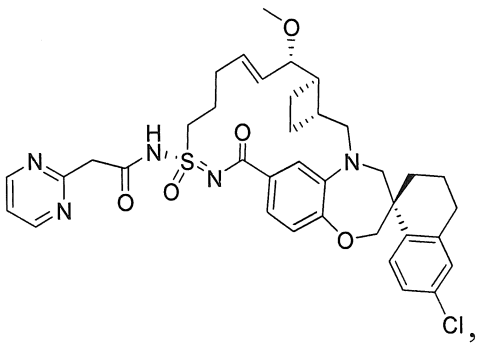


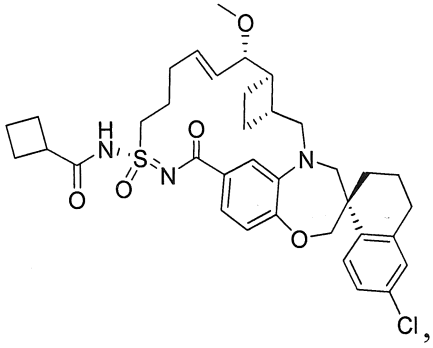


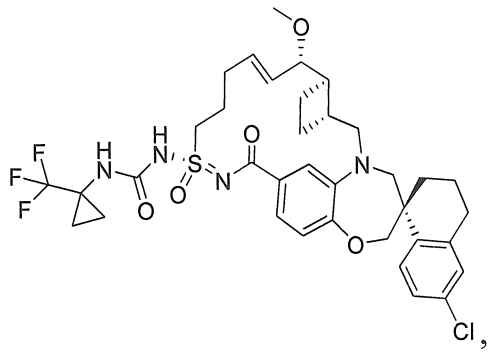


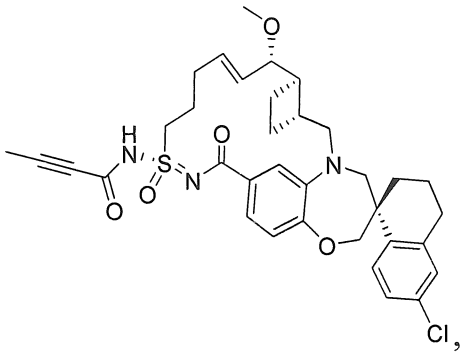


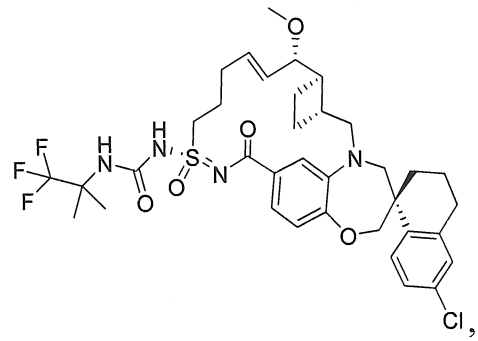


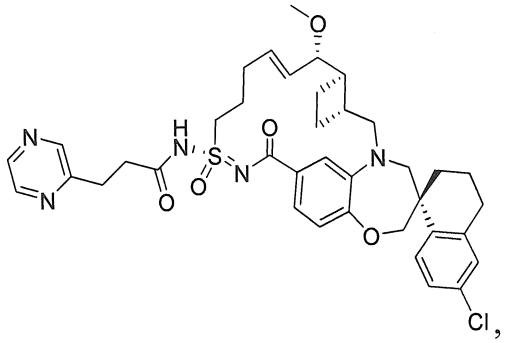


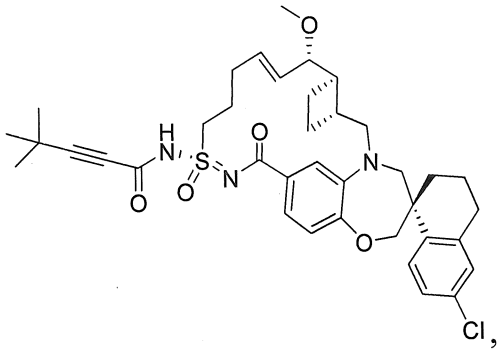


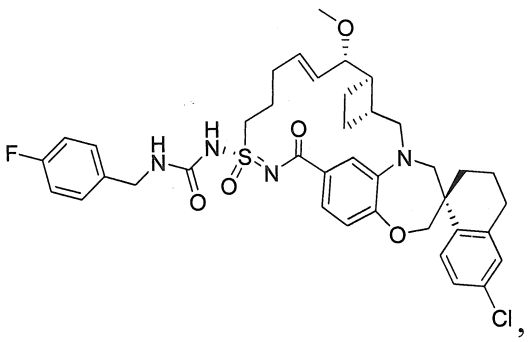


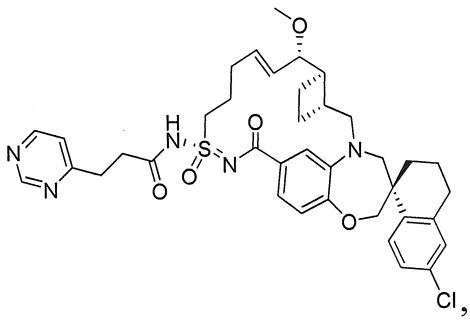


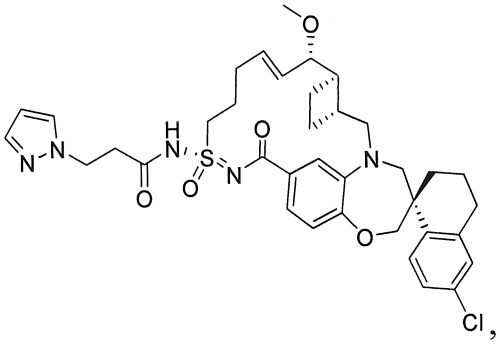


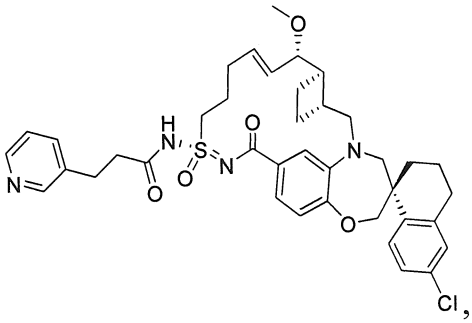


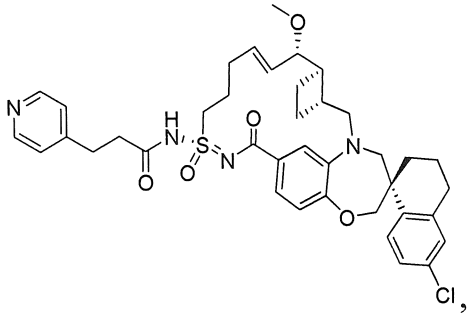


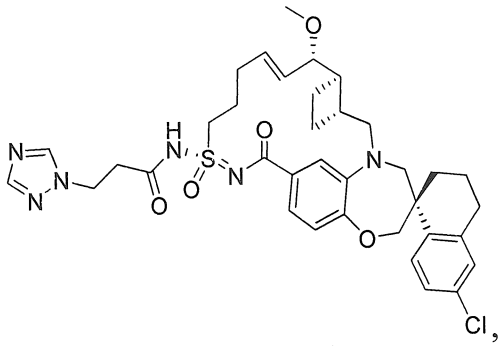


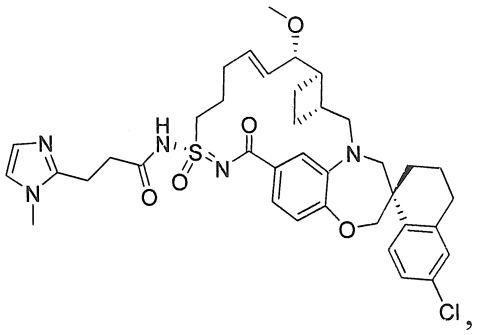


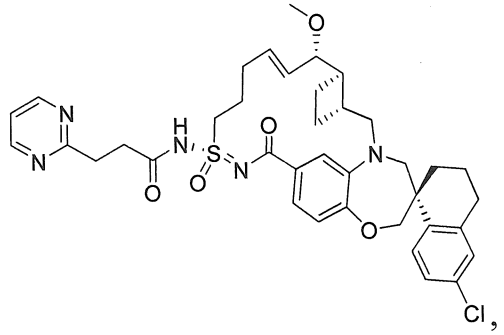


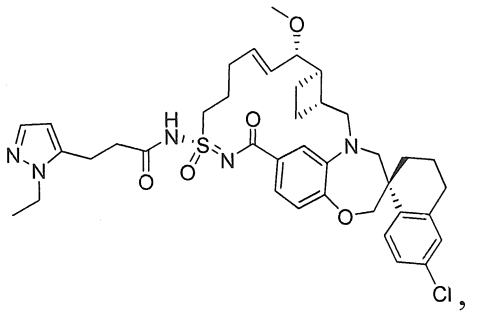


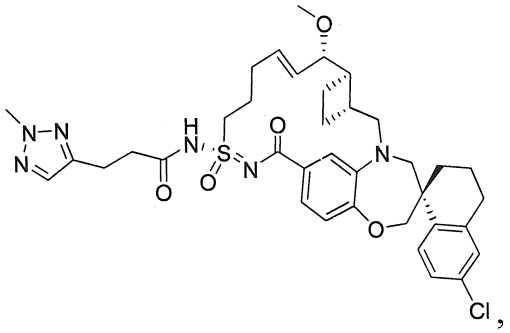


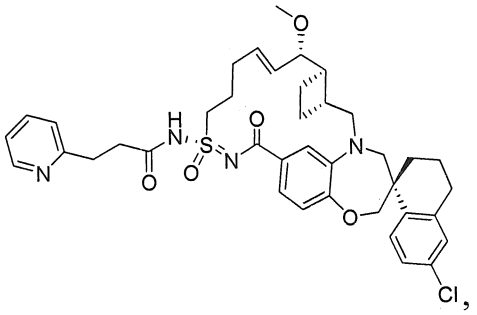


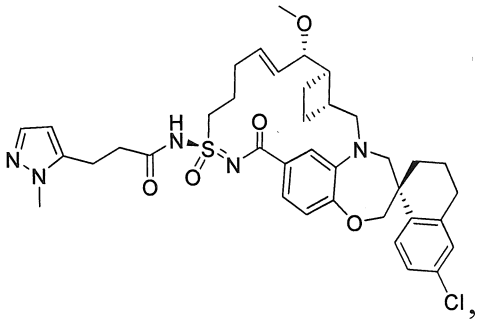


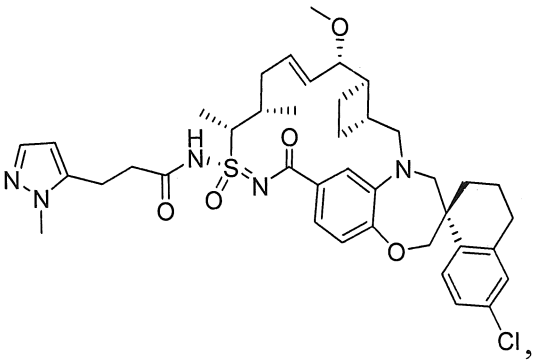


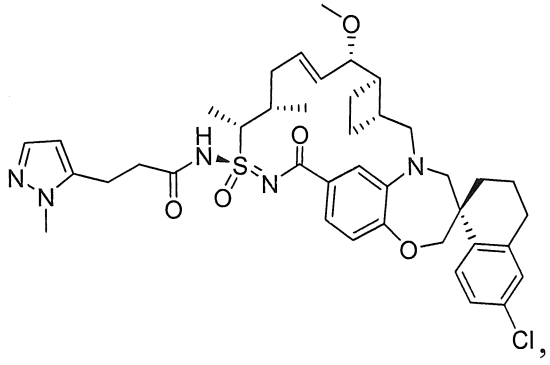


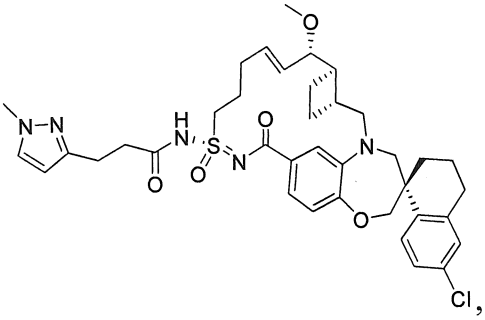


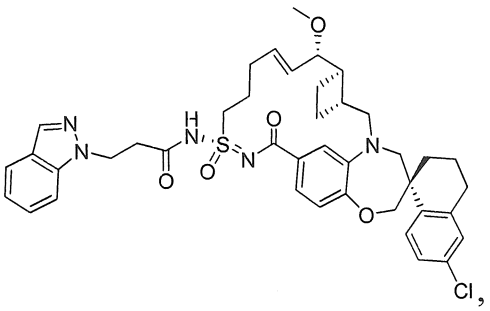


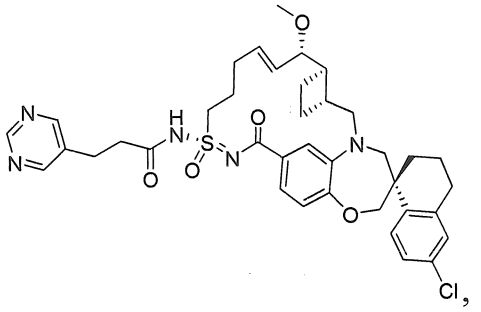


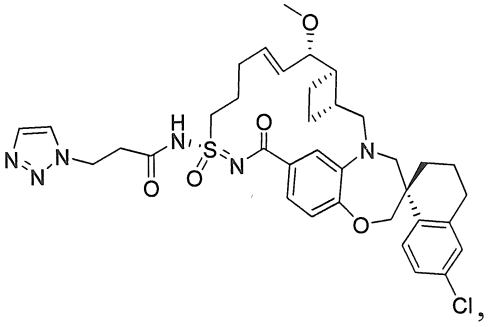


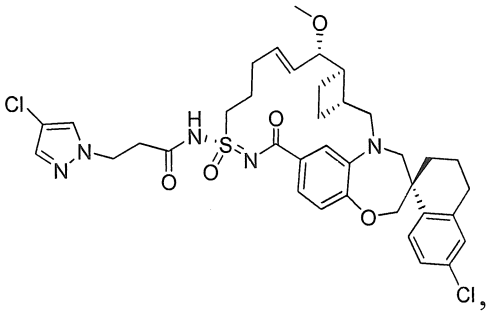


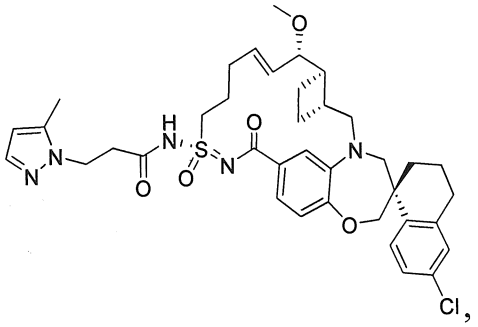


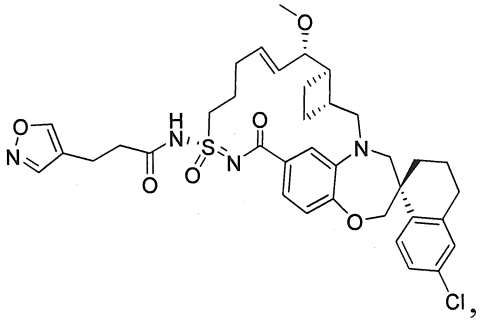


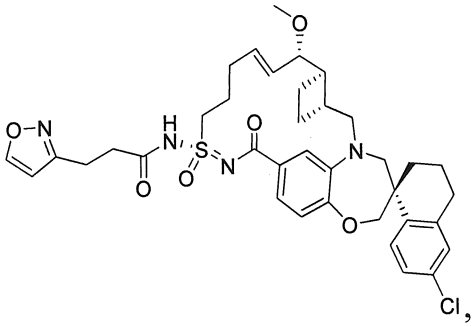


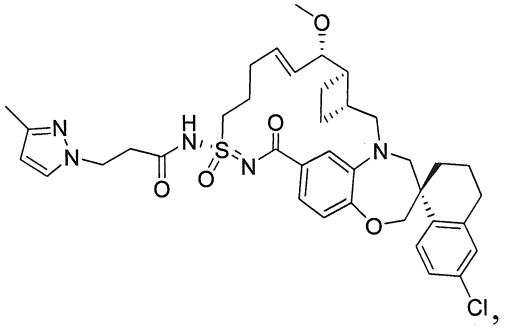


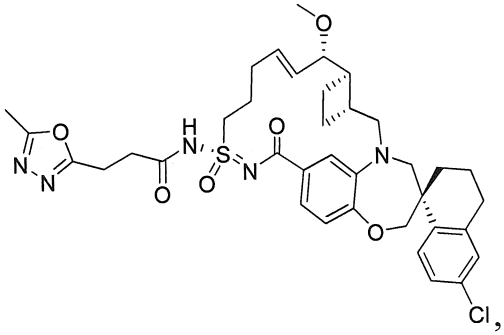


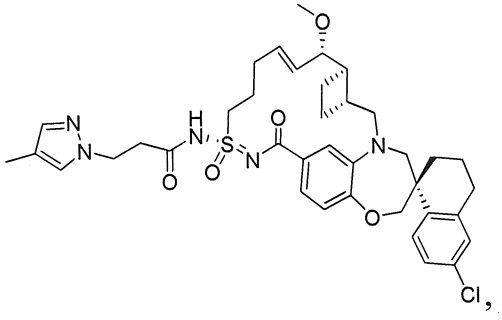


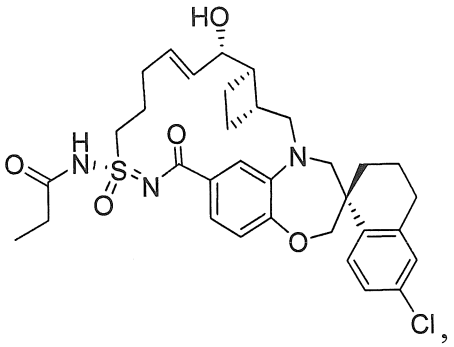


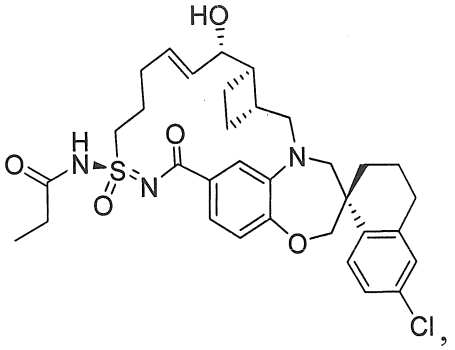


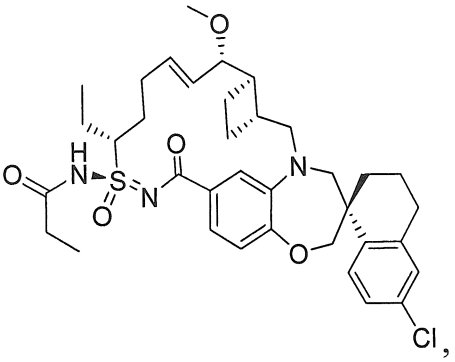


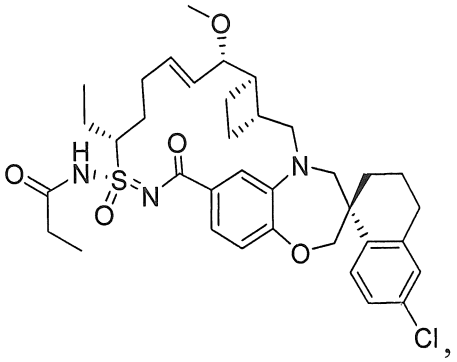


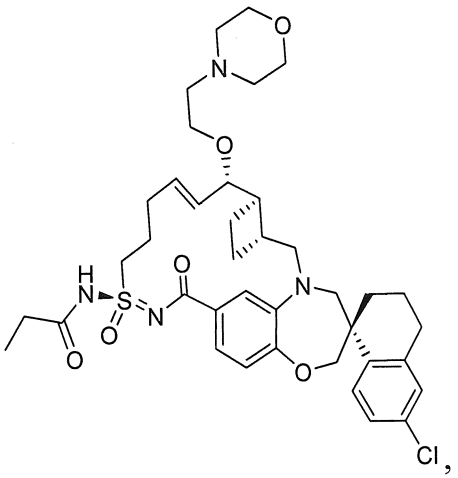


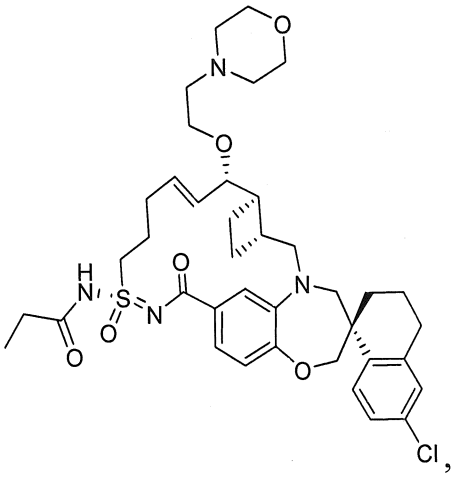


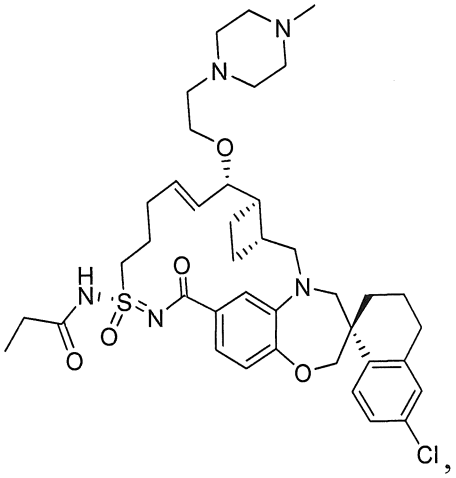


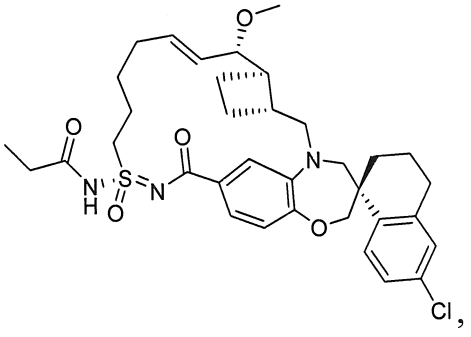


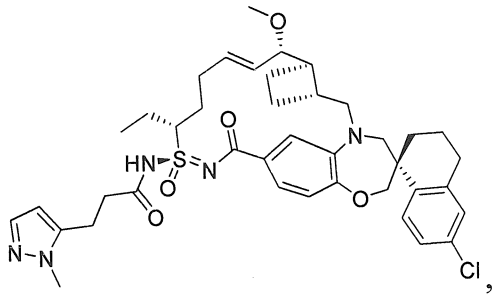


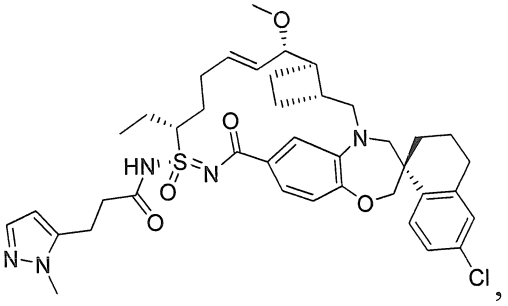


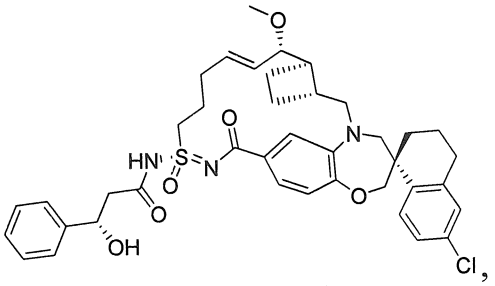


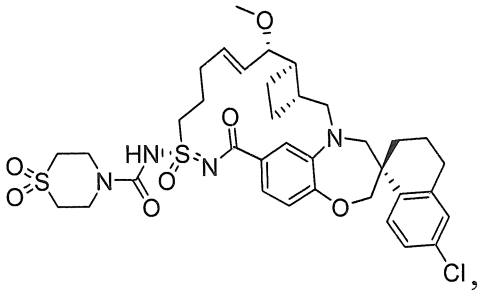


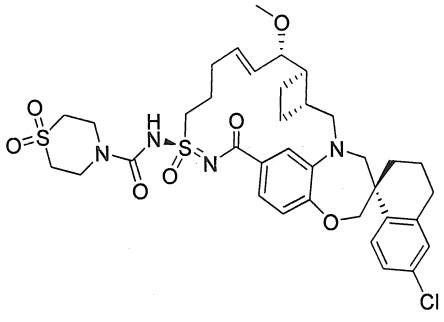


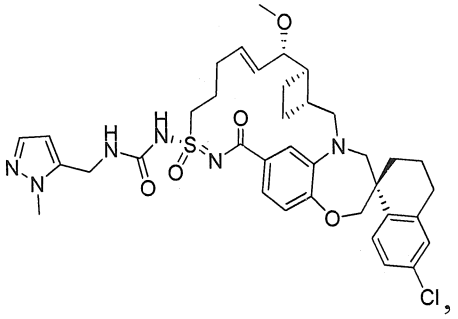


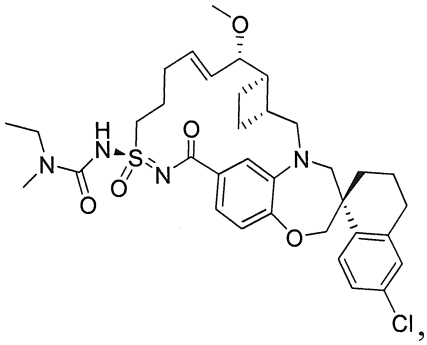


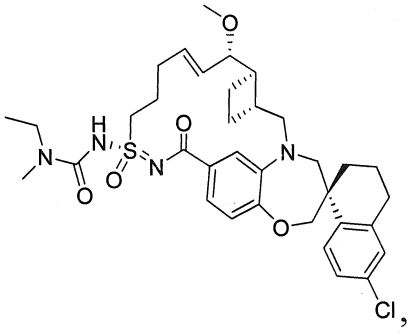


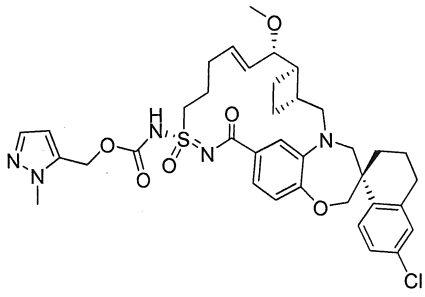


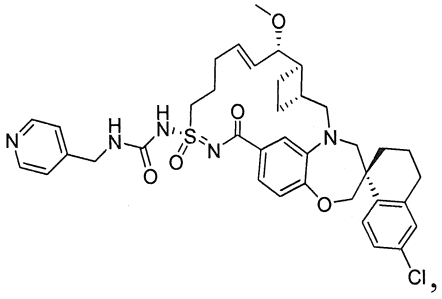


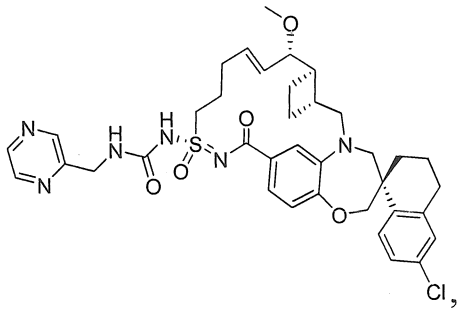


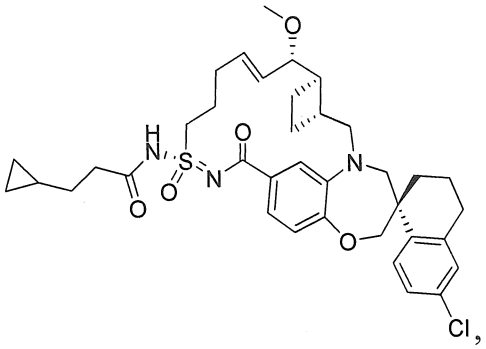


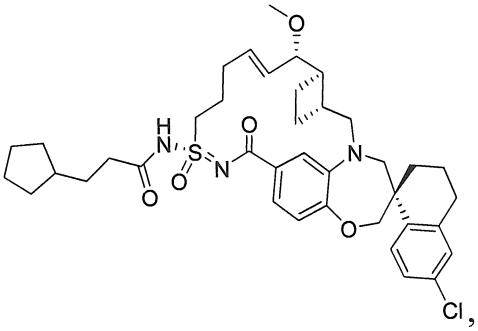


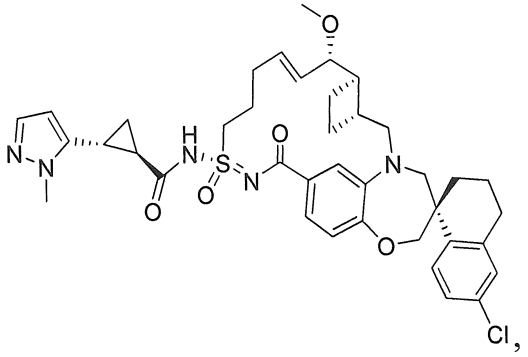


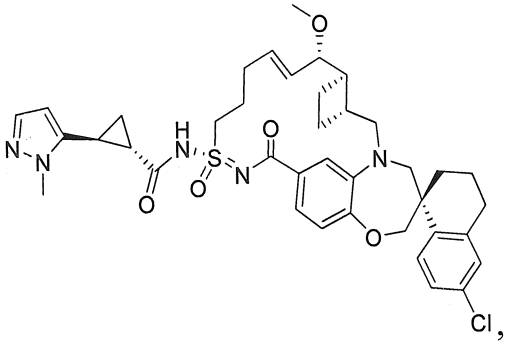


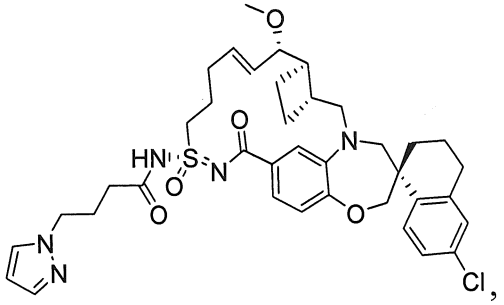


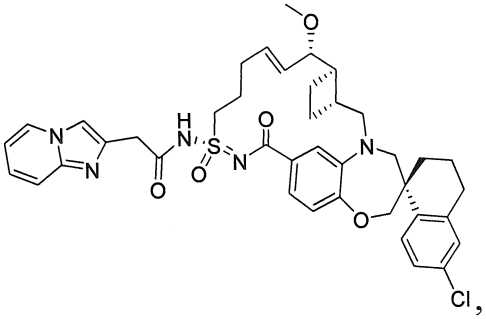


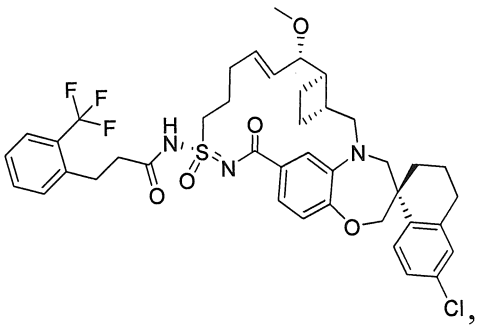


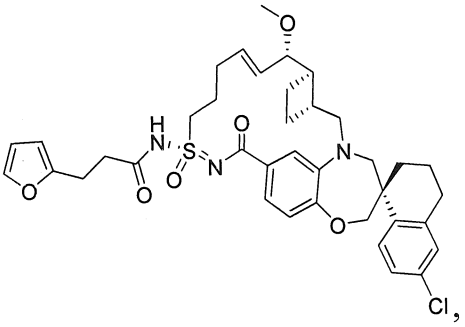


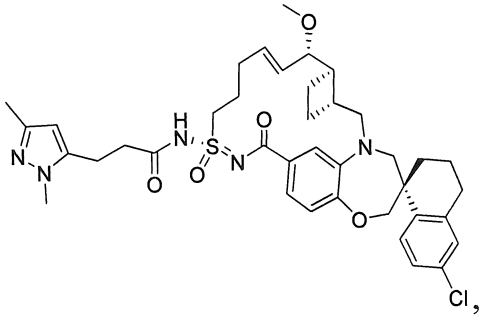


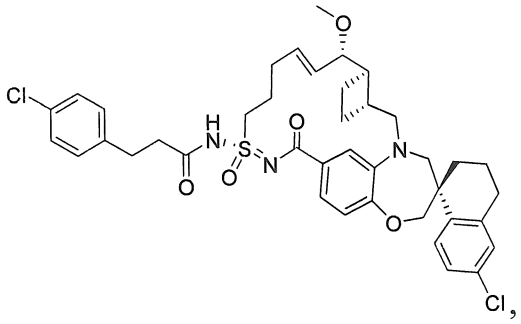


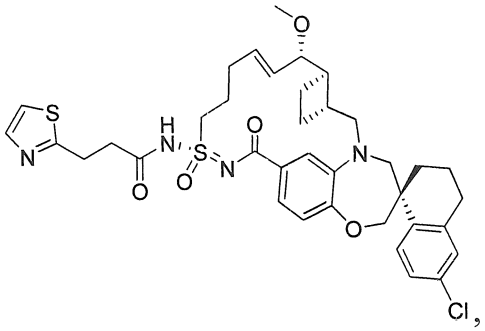


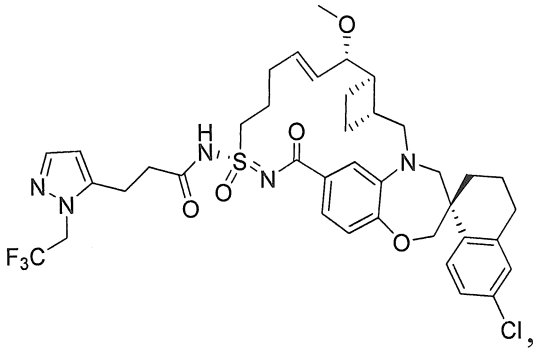


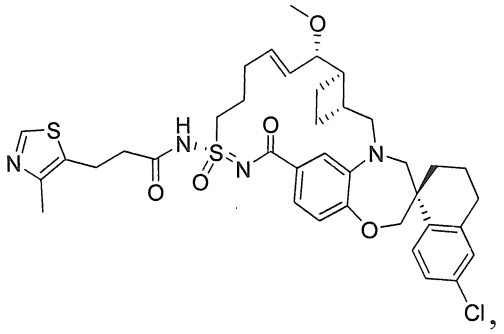


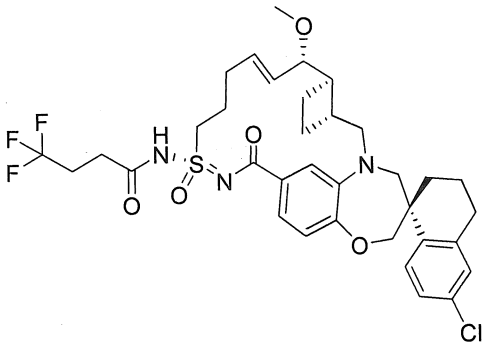


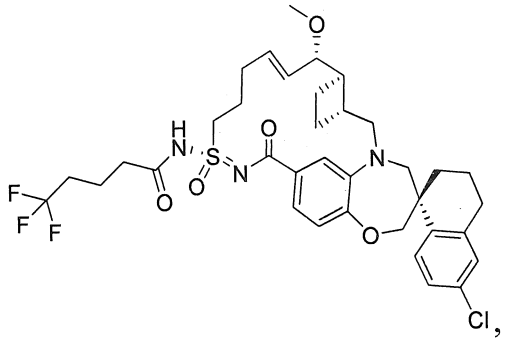


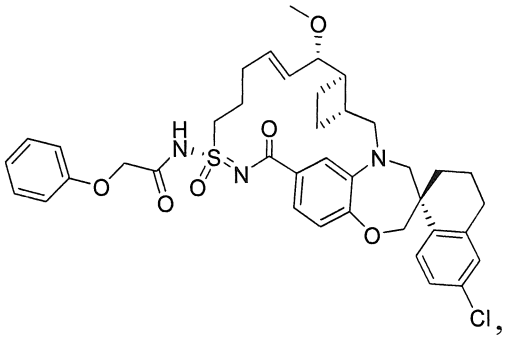


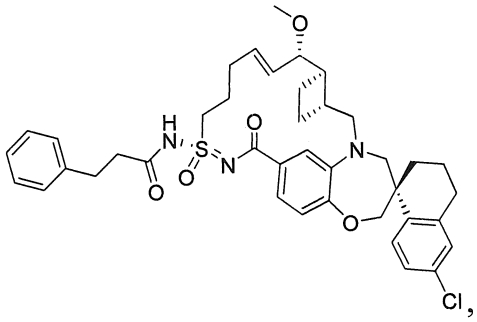


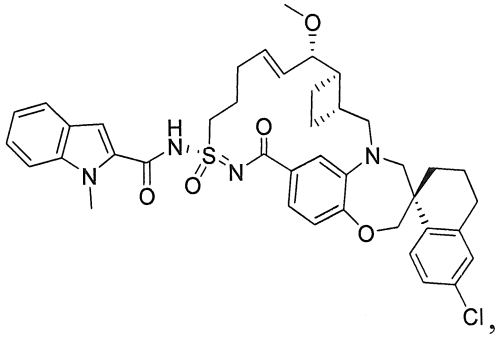


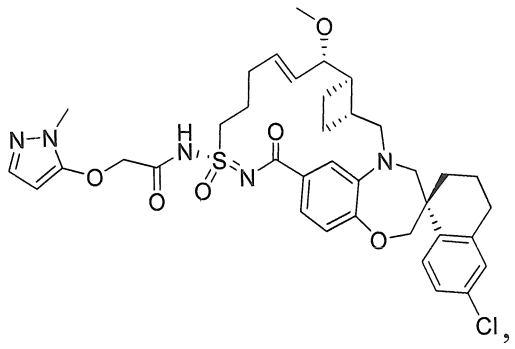


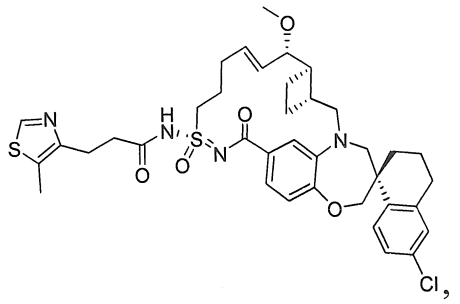


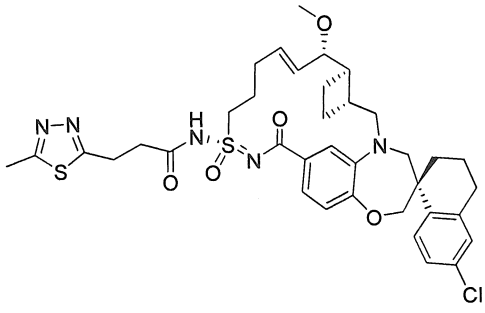


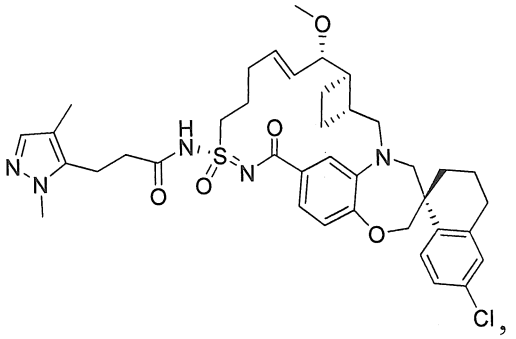


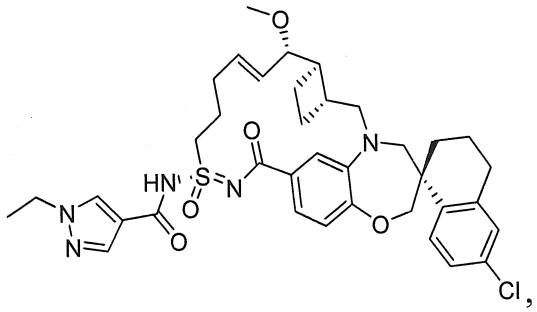


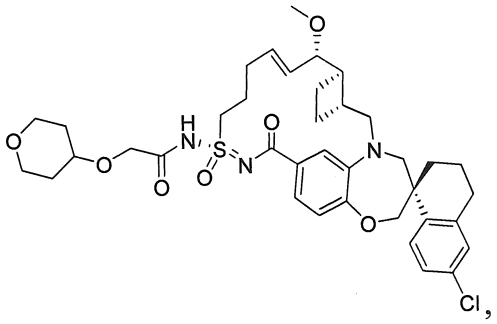


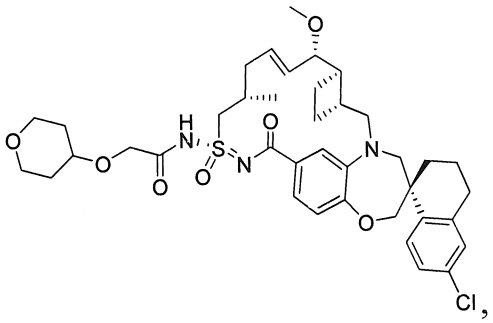


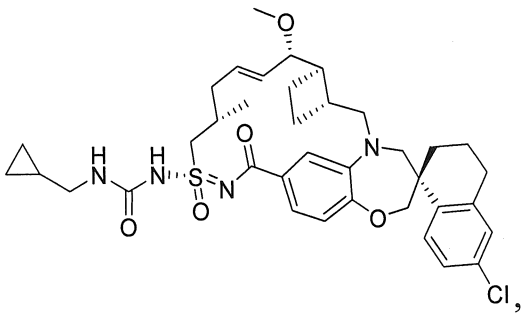




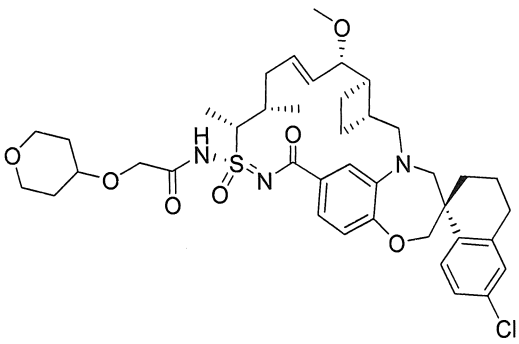






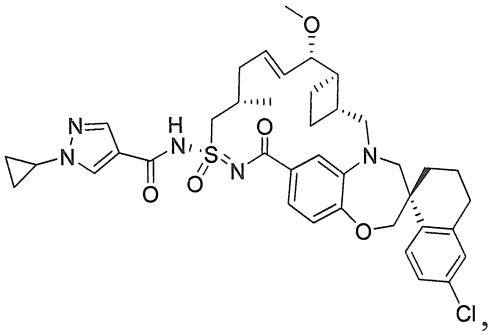


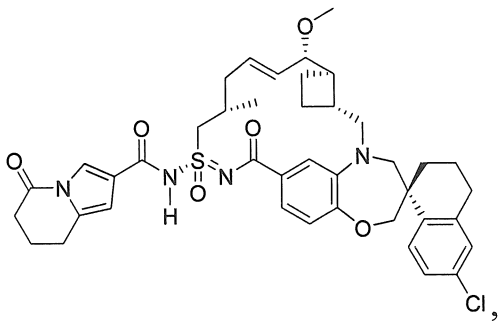
và

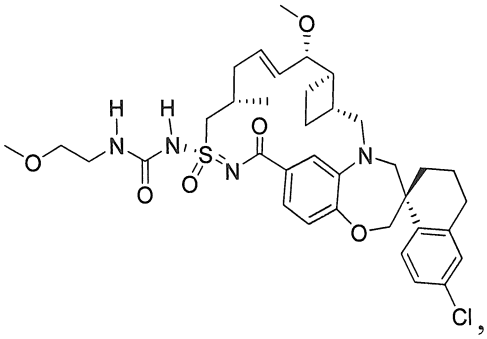


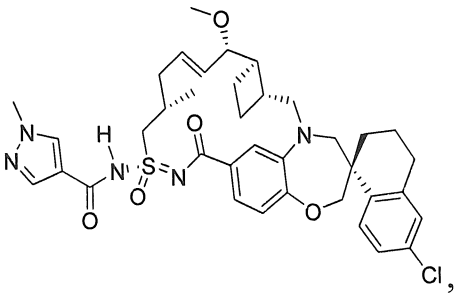
hoặc muối dược dụng của chúng.

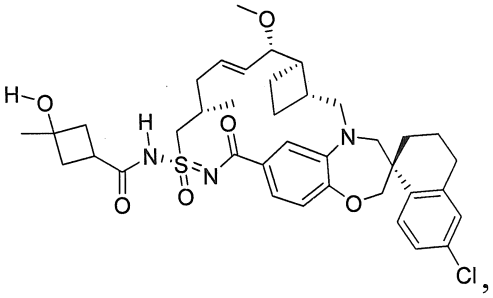
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

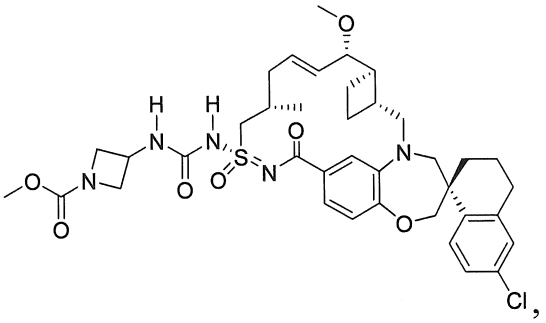


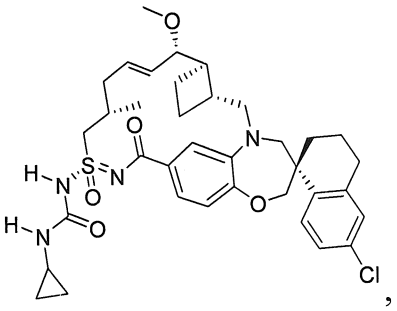


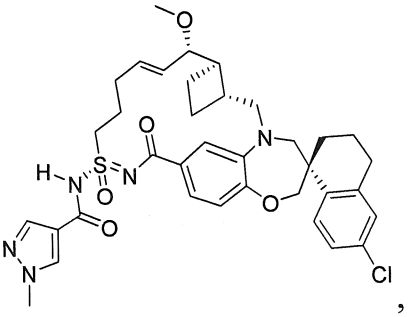


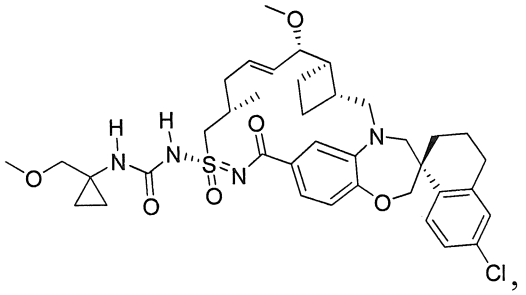


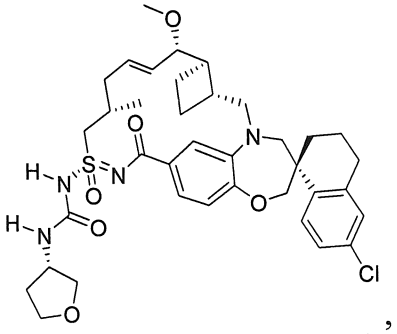


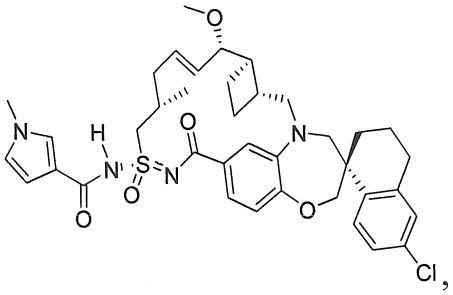


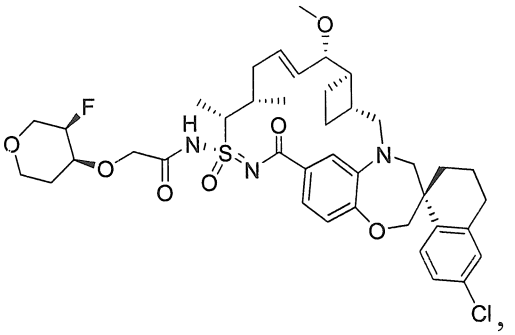


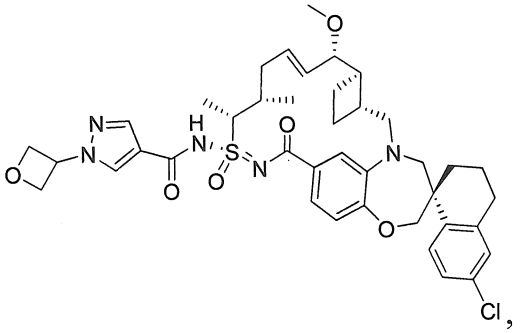


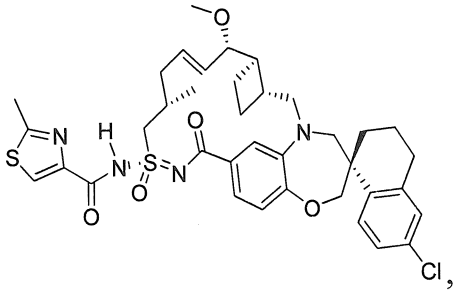


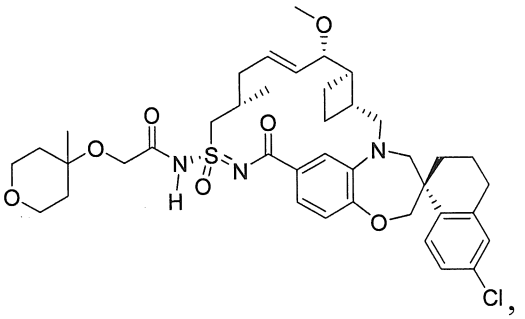


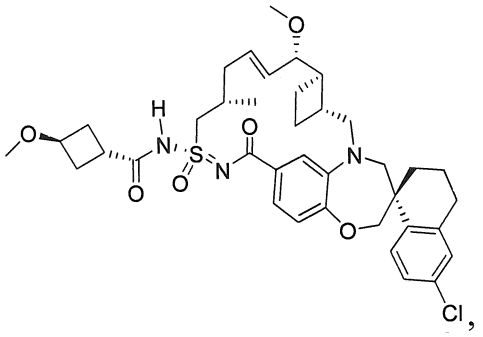


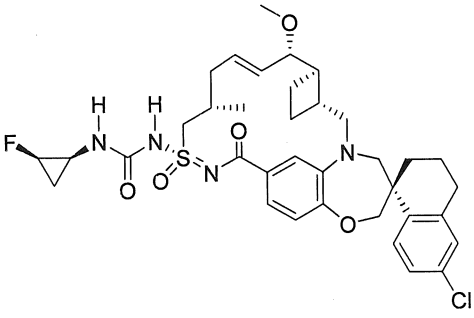


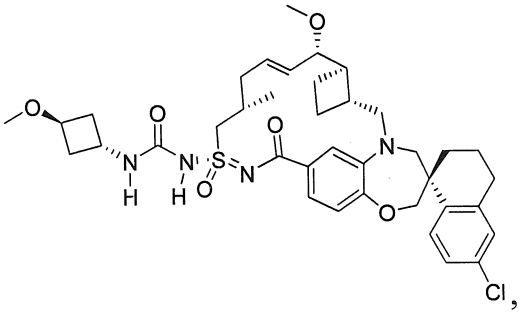


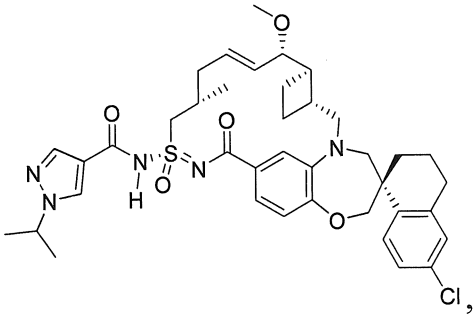


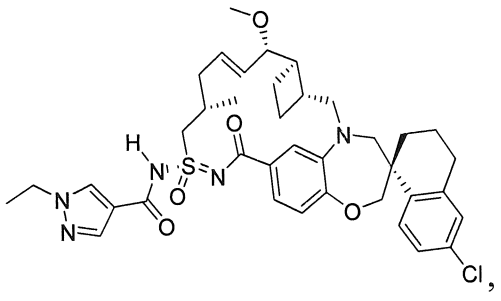


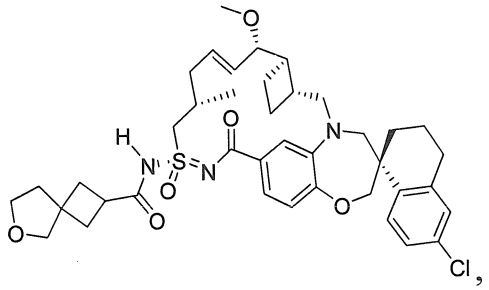


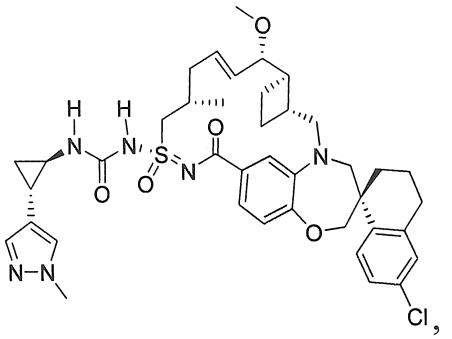


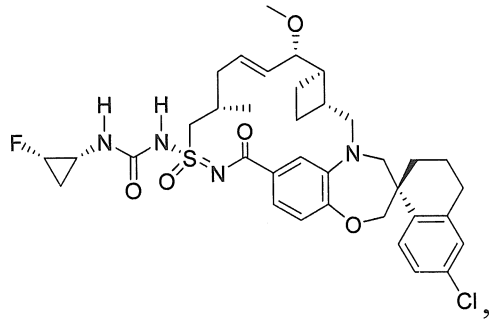


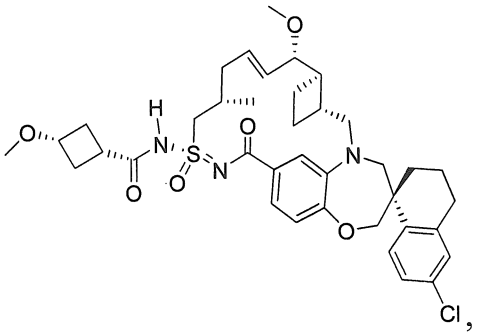


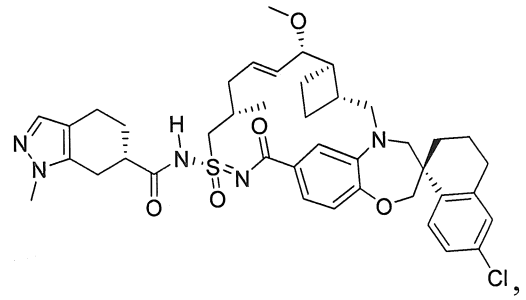


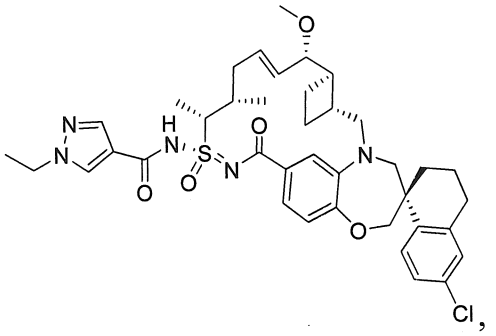


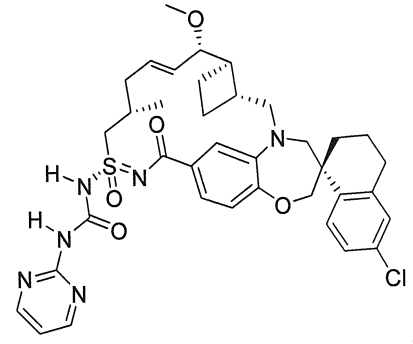




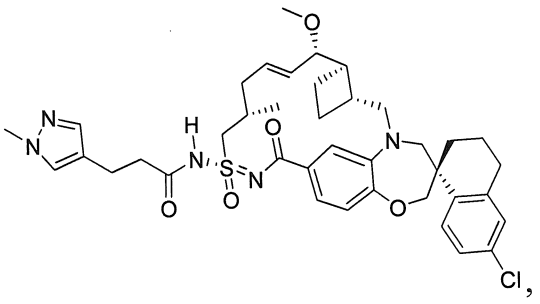


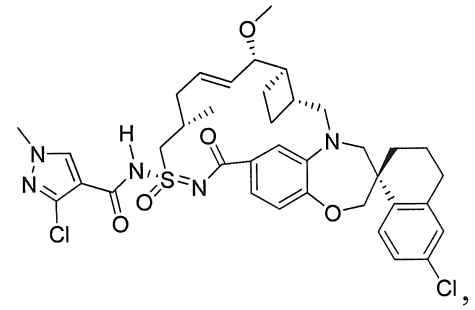


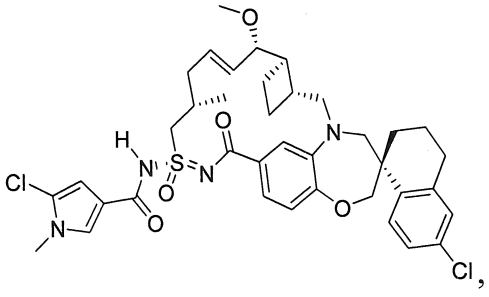


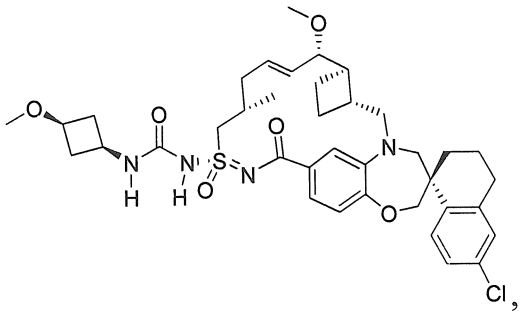


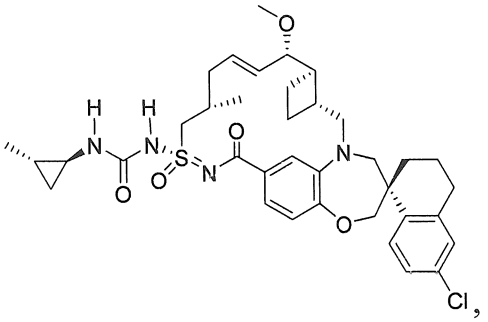
,

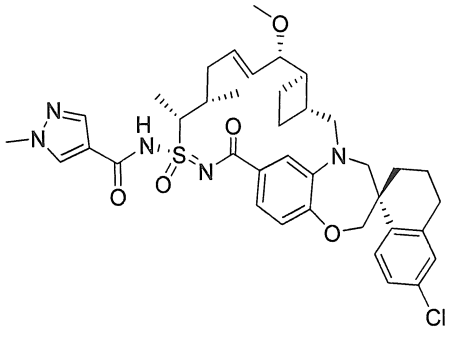


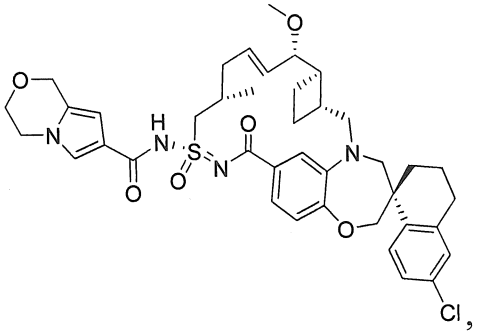


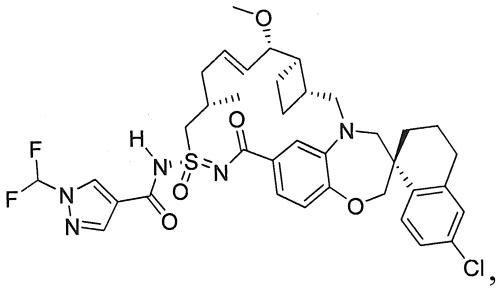


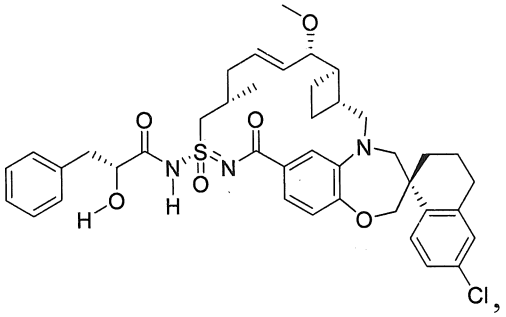


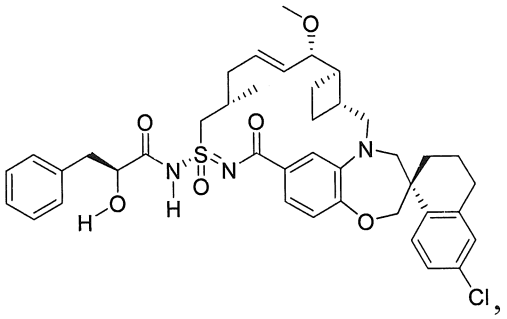


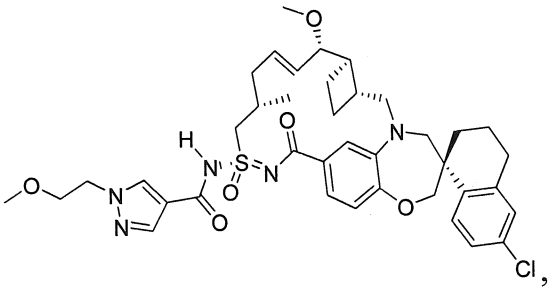


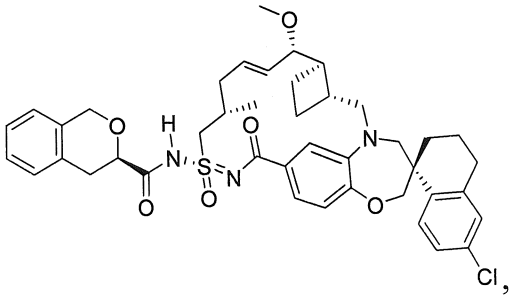


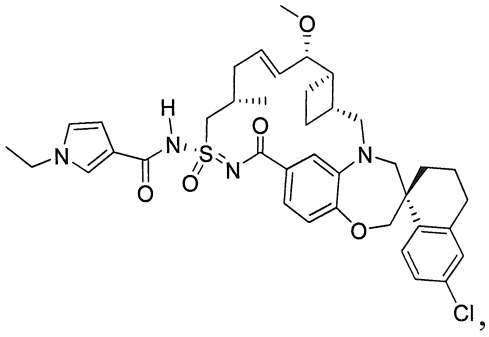


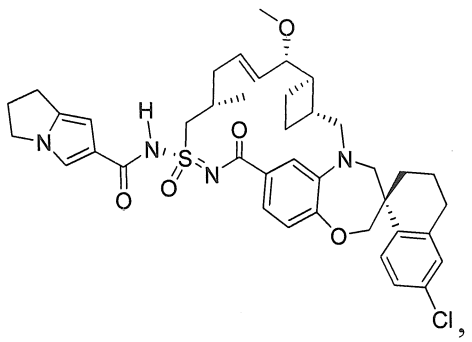


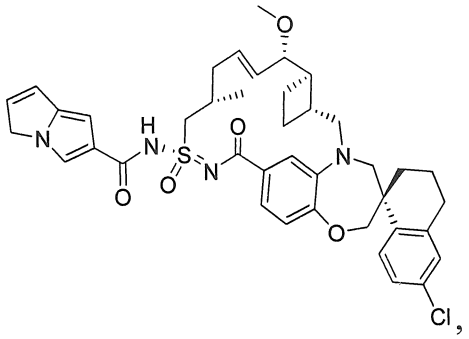


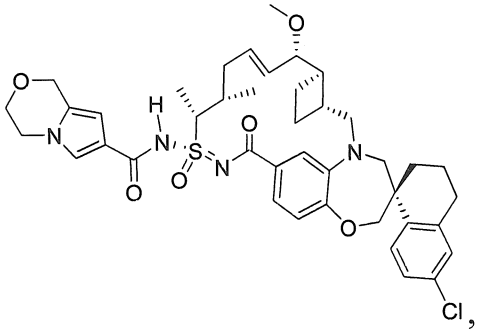


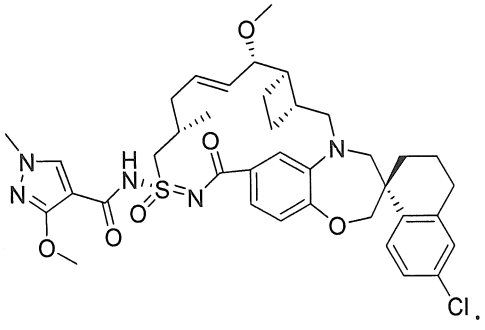




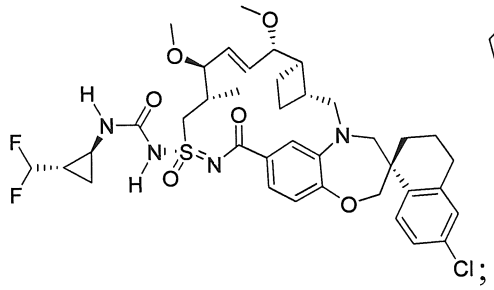

,

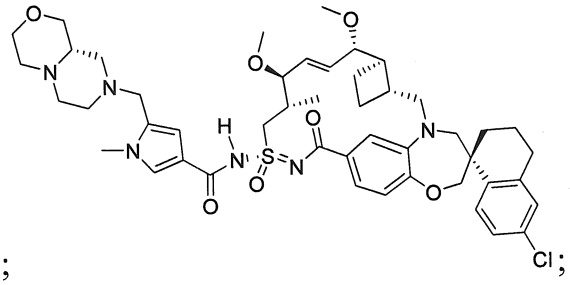

,

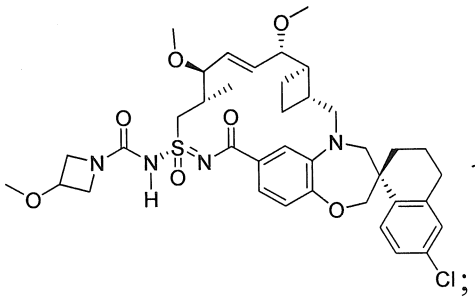

, và

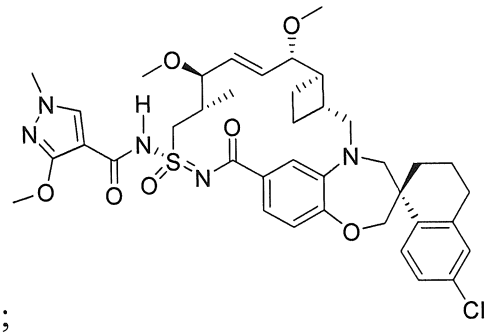

.

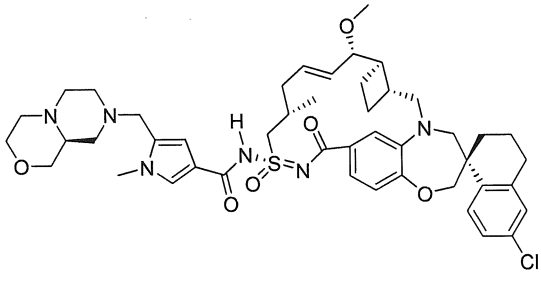
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

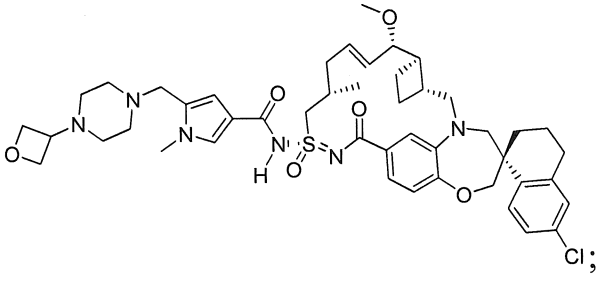

;

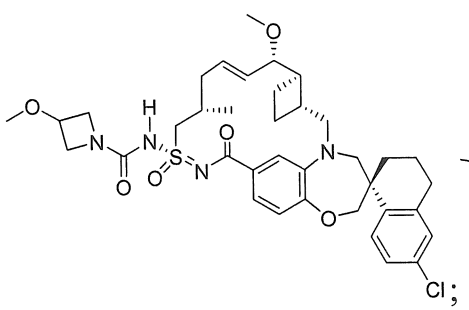

;

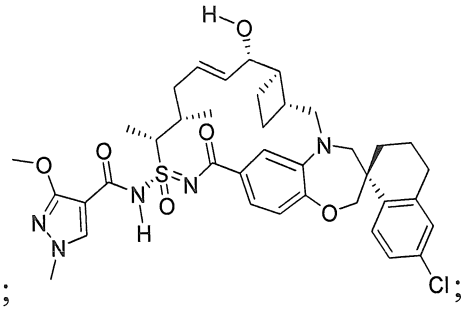

;

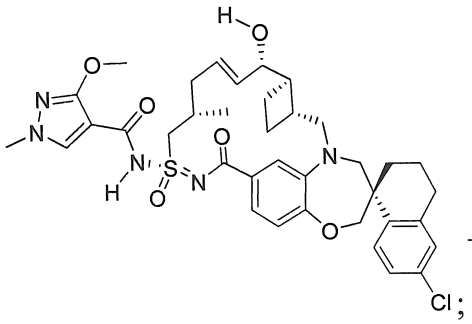

;

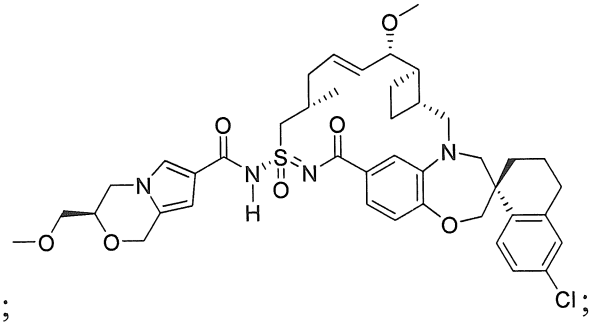

;

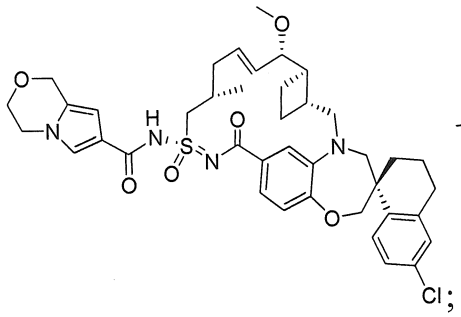

;

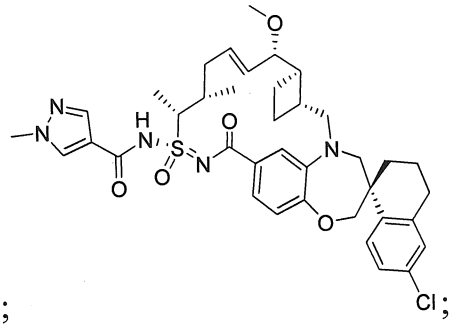


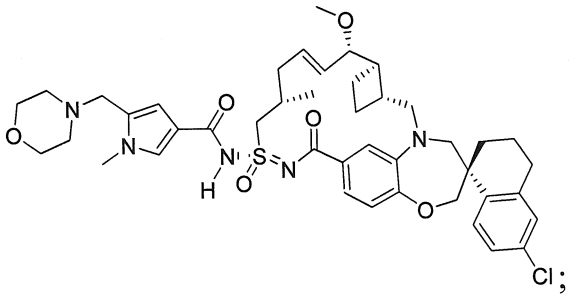


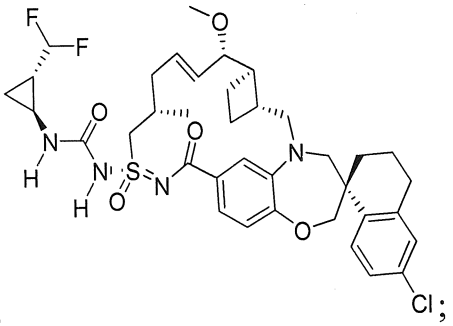


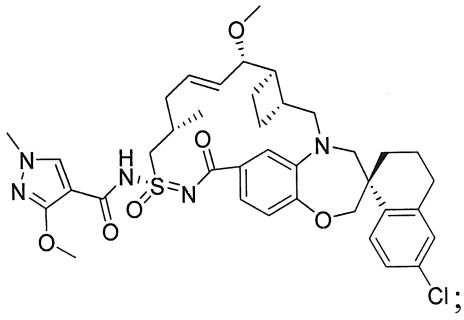


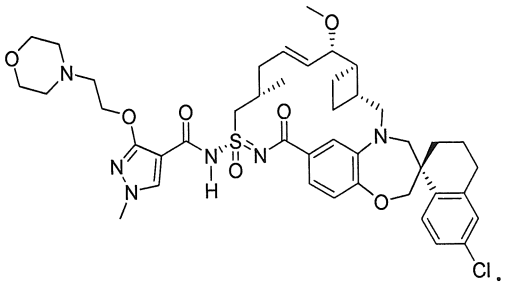












Theo một số phương án, dạng đánh dấu đồng vị của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa) được đề xuất ở trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng đánh dấu đồng vị của hợp chất có công thức (I), công thức

(Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), được đề xuất ở trong bản mô tả này. Hợp chất đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bởi công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi chất đồng vị có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Hợp chất đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bởi công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi chất đồng vị có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Ví dụ của chất đồng vị mà có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở ^{2}H (đoteri, D), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, và ^{125}I. Các hợp chất đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ hợp chất mà trong đó chất đồng vị phóng xạ như ^{3}H, ^{13}C và ^{14}C được đưa vào, trong phạm vi của sáng chế. Hợp chất đánh dấu đồng vị như vậy có thể hữu ích trong nghiên cứu trao đổi chất, nghiên cứu phản ứng động học, kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, như kỹ thuật chụp cắt lớp phát xạ positron (PET: positron emission tomography) hoặc kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính phát xạ photon đơn (SPECT: single-photon emission computed tomography) bao gồm thuốc hoặc thử nghiệm phân bố chất nền trong mô hoặc trong phương pháp điều trị của bệnh nhân. Các chất tương tự được đánh dấu đồng vị như vậy của hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích để điều trị bệnh được mô tả ở trong bản mô tả này bởi vì chúng có thể cung cấp các đặc điểm dược động học và/hoặc dược lực học được cải thiện so với dạng không được đánh dấu của cùng hợp chất. Dạng ngang bằng đồng vị như vậy của chất tương tự của hợp chất trong bản mô tả này nằm trong phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể điều chế và sử dụng dạng đánh dấu đồng vị như thế theo quy trình cho hợp chất đánh dấu đồng vị hoặc khía cạnh của hợp chất để tạo ra chất tương tự đồng vị hoặc đánh dấu phóng xạ của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng và do đó có thể làm phát sinh dạng đồng phân đối hình, đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác có thể được định nghĩa, theo hóa học lập thể tuyệt đối, dưới dạng (*R*)- hoặc (*S*)- hoặc, dưới dạng (D)- hoặc (L)- đối với axit amin. Sáng chế có nghĩa là bao gồm tất cả đồng phân có thể có, cũng như dạng triệt quang và tinh khiết quang học của chúng. Đồng phân hoạt động quang học (+) và (-), (*R*)- và (*S*)-,

hoặc (D)- và (L)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng tổng hợp bất đối xứng hoặc thuốc thử bất đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn. Kỹ thuật thông thường để điều chế/phân lập đồng phân đối hình riêng lẻ bao gồm tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang học thích hợp hoặc sự phân giải triệt quang (hoặc triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao bất đối xứng (HPLC: high pressure liquid chromatography). Tương tự, tất cả các dạng đồng phân hỗ biến cũng được dự định đưa vào.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa các hợp chất bao gồm một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, như được mô tả chi tiết dưới đây.

Dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được điều chế với một hoặc nhiều tá dược dược dụng có thể được chọn phù hợp với thông lệ bình thường. "Tá dược dược dụng" bao gồm mà không giới hạn ở chế phẩm phụ trợ, chất mang, tá dược, chất làm trơn, chất làm ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, chất nhuộm/chất tạo màu, chất điều vị, hoạt chất bề mặt, chất làm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa bất kỳ đã được phê duyệt bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA: Food and Drug Administration) là chấp nhận được sử dụng cho người hoặc vật nuôi.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất dưới dạng liều rắn, bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng, như viên nén. Viên nén có thể chứa tá dược bao gồm chất làm trơn, chất phụ gia, chất kết dính và tương tự. Chế phẩm có nước có thể được bào chế ở dạng vô trùng, và khi dự định phân phối bởi đường sử dụng khác ngoài đường miệng thường có thể là đẳng trương. Tất cả các chế phẩm có thể tùy ý chứa tá dược như tá dược được nêu trong Rowe et al, Handbook của Pharmaceutical Excipients, ấn bản lần thứ 6, American Pharmacists Association, 2009. Tá dược có thể bao gồm axit ascorbic và chất chống oxy hóa khác, chất tạo chelat như EDTA, hydrat cacbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và tương tự.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm dược phẩm thích hợp cho nhiều con đường sử dụng khác nhau, bao gồm dùng qua đường miệng. Chế phẩm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Phương pháp như vậy bao gồm việc đưa thành phần hoạt tính (*ví dụ*, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng) liên kết với một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Chế phẩm có thể được bào chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính liên kết một cách đồng nhất và chặt chẽ với tá dược lỏng hoặc tá dược rắn được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần thiết, tạo hình sản phẩm. Các kỹ thuật và các dạng bào chế thường được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, xuất bản lần thứ 21, Lippincott Wiliams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng đơn vị riêng biệt (dạng liều đơn vị) bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nang, viên nhện hoặc viên nén chứa lượng xác định trước của thành phần hoạt tính. Theo một phương án, dược phẩm là viên nén.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với tá dược dược dụng và chất trị liệu tùy ý khác. Dược phẩm chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp sử dụng dự kiến. Khi sử dụng cho đường miệng ví dụ, viên nén, viên ngậm dẹt, viên hình thoi, huyền phù nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, xirô hoặc rượu thuốc ngọt có thể được điều chế. Chế phẩm được dự định để sử dụng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết đến trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm và chế phẩm như vậy có thể chứa một hoặc nhiều tá dược bao gồm chất tạo ngọt, chất điều vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm dễ uống. Viên nén chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với tá dược dược dụng không độc thích hợp để sản xuất viên nén được chấp nhận. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trơ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất làm rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất liên kết, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất bôi trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm đóng vi nang để làm chậm sự phân rã

và hấp thu trong đường tiêu hóa và nhờ đó gây ra tác dụng kéo dài trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu kéo dài thời gian như chỉ glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat hoặc cùng với sáp có thể được sử dụng.

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể kết hợp với thành phần không có hoạt tính để tạo ra dạng liều có thể thay đổi phụ thuộc vào đối tượng được dự định điều trị và đường sử dụng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều được sử dụng qua đường miệng cho người có thể chứa khoảng từ 1 đến 1000 mg nguyên liệu hoạt tính được bào chế với lượng thuận tiện và thích hợp của tá dược dược dụng. Theo một số phương án, tá dược dược dụng thay đổi khoảng từ 5 đến 95% của tổng thành phần (khối lượng:khối lượng).

Phương pháp

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế MCL-1. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế MCL-1 ở cá thể (ví dụ, con người) bao gồm sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, cho cá thể.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư bao gồm sử dụng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, cho cá thể. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu ác tính. Theo một số phương án, bệnh ung thư là u đa tủy. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư da, u sắc tố, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho, và bệnh bệnh bạch cầu.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng bằng con đường bất kỳ thích hợp để sử dụng theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Con đường thích hợp bao gồm miệng, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), qua da, âm đạo và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và dưới màng cứng), và tương tự.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho cá thể theo phác đồ sử dụng liều hữu hiệu trong khoảng thời gian mong muốn, như ít nhất khoảng

1 tuần, ít nhất khoảng 1 tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc lâu hơn. Trong một thay đổi, hợp chất được sử dụng theo lịch trình hằng ngày hoặc gián đoạn trong suốt thời gian sống của cá thể.

Liều lượng hoặc tần suất liều của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị, dựa trên đánh giá của bác sĩ quản lý.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 0,00001 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày, như khoảng từ 0,0001 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày đến khoảng 10 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày, hoặc khoảng từ 0,001 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày đến khoảng 1 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày, hoặc khoảng từ 0,01 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày đến khoảng 1 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày, hoặc khoảng từ 0,05 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày đến khoảng 0,5 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày, hoặc khoảng từ 0,3 µg đến khoảng 30 mg một ngày, hoặc khoảng từ 0,3 µg đến khoảng 30 mg một ngày.

Hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung trong liều lượng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất). Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, có thể dao động khoảng từ 0,01 mg mỗi liều đến khoảng 1000 mg một liều, như khoảng từ 0,01 mg một liều đến khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng từ 0,1 mg một liều đến khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng từ 1 mg một liều đến khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng từ 1 mg một liều đến khoảng 10 mg một liều. Lượng hữu hiệu điều trị khác của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa) là khoảng 1 mg một liều, hoặc khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hoặc khoảng 100 mg một liều. Các lượng hữu hiệu điều trị khác của hợp chất có cô công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa) là khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, hoặc khoảng 500 mg một liều.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg một liều đến khoảng 1000 mg một liều, như khoảng từ 0,01 mg một liều đến khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng từ 0,1 mg một liều đến khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng từ 1 mg một liều đến khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng từ 1 mg một liều đến khoảng 10 mg một liều. Các lượng hữu hiệu điều trị khác của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), là khoảng 1 mg một liều, hoặc khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hoặc khoảng 100 mg một liều. Các lượng hữu hiệu điều trị khác của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), là khoảng 100 mg một liều, hoặc khoảng 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, hoặc khoảng 500 mg một liều.

Đơn liều có thể được sử dụng hàng giờ, hàng ngày, hoặc hàng tuần. Ví dụ, đơn liều có thể được sử dụng một lần mỗi 1 giờ, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 hoặc một lần mỗi 24 giờ. Đơn liều cũng có thể được sử dụng một lần mỗi 1 ngày, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc một lần mỗi 7 ngày. Đơn liều cũng có thể được sử dụng một lần mỗi 1 tuần, 2, 3, hoặc một lần mỗi 4 tuần. Theo một số phương án nhất định, đơn liều có thể được sử dụng một lần mỗi tuần. Đơn liều cũng có thể được sử dụng một lần mỗi tháng. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng một lần mỗi ngày theo phương pháp được mô tả ở trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng hai lần mỗi ngày theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này

Tần suất liều của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này sẽ được xác định bởi nhu cầu của từng bệnh nhân và có thể, ví dụ, một lần một ngày hoặc hai lần, hoặc nhiều lần, một ngày. Việc sử dụng hợp chất tiếp tục miễn là cần thiết để điều trị ung thư. Ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho người có ung thư trong khoảng từ 20 ngày đến 180 ngày hoặc, ví dụ, trong khoảng từ 20 ngày đến 90 ngày hoặc, ví dụ, trong khoảng từ 30 ngày đến 60 ngày.

Việc sử dụng có thể bị gián đoạn, trong một vài ngày hoặc nhiều ngày trong đó bệnh nhân nhận được liều hợp chất hàng ngày được mô tả trong bản mô tả này, tiếp theo là khoảng vài ngày hoặc nhiều ngày mà bệnh nhân không nhận được liều hàng ngày của hợp chất. Ví dụ, bệnh nhân có thể nhận liều hợp chất mỗi ngày khác nhau, hoặc 3 lần một tuần. Lại theo ví dụ không giới hạn, bệnh nhân có thể nhận được liều hợp chất mỗi ngày trong khoảng từ 1 đến 14 ngày, tiếp theo là khoảng từ 7 đến 21 ngày mà bệnh nhân không nhận được liều hợp chất, tiếp theo là khoảng thời gian sau đó (ví dụ, từ 1 đến 14 ngày) mà bệnh nhân lại nhận được liều hợp chất hàng ngày. Giai đoạn xen kẽ của việc sử dụng hợp chất, tiếp theo là việc không sử dụng hợp chất, có thể được lặp lại theo yêu cầu lâm sàng để điều trị bệnh nhân.

Liệu pháp kết hợp

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị trong đó hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng cho bệnh nhân kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu hoặc liệu pháp bổ sung.

Do đó theo một phương án, phương pháp điều trị ung thư và/hoặc bệnh hoặc triệu chứng mà xuất hiện đồng thời hoặc làm trầm trọng thêm hoặc khởi phát bệnh ung thư ví dụ, bệnh rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính, bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, tùy ý kết hợp với chất bổ sung (ví dụ, hoạt chất thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc thứ năm) có thể hữu ích để điều trị ung thư, bệnh rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm, và/hoặc phản ứng viêm cấp tính vốn có hoặc xuất hiện đồng thời với ung thư. Điều trị với hoạt chất thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc thứ năm có thể trước, đồng thời với, hoặc sau điều trị bằng hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId),

công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng được kết hợp với hoạt chất khác trong dạng liều đơn. Liệu pháp chống khối u hoặc chống ung thư thích hợp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất hóa trị liệu, ví dụ mitomyxin C, carboplatin, taxol, cisplatin, paclitaxel, etoposid, doxorubixin, hoặc hỗn hợp chứa ít nhất một chất hóa trị liệu nêu trên. Chất kháng u điều trị bằng phóng xạ cũng có thể được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất hóa trị liệu.

Hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể hữu ích dưới dạng chất nhạy cảm hóa học, và do đó, có thể hữu ích khi kết hợp với thuốc hóa trị liệu khác, cụ thể là, thuốc kìm hãm sự gây chết tế bào. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng độ nhạy của tế bào ung thư với hóa trị liệu, bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần hoặc trải qua hóa trị liệu, chất hóa trị liệu cùng với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng với lượng đủ để làm tăng độ nhạy của tế bào ung thư với chất hóa trị liệu.

Ví dụ của các thuốc hóa trị liệu khác mà có thể được sử dụng với sự kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm chất ức chế topoisomeraza I (camptothesin hoặc topotecan), chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ, daunomyxin và etoposid), chất alkyl hóa (ví dụ, xyclophosphamit, melphalan và BCNU), chất chỉ thị tubulin (ví dụ, taxol và vinblastin), và chất sinh học (ví dụ, kháng thể như kháng thể kháng CD20, IDEC 8, độc tố miễn dịch, và xytokin).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược

dụng của chúng được sử dụng kết hợp với Rituxan® (Rituximab) và/hoặc các chất khác hoạt động bằng cách làm tiêu chọn lọc tế bào CD20+ B.

Được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều trị mà trong đó hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng được sử dụng kết hợp với chất chống viêm. Chất chống viêm bao gồm nhưng không giới hạn ở NSAID, chất ức chế enzym xyclooxygenaza không đặc hiệu và enzym xyclooxygenaza đặc hiệu COX-2, hợp chất vàng, corticosteroit, methotrexat, chất đối vận thụ thể hoại tử khối u (TNF: tumor necrosis factor), chất ức chế miễn dịch và methotrexat.

Ví dụ của NSAID bao gồm nhưng không giới hạn ở ibuprofen, flurbiprofen, naproxen và natri naproxen, diclofenac, hỗn hợp giữa natri diclofenac và misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indomethacin, etodolac, canxi fenoprofen, ketoprofen, natri nabumeton, sulfasalazin, natri tolmetin, và hydroxycloquin. Ví dụ của NSAID cũng bao gồm chất ức chế đặc hiệu COX-2 (nghĩa là, hợp chất mà ức chế COX-2 với IC_{50} thấp hơn ít nhất 50 lần so với IC_{50} cho COX-1) như celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib và/hoặc rofecoxib.

Theo một phương án khác, chất chống viêm là salixylat. Salixylat bao gồm nhưng không giới hạn ở axit axetylsalixylic hoặc aspirin, natri salixylat, và cholin và magie salixylat.

Chất chống viêm cũng có thể là corticosteroit. Ví dụ, corticosteroit có thể được chọn từ cortison, dexamethason, metylprednisolon, prednisolon, prednisolon natri phosphat, và prednison. Theo một số phương án, chất trị liệu chống viêm là hợp chất vàng như vàng natri thiomalat hoặc auranofin. Theo một số phương án, chất chống viêm là chất ức chế trao đổi chất như chất ức chế dihydrofolat reductaza, như chất ức chế methotrexat hoặc dihydroorotat dehydrogenaza, như leflunomit.

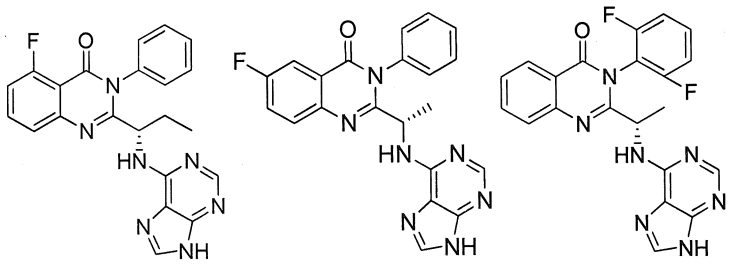
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng được sử dụng kết hợp với ít nhất một hợp chất chống viêm mà là kháng

thể đơn dòng kháng C5 (như eculizumab hoặc pexelizumab), chất đối vận TNF, như entanercept, hoặc infliximab, là kháng thể đơn dòng alpha kháng TNF.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng được sử dụng kết hợp với ít nhất một hoạt chất mà là hợp chất ức chế miễn dịch như methotrexat, leflunomit, xyclosporin, tacrolimus, azathioprin, hoặc mycophenolat mofetil.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), bao gồm ví dụ, hợp chất A, B và C (Các cấu trúc của chúng được đề xuất dưới đây), hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất A Hợp chất B Hợp chất C



Hợp chất A, B và C được mô tả trong WO2015/017460 và WO2015/100217. Ví dụ bổ sung chất ức chế PI3K bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, taselisib, TG100115, TGR-1202, TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmannin, ZSTK474, và hợp chất được mô tả trong WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga), và WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế Spleen Tyrosin Kinaza (SYK). Ví dụ của chất ức chế SYK bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 6-(1H-indazol-6-yl)-N-(4-morpholinophenyl) imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamatinib (R406), và U.S. 8450321 (Gilead Connecticut) và chất được mô tả trong U.S. 2015/0175616.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế Tyrosin-kinaza (TKIs: Tyrosin-kinaza Inhibitors). TKIs có thể nhắm đến thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFRs: epidermal growth factor receptors) và thụ thể cho yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF: fibroblast growth factor), yếu tố tăng trưởng bắt nguồn từ tiểu cầu (PDGF: platelet-derived growth factor), và yếu tố sinh trưởng màng trong mạch (VEGF: vascular endothelial growth factor). Ví dụ của TKIs bao gồm, nhưng không giới hạn ở, afatinib, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, midostaurin, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, và TH-4000.

Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế của lysyl oxidaza-like 2 (LOXL: lysyl oxidaza-like 2) hoặc chất liên kết với LOXL, bao gồm ví dụ, kháng thể đơn dòng được làm giống như của người (mAb: monoclonal antibody) với globulin miễn dịch isotyp IgG4 hướng đến LOXL2 của người. Ví dụ của chất ức chế LOXL bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể được mô tả trong WO

2009/017833 (Arresto Biosciences). Ví dụ của chất ức chế LOXL2 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể được mô tả trong WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences), và WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế thụ thể giống Toll- 8 (TLR8: Toll- like receptor 8). Ví dụ của chất ức chế TLR8 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463, và VTX-763.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế thụ thể giống Toll- 9 (TLR9P: Toll- like receptor). Ví dụ của chất ức chế TLR9 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601, và PUL-042.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế BTK (Bruton's Tyrosine kinase). Ví dụ của chất ức chế BTK là hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 7,405,295. Ví dụ bổ sung của chất ức chế BTK bao gồm, nhưng không giới hạn ở, (S)-6-amino-9-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-7-(4-phenoxyphenyl)-7H-purin-8(9H)-on, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ibrutinib, M-2951, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), và TAK-020.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế BET. Ví dụ của chất ức chế BET là hợp chất được mô tả trong WO2014/182929, toàn bộ nội dung của nó được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế TBK (Tank Binding kinase). Ví dụ của chất ức chế TBK là hợp chất được mô tả trong WO2016/049211.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế OX40. Ví dụ của chất ức chế OX40 là hợp chất được mô tả trong U.S. 8,450,460, toàn bộ nội dung của nó được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế JAK-1. Ví dụ của chất ức chế JAK-1 là hợp chất được mô tả trong WO2008/109943. Ví dụ của chất ức chế JAK khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110, lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (trước đây là tasocitinib), và XL019.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế Indoleamin-pyrrol-2,3-dioxygenaza (IDO). Ví dụ của chất ức chế IDO là hợp chất được mô tả trong WO2016/186967. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa) hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế IDO1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacxin dựa trên NLG-919, PF-06840003, dẫn xuất pyranonaphthoquinon (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, và shIDO-ST.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế Protein Kinaza hoạt hóa bởi Mitogen (MEK: Mitogen-activated Protein Kinaza). Chất ức chế MEK hữu ích để điều trị với (các) hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (Iva), bao gồm antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib và trametinib.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích trong điều trị ung thư kết hợp với chất ức chế điều hòa tín hiệu gây chết tế bào kinaza (ASK: Apoptosis Signal-Regulating Kinase): chất ức chế ASK bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất được mô tả trong WO 2011/008709 (Gilead Sciences) và WO 2013/112741 (Gilead Sciences) bao gồm, ví dụ, selonsertib.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được kết hợp với chất ức chế cụm biệt hóa 47 (CD47: Cluster of Differentiation 47). Ví dụ của chất ức chế CD47 bao gồm, nhưng không giới hạn ở mAbs kháng CD47 (Vx-1004), mAbs kháng CD47 của người (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, kháng thể kháng CD47 được làm giống như của người (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, và TTI-621.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được kết hợp với chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (CDK: Cyclin-dependent Kinase). Chất ức chế CDK bao gồm chất ức chế của CDK 1, 2, 3, 4, 6 và 9, như abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, và TG-02.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể được kết hợp với chất ức chế thụ thể miền discoidin (DDR: Discoidin Domain Receptor) để điều trị ung thư. Chất ức chế DDR bao gồm chất ức chế DDR1 và/hoặc DDR2. Ví dụ của chất ức chế DDR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất được mô tả trong WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), và WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng có thể kết hợp với chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC: Histone Deacetylase) như hợp chất được mô tả trong patent Mỹ 8,575,353 và tương đương của chúng. Ví dụ bổ sung của chất ức chế HDAC bao gồm, nhưng không giới hạn ở, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907, entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, axit valproic (VAL-001), và vorinostat.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng hữu ích để điều trị ung thư kết hợp với tiêu chuẩn chăm sóc để điều trị ung thư tương ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thức được tiêu chuẩn chăm sóc đối với ngày đưa ra trong lĩnh vực cụ thể của liệu pháp ung thư hoặc đối với bệnh ung thư nhất định.

Một số phương án nhất định của sáng chế bao gồm hoặc sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể là chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn và/hoặc tình trạng bệnh liên quan. Một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể là chất hóa trị liệu, chất chống tạo mạch, chất chống xơ hóa, chất chống viêm, chất điều hòa miễn dịch, chất trị liệu miễn dịch, kháng thể trị liệu, chất trị liệu bằng phóng xạ, chất chống tạo khối u, chất chống ung thư, chất chống

tăng sinh, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, (các) hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng hoặc kết hợp với chất hóa trị liệu, chất chống tạo mạch, chất chống xơ hóa, chất chống viêm, chất điều hòa miễn dịch, chất trị liệu miễn dịch, kháng thể điều trị, chất trị liệu phóng xạ, chất chống tạo khối u hoặc chất chống ung thư, chất chống tăng sinh, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng tùy ý kết hợp với chất chống ung thư bổ sung được mô tả trong bản mô tả này, có thể được sử dụng hoặc kết hợp với chất chống tạo khối u hoặc chất chống ung thư, chất chống xơ hóa, chất kháng kháng viêm, hoặc chất điều hòa miễn dịch.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa dược phẩm chứa hợp chất bao gồm hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), hoặc công thức (IIa) hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất chống ung thư bổ sung, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất là kit chứa dược phẩm chứa hợp chất bao gồm hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất chống ung thư bổ sung, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng. Theo một phương án, kit bao gồm hướng dẫn sử dụng để điều trị ung thư. Theo một phương án, hướng dẫn trong kit hướng dẫn sử dụng dược phẩm để điều trị ung thư máu ác tính, u đa tủy, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư da, melanoma, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho, và/hoặc bệnh bệnh bạch cầu.

Đơn này cũng đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng đang trải qua một hoặc nhiều liệu pháp cơ bản, như hóa trị liệu, xạ trị, liệu pháp miễn dịch, phẫu thuật, hoặc kết hợp của chúng bao gồm sử dụng hoặc sử dụng đồng thời hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng đối với đối tượng này. Theo đó, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công

thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng trước, trong, hoặc sau khi sử dụng hóa trị liệu, xạ trị, liệu pháp miễn dịch, phẫu thuật hoặc kết hợp của chúng.

Theo một phương án, đối tượng có thể là người mà (i) về cơ bản chịu được ít nhất một lần điều trị bằng hóa trị liệu, hoặc (ii) tái phát sau khi điều trị bằng hóa trị liệu, hoặc cả hai (i) và (ii). Theo một số phương án, đối tượng chịu được ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn lần điều trị bằng hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu cơ bản hoặc thử nghiệm).

Theo một phương án, đối tượng chịu được ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn lần điều trị bằng hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu cơ bản hoặc thử nghiệm) được chọn từ fludarabin, rituximab, obinutuzumab, chất alkyl hóa, alemtuzumab và các quá trình điều trị bằng hóa trị liệu khác như CHOP (xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, prednison); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (xyclophosphamit tăng cắt phân đoạn, vincristin, doxorubixin, dexamethason, methotrexat, cytarabin); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabin, xyclophosphamit, mitoxantron); R-FCM (rituximab, fludarabin, xyclophosphamit, mitoxantron); bortezomib và rituximab; temsirolimus và rituximab; temsirolimus và Velcade®; Iot-131 tositumomab (Bexxar®) và CHOP; CVP (xyclophosphamit, vincristin, prednison); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (iphosphamit, carboplatin, etoposit); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabin, xyclophosphamit, rituximab); FR (fludarabin, rituximab); và D.T. PACE (dexamethason, thalidomit, cisplatin, Adriamycin®, xyclophosphamit, etoposit).

Các ví dụ khác của điều trị bằng hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu cơ bản hoặc thử nghiệm) được mô tả dưới đây. Ngoài ra, quá trình điều trị một số u lympho được bình phẩm trong Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; và Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294. Mô hình tỷ lệ mắc u lympho ở Mỹ được mô tả trong Morton, L.M., *et al.* "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

Ví dụ của chất trị liệu miễn dịch điều trị u lympho hoặc bệnh bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rituximab (như Rituxan), alemtuzumab (như Campath, MabCampath), kháng thể kháng CD19, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng MN-14, kháng thể kháng TRAIL, kháng thể kháng TRAIL DR4 và DR5, kháng thể kháng CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12.12, epratuzumab (kháng thể được làm giống như của người kháng CD22- hLL2), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetan, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, PRO131921, SGN-40, vacxin peptit tương tự WT-1, vacxin peptit WT1 126-134, tositumomab, HSPPC-96 có nguồn gốc từ khối u tự thân của người, và veltuzumab. Các chất trị liệu miễn dịch bổ sung bao gồm sử dụng vacxin ung thư dựa trên cấu trúc gen của khối u của từng bệnh nhân, như ví dụ vacxin u lympho là GTOP-99 (MyVax®).

Ví dụ của chất hóa trị liệu để điều trị u lympho hoặc bệnh bạch cầu bao gồm aldesleukin, alvocidib, AS2-1 chống ung thư, A10 chống ung thư , globulin kháng tế bào tuyến ức , amifostin trihydrat, aminocamptothexin, arsenic trioxit, beta alethin, chất ức chế protein họ Bcl-2 ABT-263, BMS-345541, bortezomib (Velcade®), bryostatin 1, busulfan, carboplatin, campath-1H, CC-5103, carmustin, caspofungin axetat, clofarabin, cisplatin, Cladribin (Leustarin), Clorambuxil (Leukeran), Curcumin, xyclosporin, Xyclophosphamit (Xyloxan, Endoxan, Endoxana, Xyclostin), cytarabin, denileukin diftitox, dexamethason, DT PACE, docetaxel, dolastatin 10, Doxorubicin (Adriamycin®, Adriblastin), doxorubixin hydroclorua, enzastaurin, epoetin alfa, etoposit, Everolimus (RAD001), fenretinit, filgrastim, melphalan, mesna, Flavopiridol, Fludarabin (Fludara), Geldanamyxin (17-AAG), ifosfamit, irinotecan hydroclorua, ixabepilon, Lenalidomit (Revlimid®, CC-5013), tế bào tiêu diệt hoạt hóa bởi lymphokin, melphalan, methotrexat, mitoxantron hydroclorua, motexafin gadolinium, mycophenolat mofetil, nelarabin, oblimersen (Genasense) Obatoclax (GX15-070), oblimersen, octreotit axetat, axit béo omega-3, oxaliplatin, paclitaxel, PD0332991, liposomal doxorubixin hydroclorua PEGyl hóa, pegfilgrastim, Pentstatin (Nipent), perifosin, Prednisolon, Prednison, R-roscovitin (Selicilib, CYC202), interferon alfa tái tổ hợp, interleukin-12 tái tổ hợp, interleukin-11 tái tổ hợp, phối tử flt3 tái tổ hợp, thrombopoietin tái tổ hợp ở người, rituximab, sargramostim, sildenafil xitrat, simvastatin, sirolimus, Styryl sulphon, tacrolimus, tanespimyxin, Temsirolimus (CCl-779), Thalidomit, lympho bào dị hợp trị liệu, thiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib

hoặc PS-341), Vincristin (Oncovin), vincristin sulfat, vinorelbin ditartrat, Vorinostat (SAHA), vorinostat, và FR (fludarabin, rituximab), CHOP (xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, prednison), CVP (xyclophosphamit, vincristin và prednison), FCM (fludarabin, xyclophosphamit, mitoxantron), FCR (fludarabin, xyclophosphamit, rituximab), hyperCVAD (xyclophosphamit tăng cắt phân đoạn, vincristin, doxorubixin, dexamethason, methotrexat, cytarabin), ICE (iphosphamit, carboplatin và etoposit), MCP (mitoxantron, clorambucil, và prednisolon), R-CHOP (rituximab thêm CHOP), R-CVP (rituximab thêm CVP), R-FCM (rituximab plus FCM), R-ICE (rituximab-ICE), và R-MCP (Rituximab-MCP).

Theo một số phương án, bệnh ung thư là u sắc tố. Chất thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, mà không giới hạn ở, dacarbazin (DTIC), tùy ý, cùng với thuốc hóa trị liệu khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; "phác đồ Dartmouth," bao gồm DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; hỗn hợp của cisplatin, vinblastin, và DTIC, temozolomit hoặc YERVOY™. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được kết hợp với thuốc trị liệu miễn dịch, bao gồm xytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử khối u (TNF) trong điều trị u sắc tố.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp vacxin trong điều trị u sắc tố. Theo một số cách, vacxin kháng u sắc tố tương tự với vacxin kháng virut được sử dụng để ngăn ngừa bệnh gây ra bởi virut như virut bại liệt, sởi, và quai bị. Tế bào u sắc tố suy yếu hoặc các phần của tế bào u sắc tố được gọi là kháng nguyên được tiêm vào bệnh nhân nhằm kích thích hệ miễn dịch của cơ thể để tiêu diệt tế bào u sắc tố.

U sắc tố bị giới hạn ở tay hoặc chân có thể được điều trị kết hợp với chất bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, sử dụng kỹ thuật ví dụ, truyền dịch cô lập tăng thân nhiệt. Phác đồ điều trị này tạm thời tách sự tuần hoàn của chi liên quan khỏi phần còn lại của cơ thể và tiêm hóa trị liệu liều cao vào động mạch nuôi chi, do đó cung cấp liều cao cho khu vực khối u mà không để cơ quan nội tạng tiếp xúc với những liều này có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng khác. Chất lỏng thường được làm ấm từ 102° đến 104°F. Melphalan là loại thuốc thường được sử dụng nhất trong quy trình hóa trị liệu này. Quá trình này có thể được đưa ra với chất khác gọi là yếu tố hoại tử khối u (TNF) và tùy ý kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức

(Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa).

Phương pháp trị liệu có thể được bổ sung hoặc kết hợp với bất kỳ liệu pháp nói trên với điều trị hoặc cấy ghép tế bào gốc. Một ví dụ của cách tiếp cận đã sửa đổi là liệu pháp miễn dịch phóng xạ, trong đó kháng thể đơn dòng được kết hợp với hạt đồng vị phóng xạ, như indi In 111, yttri Y 90, iot I-131. Ví dụ của liệu pháp kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Iot-131 tositumomab (Bexxar®), Yttri-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® với CHOP.

Các quy trình trị liệu khác kết hợp hữu ích với điều trị với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi, cấy ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, cấy ghép tủy xương tự thân, liệu pháp kháng thể, liệu pháp sinh học, liệu pháp ức chế enzym, chiếu xạ toàn bộ cơ thể, truyền tế bào gốc, cắt bỏ tủy xương với sự hỗ trợ của tế bào gốc, cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi điều trị *in vitro*, cấy ghép máu cuống rốn, kỹ thuật enzym miễn dịch, nghiên cứu dược tính, liệu pháp tia gamma từ coban 60 LET thấp, bleomyxin, phẫu thuật thông thường, liệu pháp phóng xạ, và cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị hợp không sinh tủy.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng kết hợp với protein liên kết MMP9 và/hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, và chất pha loãng dược dụng, chất mang hoặc tá dược. Theo một phương án, dược phẩm chứa protein liên kết MMP9, một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, và tá dược dược dụng, chất mang hoặc chất pha loãng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và kháng thể AB0045 kháng MMP9.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, kháng thể AB0045 kháng MMP9, ít nhất một chất trị

liệu bổ sung mà là chất điều hòa miễn dịch, và chất pha loãng dược dụng, chất mang hoặc tá dược. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa kháng thể AB0045 kháng MMP9, ít nhất một chất trị liệu bổ sung mà là chất chống viêm, và chất pha loãng dược dụng, chất mang hoặc tá dược. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, kháng thể AB0045 kháng MMP9, ít nhất một chất trị liệu bổ sung mà là chất chống tạo khối u hoặc chất chống ung thư, và chất pha loãng dược dụng, chất mang hoặc tá dược. Theo một phương án, hợp chất MMP9 hữu ích để điều trị kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, bao gồm nhưng không giới hạn ở marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), và các chất được mô tả trong WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung là chất điều hòa miễn dịch, ví dụ, chất kích thích miễn dịch hoặc chất ức chế miễn dịch. Theo một số phương án nhất định khác, chất điều hòa miễn dịch là chất có khả năng thay đổi chức năng của điểm kiểm soát miễn dịch, bao gồm con đường CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 và/hoặc PD-1. Theo các phương án khác, chất điều hòa miễn dịch là chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch. Chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch làm ví dụ bao gồm kháng thể kháng CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab), kháng thể kháng LAG-3, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng B7-H4, kháng thể kháng Tim3, kháng thể kháng BTLA, kháng thể kháng KIR, kháng thể kháng A2aR, kháng thể kháng CD200, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CD28, kháng thể kháng CD80 hoặc CD86, kháng thể kháng B7RP1, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng HVEM, kháng thể kháng CD137 hoặc CD137L, kháng thể kháng OX40 hoặc OX40L, kháng thể kháng CD40 hoặc CD40L, kháng thể kháng GAL9, kháng thể kháng IL-10 và thuốc A2aR. Đối với một số sản phẩm gen của con đường miễn dịch, việc sử dụng chất đối vận hoặc chủ vận của sản phẩm gen đó được dự kiến, cũng như bộ điều hòa phân tử nhỏ của sản phẩm gen đó. Theo một phương án, chất điều hòa miễn dịch là kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1. Theo một số phương án, chất điều

hòa miễn dịch bao gồm chất có khả năng thay đổi chức năng của chất trung gian trong con đường truyền tín hiệu trung gian xytokin.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung hoặc chất chống ung thư là liệu pháp gen ung thư hoặc liệu pháp tế bào. Liệu pháp gen ung thư và liệu pháp tế bào bao gồm chèn gen bình thường vào tế bào ung thư để thay thế gen đột biến hoặc gen bị thay đổi; biến đổi gen để làm câm gen đột biến; phương pháp di truyền để tiêu diệt trực tiếp tế bào ung thư; bao gồm truyền tế bào miễn dịch được thiết kế để thay thế phần lớn hệ miễn dịch của bệnh nhân để tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với các tế bào ung thư, hoặc hoạt hóa hệ miễn dịch của bệnh nhân (tế bào T hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên) để tiêu diệt tế bào ung thư, hoặc tìm kiếm và tiêu diệt tế bào ung thư; phương pháp di truyền để biến đổi hoạt động tế bào nhằm thay đổi hơn nữa khả năng đáp ứng miễn dịch nội sinh chống lại ung thư. Ví dụ không giới hạn là Algenpantucel-L (2 dòng tế bào tuyến tụy), Sipuleucel-T, phân phối nano liposom SGT-53 (scL) của gen p53; liệu pháp tế bào T, như CD19 CAR-T tisagenlecleucel-T (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) US7741465, US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), BPX-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; hoạt hóa tế bào tiêu diệt tự nhiên dị hợp CNDO-109-AANK, FATE-NK100, và tế bào gốc tạo máu LFU-835.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung là chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Khối u phá hủy hệ miễn dịch bằng cách lợi dụng cơ chế đã biết là cạn kiệt tế bào T, kết quả từ việc tiếp xúc mãn tính với kháng nguyên và được đặc trưng bởi sự tăng điều hòa của thụ thể ức chế. Thụ thể ức chế này đóng vai trò như điểm kiểm soát miễn dịch để ngăn chặn phản ứng miễn dịch không kiểm soát được.

PD-1 và thụ thể ức chế đồng thời như kháng nguyên 4 lympho bào T gây độc tế bào (CTLA-4, bộ suy giảm lympho B và T (BTLA; CD272), globulin miễn dịch tế bào T và muxin miền-3 (Tim-3), gen hoạt hóa lympho bào 3 (Lag-3; CD223), và các thụ thể khác thường được đề cập là chất điều hòa điểm kiểm soát. Chúng hoạt động như yếu tố quyết định phân tử để ảnh hưởng sự tiến triển chu kỳ tế bào và các quá trình tín hiệu nội bào khác có nên tiến hành dựa trên thông tin ngoại bào hay không.

Ngoài ra để nhận biết kháng nguyên đặc hiệu qua thụ thể tế bào T (TCR), sự hoạt hóa tế bào T được điều hòa thông qua sự cân bằng của tín hiệu dương và âm được cung cấp bởi thụ thể đồng kích thích. Protein bề mặt này thường là thành viên của thụ thể TNF hoặc siêu họ B7. Kháng thể chủ vận hướng đến hoạt hóa phân tử đồng kích thích và phong bế kháng thể chống lại phân tử đồng kích thích âm có thể tăng cường sự kích thích tế bào T để thúc đẩy sự phá hủy khối u.

Protein 1 gây chết tế bào theo chương trình, (PD-1 hoặc CD279), protein xuyên màng 55-kD loại 1, là thành viên thuộc họ CD28 của thụ thể đồng kích thích tế bào T bao gồm thành viên siêu họ globulin miễn dịch CD28, CTLA-4, chất đồng kích thích cảm ứng (ICOS), và BTLA. PD-1 được biểu hiện cao trên tế bào T và tế bào B được hoạt hóa. Sự biểu hiện PD-1 cũng có thể được phát hiện trên phân nhóm tế bào T ghi nhớ với các mức độ biểu hiện khác nhau. Hai phối tử đặc hiệu cho PD-1 được xác định: phối tử gây chết theo chương trình 1 (PD-L1, còn được biết là B7-H1 hoặc CD274) và PD-L2 (còn được biết là B7-DC hoặc CD273). PD-L1 và PD-L2 được thể hiện là giảm điều hòa hoạt hóa tế bào T sau khi liên kết với PD-1 trên cả hệ thống của người và chuột. (Okazaki et al., *Int. Immunol.*, 2007; 19: 813-824). Tương tác của PD-1 với phối tử của chính nó, PD-L1 và PD-L2, được biểu hiện trên tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) và tế bào đuôi gai (DCs), truyền kích thích điều hòa âm để giảm điều hòa đáp ứng miễn dịch của tế bào T đã hoạt hóa. Sự phong bế PD-1 ức chế tín hiệu âm và khuếch đại đáp ứng tế bào T. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng vi môi trường ung thư điều khiển con đường tín hiệu PD-L1/PD-1 và cảm ứng của biểu hiện PD-L1 liên quan đến sự ức chế của đáp ứng miễn dịch chống lại bệnh ung thư, do đó cho phép tiến trình ung thư và di căn. Con đường tín hiệu PD-L1/ PD-1 là cơ chế chính của việc tránh miễn dịch ung thư vì một vài lý do. Con đường này liên quan đến sự điều hòa âm tính của đáp ứng miễn dịch của tế bào tác động T đã hoạt hóa được tìm thấy ở phần ngoại vi. PD-L1 được tăng điều hòa trong vi môi trường ung thư, trong khi PD-1 cũng được tăng điều hòa trên tế bào T thâm nhiễm khối u đã hoạt hóa, do đó có thể thúc đẩy chu kỳ ức chế tệ hại. Con đường này cũng phức tạp liên quan đến cả điều hòa miễn dịch bẩm sinh và thích nghi qua tín hiệu hai chiều. Nhân tố này làm cho phức hợp PD-1/PD-L1 trở thành điểm trung tâm qua đó ung thư có thể thao tác đáp ứng miễn dịch và thúc đẩy tiến trình của chính nó.

Chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đầu tiên được kiểm tra trong thử nghiệm lâm sàng là ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), CTLA-4 mAb. CTLA-4 thuộc

siêu họ thụ thể globulin miễn dịch, cũng bao gồm PD-1, BTLA, TIM-3, và chất ức chế globulin miễn dịch miền V hoạt hóa tế bào T (VISTA). mAb kháng CTLA-4 là chất ức chế điểm kiểm soát mạnh loại bỏ "sự phá vỡ" khỏi tế bào chưa thử nghiệm và đã thử nghiệm kháng nguyên.

Liệu pháp tăng cường chức năng chống khối u của tế bào T CD8+, tăng tỷ lệ tế bào T CD8+ với tế bào điều hòa T Foxp3+, và ức chế chức năng ức chế của tế bào điều hòa T. TIM-3 được nhận diện như thụ thể ức chế quan trọng khác được biểu hiện bởi tế bào T CD8+ cạn kiệt. Trong mô hình ung thư ở chuột, người ta đã chỉ ra rằng tế bào T CD8+ thâm nhập khối u rối loạn chức năng nhất thực sự đồng biểu hiện PD-1 và LAG-3. Gần đây, LAG-3 là thụ thể ức chế khác đã được xác định có tác dụng hạn chế chức năng tế bào T tác động và tăng cường hoạt động ức chế của tế bào điều hòa T. Gần đây, người ta đã cho thấy là PD-1 và LAG-3 được đồng biểu hiện cao bởi tế bào T thâm nhập khối u ở chuột, và kết hợp sự phong bế PD-1 và LAG-3 gây ra đáp ứng miễn dịch chống khối u hiệu quả đồng thời ở mô hình ung thư của chuột.

Do đó theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bổ sung. Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và kháng thể kháng MMP9 hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư. Theo một số phương án, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có thể là kháng thể kháng PD-1 và/hoặc kháng thể kháng PD-L1 hoặc chất ức chế tương tác kháng PD-1/PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 có thể là kháng thể kháng-B7-H1, kháng thể BMS 936559, kháng thể MPDL3280A (atezolizumab), kháng thể MEDI-4736, kháng thể MSB0010718C hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, kháng thể kháng PD-1 có thể là kháng thể nivolumab, kháng thể pembrolizumab, kháng thể pidilizumab hoặc kết hợp của chúng.

Ngoài ra, PD-1 cũng có thể là đích với AMP-224, là protein dung hợp tái tổ hợp PD-L2-IgG. Chất đối vận bổ sung của con đường ức chế ở đáp ứng miễn dịch bao gồm IMP321, protein dung hợp LAG-3 Ig hòa tan và chất chủ vận MHC nhóm II, được sử dụng để tăng đáp ứng miễn dịch tới khối u. Lirilumab là chất đối vận với thụ thể KIR và BMS 986016 là chất đối vận của LAG3. Con đường TIM-3-Galectin-9 là con đường kiểm soát ức chế mà cũng là đích tiềm năng để ức chế kiểm soát. RX518 nhắm đến và hoạt hóa thụ thể yếu tố hoại tử khối u gây ra bởi glucocorticoit (GITR), thành viên thuộc siêu họ thụ thể TNF được biểu hiện trên bề mặt của nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào T điều hòa, tế bào T tác động, tế bào B, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), và tế bào đuôi gai được hoạt hóa. Do đó, theo một phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, được sử dụng kết hợp với IMP321, Lirilumab và/hoặc BMS 986016.

Kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng ở chế phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm nhưng không giới hạn ở: Nivolumab /MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, kháng thể đơn dòng lgG4 kháng PD-1 hoàn toàn ở người; pidilizumab (MDV9300/CT-011), kháng thể đơn dòng lgG1 được làm giống như của người; pembrolizumab (MK-3475/ pembrolizumab /lambrolizumab), kháng thể đơn dòng IgG4 được làm giống như của người; durvalumab (MEDI-4736) và atezolizumab. Kháng thể kháng PD-L1 có thể được sử dụng trong chế phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm nhưng không giới hạn ở: avelumab; BMS-936559, kháng thể IgG4 hoàn toàn ở người; atezolizumab (MPDL3280A/RG-7446), kháng thể đơn dòng ở người; MEDI4736; MSB0010718C, và MDX1105-01.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, được sử dụng kết hợp với nivolumab kháng thể kháng PD-1, pembrolizumab, và/hoặc pidilizumab cho bệnh nhân cần chúng. Theo một phương án, kháng thể kháng PD-L1 hữu ích để điều trị kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, là BMS-936559, atezolizumab, hoặc avelumab. Theo một phương án, chất điều hòa miễn dịch ức chế con đường kiểm soát

miễn dịch. Theo phương án khác, con đường kiểm soát miễn dịch được chọn từ CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 và PD-1. Kháng thể bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, ở chế phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng PD-L1 được mô tả tương ứng trong Patent Mỹ số 8,008,449 và 7,943,743.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung là chất chống viêm. Theo một số phương án nhất định khác, chất chống viêm là chất ức chế yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF-α). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "TNF alpha," "TNF-α," và "TNFα," thay thế lẫn nhau được. TNF-α là xytokin tiền viêm được tiết ra chủ yếu bởi đại thực bào mà còn nhiều loại tế bào khác bao gồm tế bào lympho, dưỡng bào, tế bào nội mô, tế bào cơ tim, mô mỡ, nguyên bào sợi, và mô tế bào thần kinh. TNF-α cũng được biết là yếu tố gây ra bởi endotoxin trong huyết thanh, cachectin, và yếu tố tạo ra sự biệt hóa. Họ yếu tố hoại tử khối u (TNF) bao gồm TNF alpha, TNF beta, phối tử CD40 (CD40L), phối tử Fas (FasL), phối tử để tạo ra sự gây chết tế bào liên quan đến TNF tạo ra phối tử (TRAIL), và LIGHT (tương đồng với độc tố lympho, thể hiện cảm ứng, và cạnh tranh với glycoprotein D HSV cho HVEM, thụ thể được biểu hiện bằng lympho bào T), một số xytokin quan trọng nhất liên quan đến, trong số các quá trình sinh lý khác, viêm có hệ thống, ly giải khối u, gây chết tế bào và bắt đầu phản ứng giai đoạn cấp tính.

Chất trị liệu ở trên khi được sử dụng kết hợp với (các) hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, có thể được sử dụng, ví dụ, với lượng được chỉ ra trong các tài liệu viện dẫn tham khảo ví dụ, Physicians Desk Reference hoặc lượng thường được người chăm sóc có chuyên môn biết đến, nghĩa là, một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo phương pháp của sáng chế, (các) chất trị liệu này có thể được sử dụng trước, đồng thời với, hoặc sau khi sử dụng (các) hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), công thức (II), công thức (IIa), công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IV), hoặc công thức (IVa), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng. Một số chất trị liệu nhất định khác có thể được kết hợp vào chế phẩm duy nhất hoặc kit khi có thể đáp ứng được. Ví dụ, viên nén,

viên nang hoặc chế phẩm lỏng có thể được kết hợp với viên nén, viên nang hoặc chế phẩm lỏng vào một chế phẩm dạng liều hoặc phác đồ cố định hoặc kết hợp. Các kết hợp khác có thể được đề xuất riêng biệt, đồng thời hoặc theo cách khác.

Điều chế hợp chất

Một số phương án theo sáng chế đề xuất quy trình và hợp chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất đối tượng hoặc muối dược dụng của chúng.

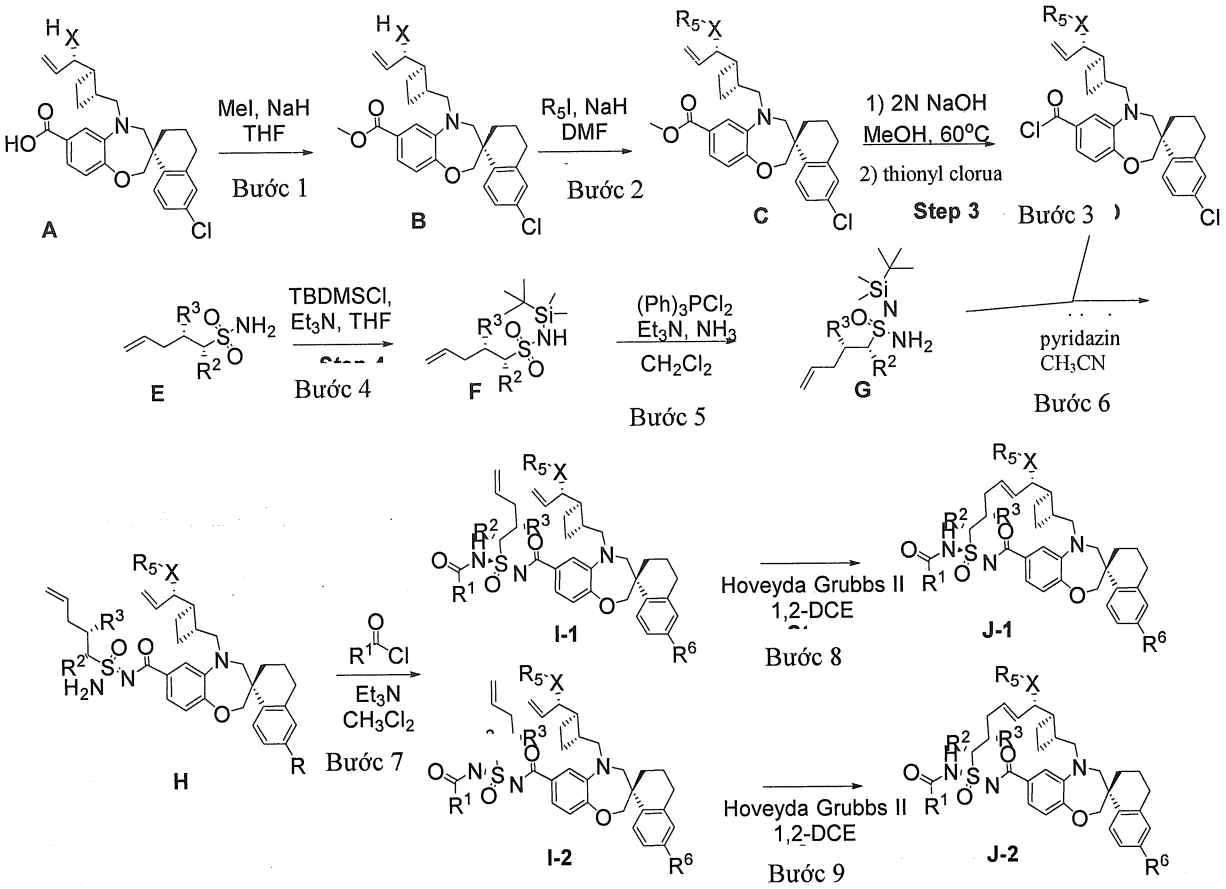
Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp đã đươc biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm phương pháp sắc ký, như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lớp mỏng chuẩn bị, sắc ký cột nhanh và sắc ký trao đổi ion. Pha tĩnh thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm pha thường và pha đảo cũng như nhựa ion. Thông thường, phần lớn hợp chất được mô tả được tinh chế thông qua sắc ký silica gel và/hoặc nhôm.

Trong bất kỳ quy trình điều chế tạo của hợp chất đối tượng, có thể cần và/hoặc mong muốn bảo vệ nhóm nhạy cảm hoặc nhóm phản ứng trên bất kỳ phân tử được quan tâm. Điều này có thể đạt được bằng phương pháp bảo vệ nhóm thông thường như được mô tả trong tài liệu tiêu chuẩn, như T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," xuất bản lần thứ 4 , Wiley, New York 2006. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện tiếp theo bằng cách sử sụng phương pháp đã biết từ lĩnh vực kỹ thuật này.

Sơ đồ tổng hợp chung

Sơ đồ 1: Điều chế hợp chất quang tinh khiết có công thức (I)

Sơ đồ 1



Hợp chất trung gian A và E có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Công bố đơn số WO 2016/033486.

Bước 1: Hợp chất trung gian B có thể được điều chế bằng cách xử lý dung dịch A trong dung môi thích hợp, ví dụ THF, với bazơ thích hợp như natri hidrua, và sau đó xử lý với chất alkyl hóa thích hợp như iodometan.

Bước 2: Hợp chất trung gian C có thể được điều chế bằng cách xử lý dung dịch B trong dung môi thích hợp, ví dụ DMF, với bazơ thích hợp như natri hidrua, và sau đó xử lý hỗn hợp với chất alkyl hóa thích hợp như iodometan.

Bước 3: Hợp chất trung gian D có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất trung gian C với bazơ thích hợp, như NaOH, KOH hoặc LiOH trong nước, trong dung môi thích hợp, ví dụ MeOH, EtOH hoặc THF, ở nhiệt độ cao, tốt nhất là 60°C qua đêm. Sau khi làm mát hỗn hợp, axit hóa bằng chất có tính axit thích hợp như HCl, cô đặc, và

lọc, axit carboxylic rắn thu được được hòa tan trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan. Chất tạo thành clorua axit thích hợp, ví dụ thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, có thể được bổ sung để tạo thành hợp chất trung gian D, có thể được sử dụng ngay lập tức ở bước tiếp theo.

Bước 4: Hợp chất trung gian F có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trung gian E trong dung môi thích hợp như THF, DMF hoặc CH_2Cl_2, xử lý với bazơ hữu cơ thích hợp,như trimetylamin, diisopropyletylamin hoặc imidazol, và chất silyl hóa thích hợp, như TBDMSCl hoặc TBDMSOTf, ở nhiệt độ thích hợp, tốt nhất là ở 0°C.

Bước 5: Hợp chất trung gian G có thể được điều chế bằng cách tạo huyền phù Ph_3PCl_2 trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan, trong môi trường N_2, bổ sung bazơ hữu cơ thích hợp, như trimetylamin hoặc diisopropyletylamin, và sau đó bổ sung dung dịch hợp chất trung gian F trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan tiếp theo là khí amoniac sủi bọt.

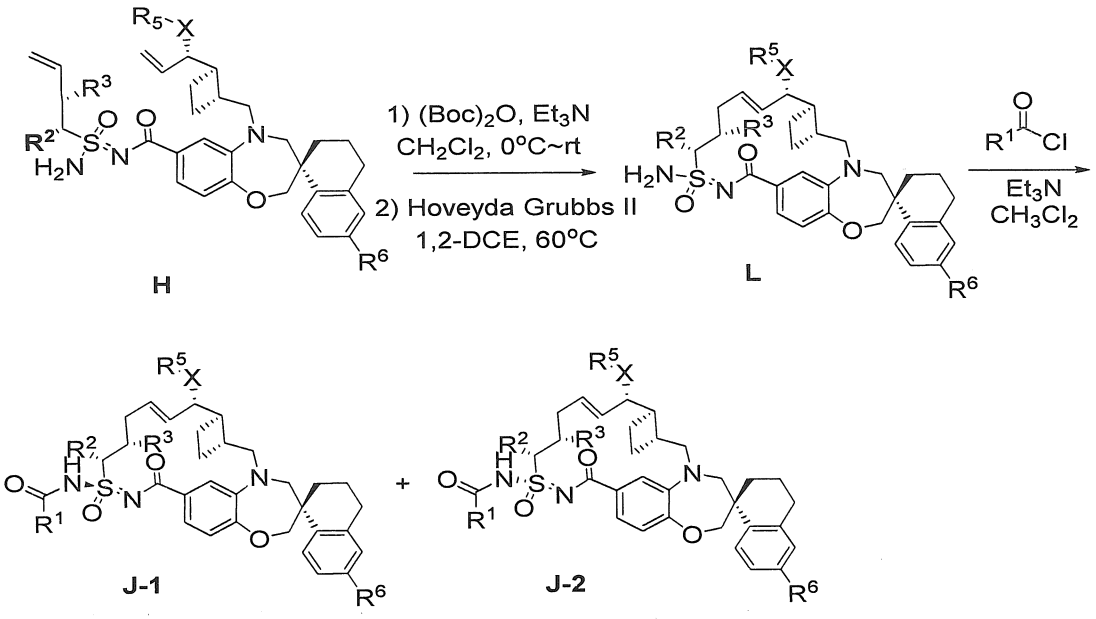
Bước 6: Hợp chất trung gian H có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trung gian D trong dung môi phân cực thích hợp, như axetonitril, và bổ sung pyridazin, tiếp theo là bổ sung hợp chất trung gian G trong dung môi phân cực thích hợp, như axetonitril.

Bước 7: Hợp chất trung gian I-1 và I-2 có thể được điều chế bằng việc bổ sung trietylamin và clorua axit trong điều kiện làm lạnh trong bể nước đá vào dung dịch hợp chất trung gian H trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan. Hai đồng phân lập thể có thể được tách trong quá trình tinh chế.

Bước 8 và 9: J-1 và J-2 có thể được điều chế bằng việc khuấy hợp chất trung gian I-1 hoặc I-2, tương ứng, với chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan ở nhiệt độ cao, tốt hơn là 60°C. Sau khi cô đặc, cặn có thể được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị hoặc bằng sắc ký cột silica gel.

Sơ đồ 2: Điều chế hợp chất quang tinh khiết có công thức (I)

Sơ đồ 2

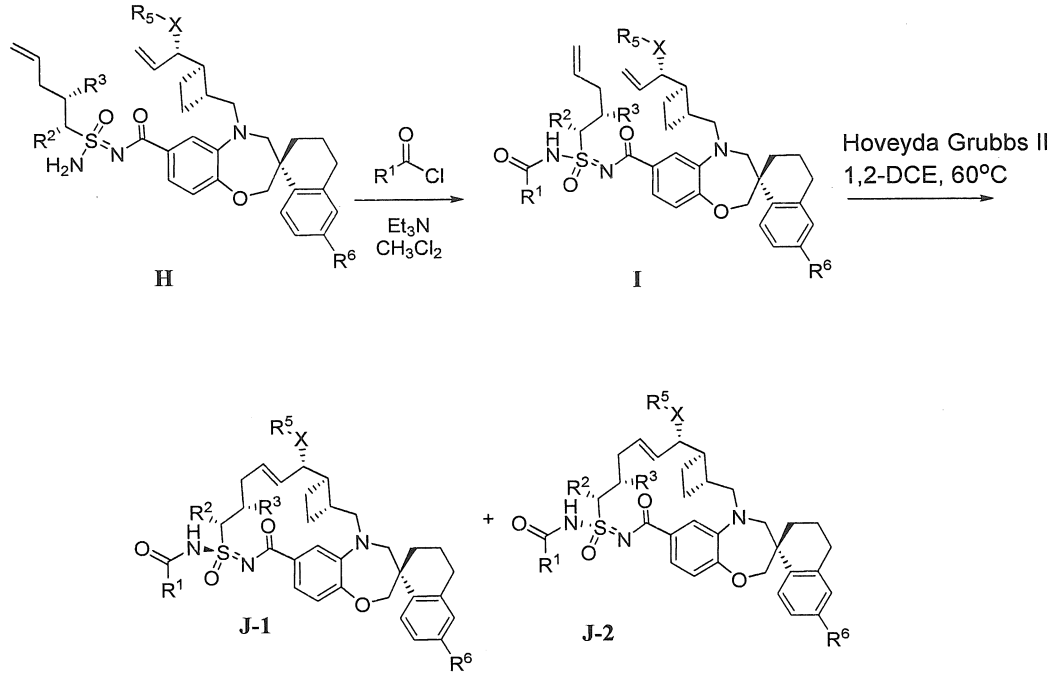


J-1 và J-2 cũng có thể được điều chế từ H được thể hiện ở sơ đồ 2. Dung dịch hợp chất trung gian H trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan, có thể được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat trong điều kiện làm lạnh trong bể nước đá khi có mặt của bazơ thích hợp như DIPEA hoặc TEA, và khuấy ở rt qua đêm. Sau khi cô đặc và tinh chế bằng sắc ký silica gel, hỗn hợp đồng phân không đối quang Boc được bảo vệ có thể được xử lý bằng chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan, ở nhiệt độ cao, tốt hơn là ở 60°C. Sau khi cô đặc, hỗn hợp đồng phân không đối quang L có thể được axyl hóa với chất axyl hóa thích hợp, như clorua axit và bazơ hữu cơ, hoặc axit carboxylic với EDCI và bazơ hữu cơ.

Sơ đồ 3: Điều chế hợp chất quang tinh khiết có công thức (I)

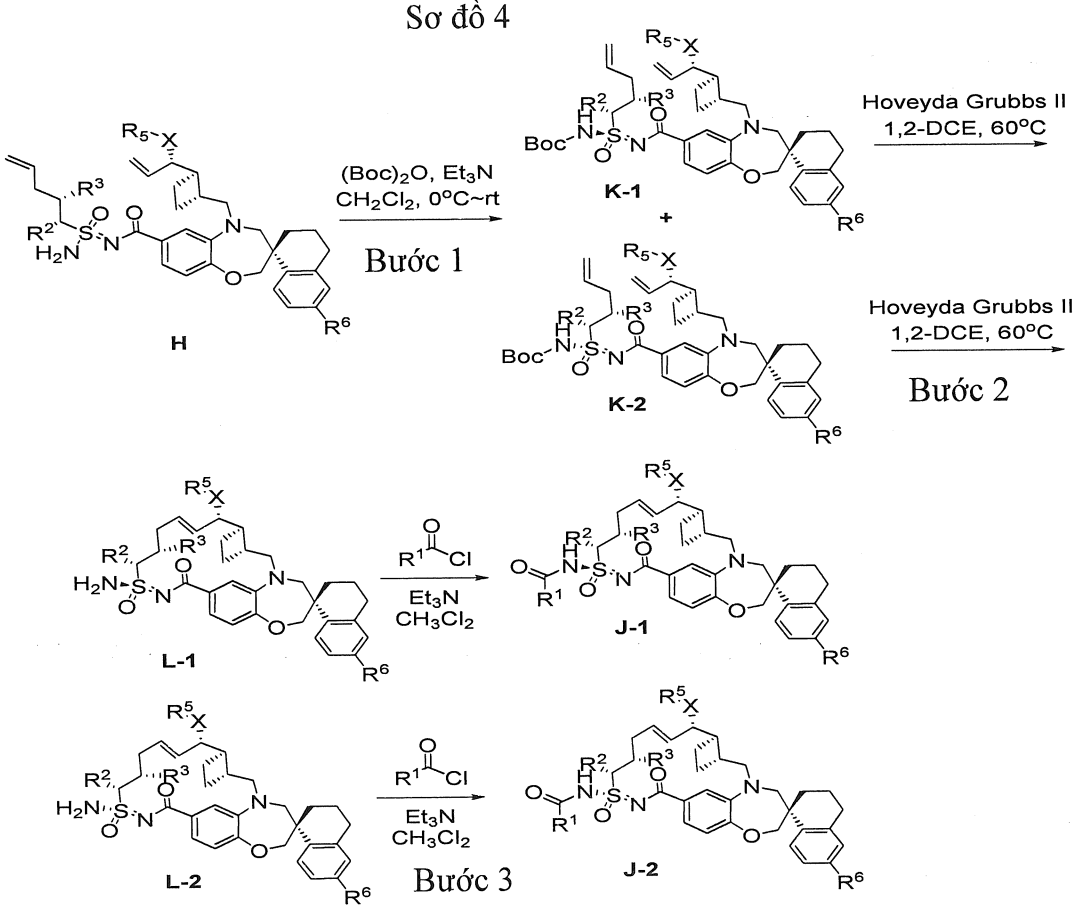
J-1 và J-2 cũng có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc bằng HPLC bất đối xứng sau khi axyl hóa hợp chất trung gian H và tạo vòng lớn của hợp chất trung gian I với chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs.

Sơ đồ 3



Sơ đồ 4: Điều chế hợp chất quang tinh khiết có công thức (I)

Sơ đồ 4



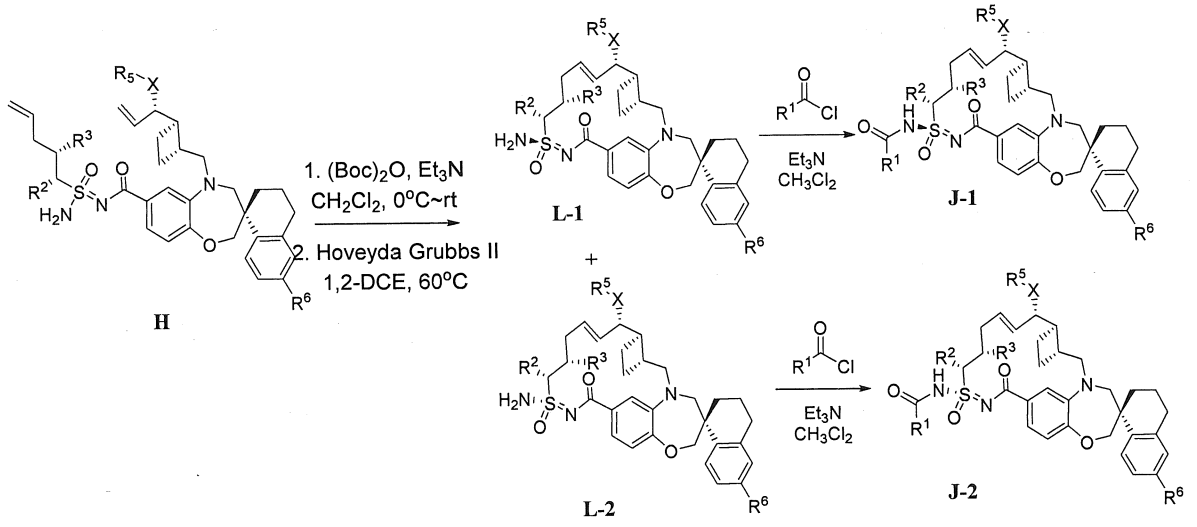
Bước 1: Hợp chất trung gian K-1 và K-2 có thể được điều chế bằng việc bổ sung trietylamin và di-tert-butyl dicacbonat vào dung dịch hợp chất trung gian H trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan, trong điều kiện làm lạnh trong bể nước đá, và khuấy hỗn hợp ở rt qua đêm. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng, cặn có thể được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị hoặc sắc ký cột silica gel để tách đồng phân không đối quang.

Bước 2 và 3: J-1 và J-2 có thể được điều chế bằng việc khuấy hợp chất trung gian K-1 hoặc K-2 và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan, ở nhiệt độ cao, tốt hơn là ở 60°C. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng và làm sạch cặn bằng HPLC chuẩn bị, chất axyl hóa thích hợp, như clorua axit và bazơ hữu cơ, hoặc axit carboxylic với EDCI và bazơ hữu cơ, được bổ sung để axyl hóa hợp chất trung gian L-1 hoặc L-2, mà có thể được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị hoặc bằng sắc ký cột silica gel để thu được J-1 hoặc J-2.

Sơ đồ 5: Điều chế hợp chất quang tinh khiết có công thức (I)

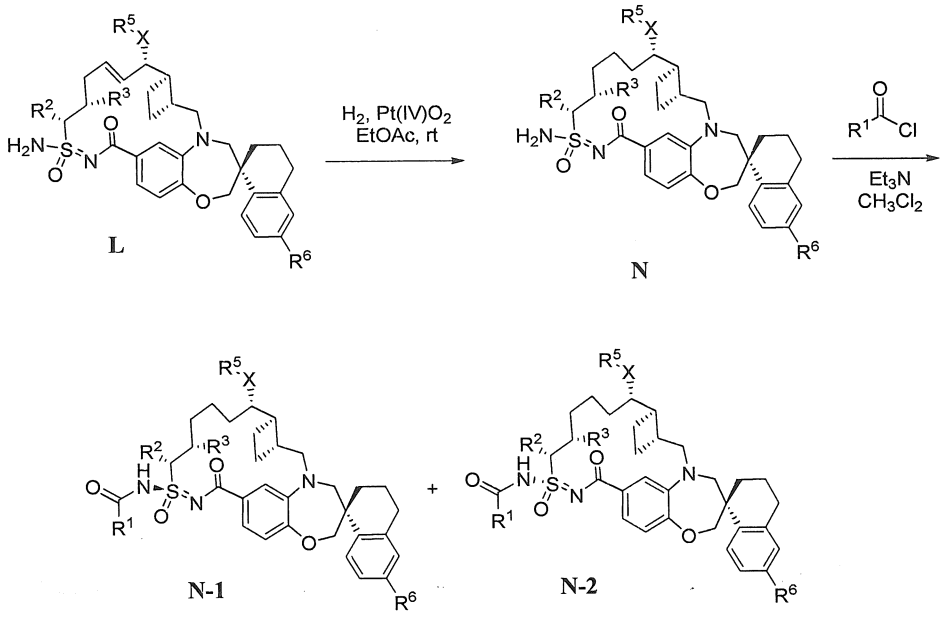
Hợp chất trung gian L-1 và L-2 có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc bằng HPLC bất đối xứng sau quá trình bảo vệ Boc và tạo vòng lớn với chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs , và sau đó axyl hóa để tạo ra J-1 và J-2 tương ứng.

Sơ đồ 5



Sơ đồ 6: Điều chế hợp chất quang tinh khiết có công thức (I)

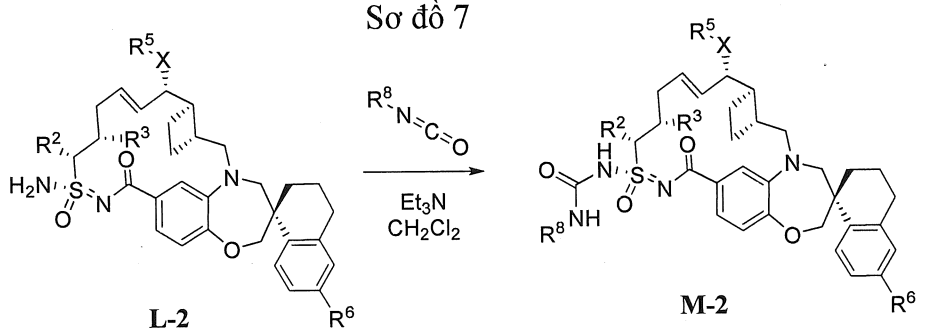
Sơ đồ 6



N-1 và N-2 có thể được điều chế từ L được thể hiện ở sơ đồ 6, được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc HPLC bất đối xứng sau khi axyl hóa sau đó tạo vòng lớn với chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs.

Sơ đồ 7 và 8: Điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó –C(O)R[1] là –C(O)NHR[8]

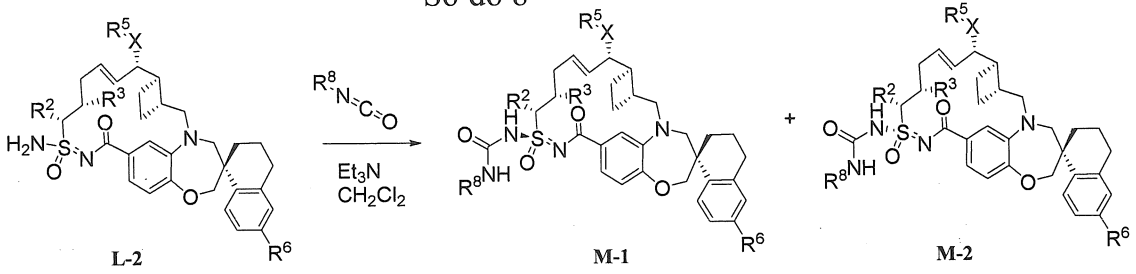
Sơ đồ 7



M-2 có thể được điều chế từ L-2 bằng cách bổ sung trietylamin và isoxyanat được thế trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan trong điều kiện làm lạnh trong bể nước đá.

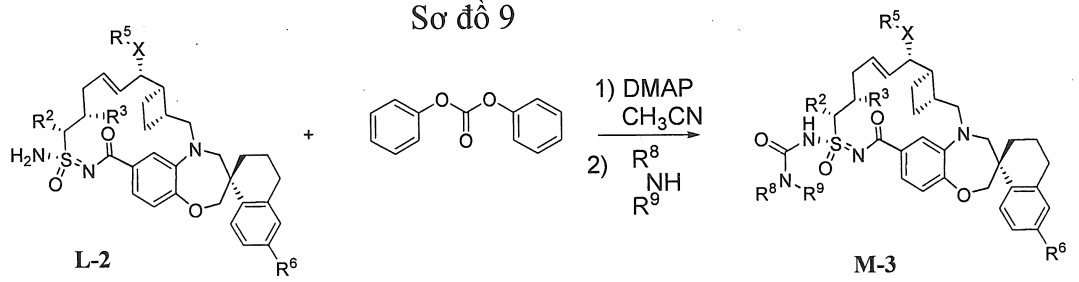
Theo cách khác, hai đồng phân lập thể M-1 và M-2 có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc HPLC bất đối xứng sau khi xử lý L-2 với isoxyanat được thay thế trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan khi có mặt bazơ thích hợp như trietylamin.

Sơ đồ 8



Sơ đồ 9: Điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó –C(O)R¹ là –C(O)NR⁸R⁹

Sơ đồ 9

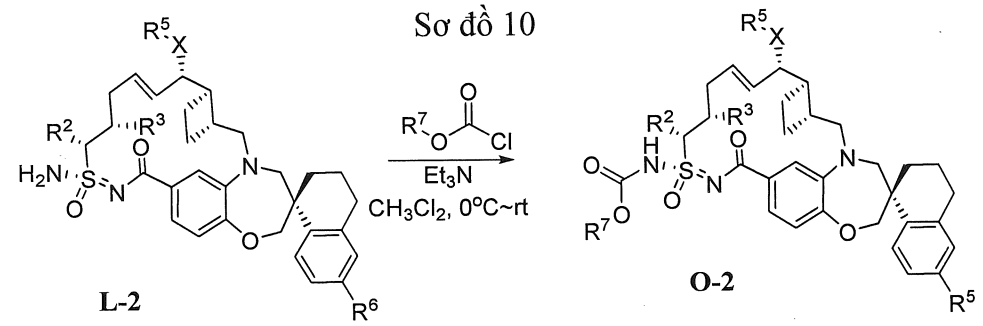


M-3 có thể được điều chế bằng cách xử lý L-2 với diphenyl cacbonat tiếp theo là amin thích hợp (sơ đồ 9).

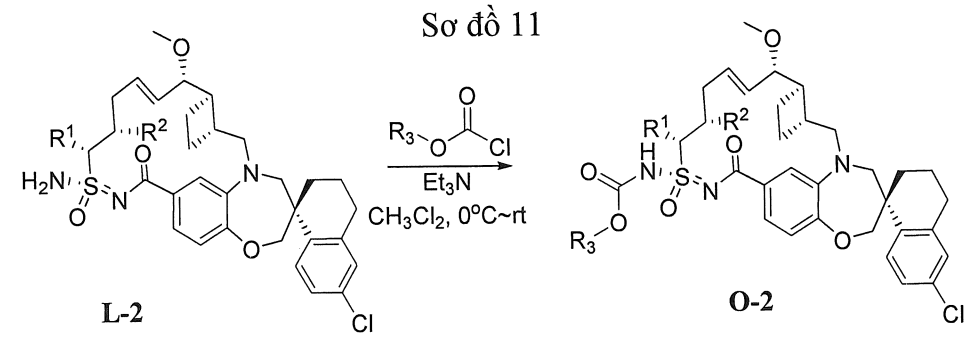
Sơ đồ 10, 11 và 12: Điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó –C(O)R¹ là –C(O)OR⁷

O-2 có thể được điều chế bằng cách xử lý L-2 với clocacbonat thích hợp và bazơ thích hợp như trimetylamin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc 1,2-dicloetan.

Sơ đồ 10



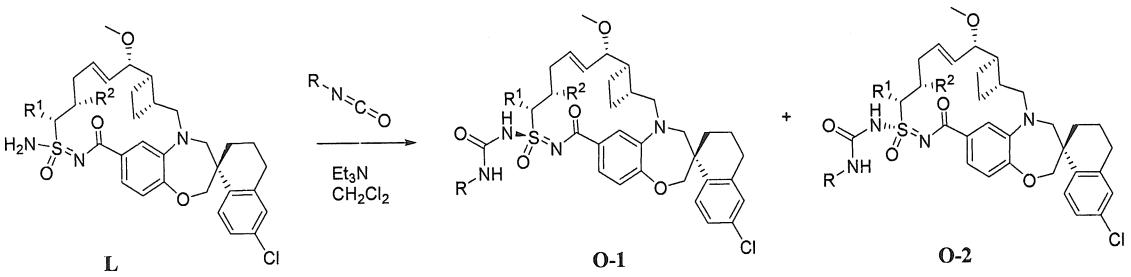
Sơ đồ 11



Theo cách khác, O-2 có thể được điều chế bằng cách xử lý L-2 với diphenyl cacbonat tiếp theo là rượu thích hợp.

Theo cách khác, hai đồng phân lập thể có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc HPLC bất đối xứng sau khi xử lý hỗn hợp đồng phân không đối quang L với diphenyl cacbonat tiếp theo là rượu thích hợp làm nhóm ái nhân hoặc với cloformat được thế, trong điều kiện làm lạnh trong bể nước đá để thu được O-2 (sơ đồ 12).

Sơ đồ 12



Ví dụ thực hiện sáng chế

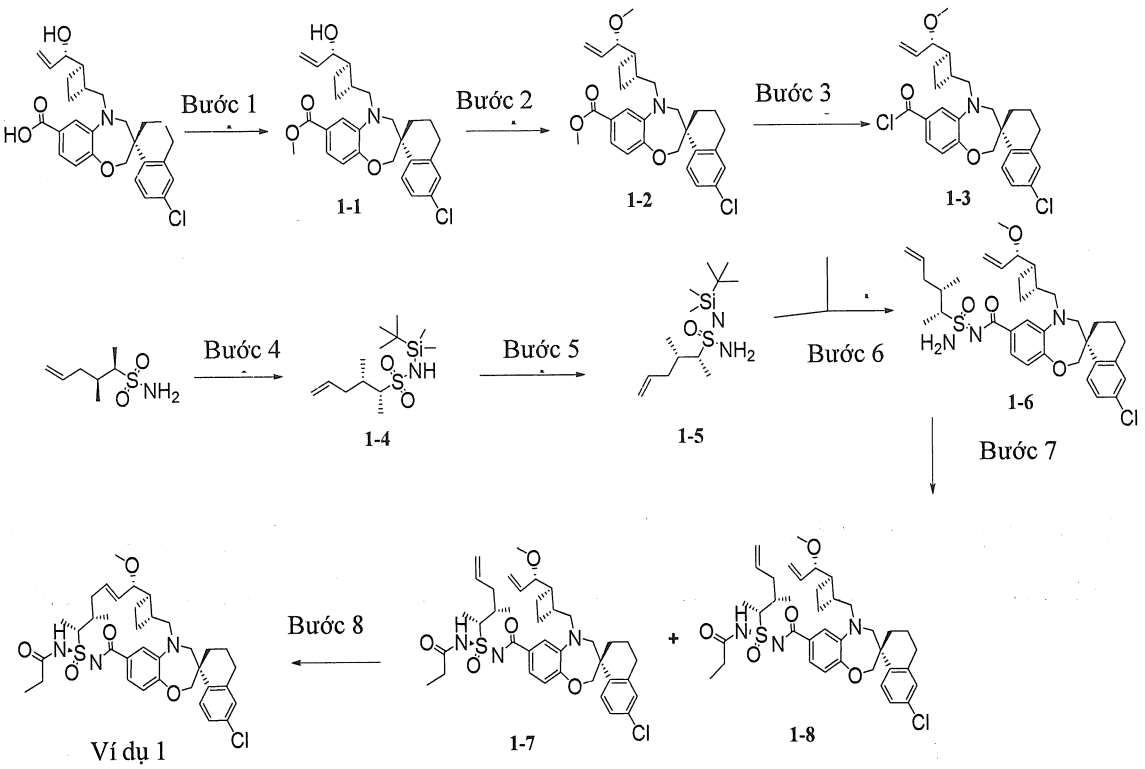
Phần tử hóa học làm ví dụ của sáng chế được đề xuất trong các ví dụ cụ thể sau đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra là, để thu được các hợp chất khác nhau trong bản mô tả này, nguyên liệu khởi đầu có thể được chọn một cách thích hợp sao cho nhóm thế mong muốn cuối cùng sẽ được đi qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có sự bảo vệ thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, ở vị trí của nhóm thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể được đi qua sơ đồ phản ứng và được thay thế thích hợp với nhóm thế mong muốn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra là sự biến nạp được thể hiện trong sơ đồ bên dưới có thể được thực hiện theo bất kỳ thứ tự nào tương thích với chức năng của nhóm bên cụ thể.

Ví dụ được đề xuất trong bản mô tả này mô tả quá trình tổng hợp hợp chất được mô tả ở trong bản mô tả này cũng như hợp chất trung gian được sử dụng để điều chế hợp chất này. Cần hiểu rằng từng bước riêng lẻ được mô tả ở trong bản mô tả này có thể được kết hợp với nhau. Cần hiểu rằng các mẻ riêng biệt của hợp chất có thể được kết hợp và sau đó được thực hiện trong bước tổng hợp tiếp theo.

Trong phần mô tả ví dụ sau đây, phương án cụ thể được mô tả. Các phương án này được mô tả chi tiết đủ để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thực hiện được một số phương án của sáng chế. Các phương án khác có thể

được sử dụng và hợp lý và các thay đổi khác có thể được thực hiện mà không rời khỏi phạm vi của sáng chế. Do đó, mô tả sau đây không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1



Bước 1: Điều chế metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (1-1): Dung dịch đã khuấy của (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-axit carboxylic (được điều chế theo quy trình được mô tả trong đơn số WO 2016/033486) (1,02 g, 2,18 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 183,1 mg, 4,57 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là iodometan (618,7 mg, 4,359 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào H_2O đá lạnh và được chiết bằng CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc / Hexan = 2 / 3) để tạo thành metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat. LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{28}H_{32}ClNO_4$: 482,0; được tìm thấy: 482,2.

Bước 2: Điều chế metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (1-2): Dung dịch đã khuấy metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (707,0 mg, 1,4 mmol) trong DMF (8 mL) được bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 88,0 mg, 2,2 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là iodometan (312,3 mg, 2,2 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào H_2O đá lạnh và được chiết bằng CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc / Hexan = 1 / 4) để tạo thành metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b] [1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat. LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{29}H_{34}ClNO_4$: 496,0; được tìm thấy: 496,2.

Bước 3: Điều chế (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua (1-3): Metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (659,0 mg, 1,33 mmol) được khuấy trong NaOH 2N có nước (3 mL) và MeOH (8 mL) ở 60°C qua đêm. Sau khi làm mát, hỗn hợp được axit hóa bằng HCl và cô đặc. Chất rắn thu được được xử lý bằng CH_2Cl_2 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc, và 174,5 mg (0,36 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (6 mL). Thionyl clorua (1,5 mL) được bổ sung vào dung dịch trong bể nước đá. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h và cô đặc. (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4: Điều chế (2R,3S)-N-(tert-butyldimetylsilyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (1-4): Dung dịch đã khuấy của (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (2,00 g, 11,28 mmol) trong THF (16 mL) tiếp theo là trietylamin (3,15 mL, 22,57 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là TBDMSCl (2,13 g, 14,10 mmol) trong THF (8 mL) từ từ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Kết tủa được lọc và rửa bằng ete. Dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc / Hexan = 1 / 4)

để tạo thành (2R,3S)-N-(tert-butyldimetylsilyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,76 – 5,67 (m, 1H), 5,08 – 5,02 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,95 – 2,97 (m, 1H), 2,44 – 2,41 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H), 1,27 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,94 (m, 9H), 0,27 – 0,26 (m, 6H).

Bước 5: Điều chế (2R,3S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonimidamit (1-5): Huyền phù đã được khuấy Ph_3PCl_2 (754,33 mg, 2,264 mmol) trong CH_2Cl_2 (4,0 mL) trong môi trường N_2, được bổ sung trimetylamin (0,43 mL, 3,087 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó được làm mát đến 0°C, và dung dịch (2R,3S)-N-(tert-butyldimetylsilyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit (600,00 mg, 2,058 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 h ở 0°C. Khí amoniac được sục trong hỗn hợp phản ứng. Bình phản ứng được bịt kín, khuấy ở 0°C trong 2 h. Kết tủa thu được được lọc và rửa sạch bằng CH_2Cl_2. Dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc / Hexan = 1 / 4) để thu được (2R,3S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonimidamit (1-5). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,08 – 5,02 (m, 2H), 4,17 (w, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,29 – 1,26 (m, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 3H), 0,92 – 0,88 (m, 9H), 0,13 – 0,11 (m, 6H).

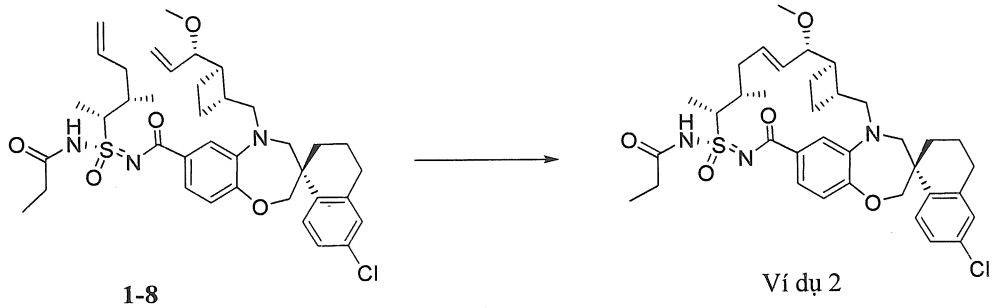
Bước 6: Điều chế (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)(oxo)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl) metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen] -7-carboxamit (1-6): Dung dịch đã khuấy của (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua (181,00 mg, 0,362 mmol) trong axetonitril (2,0 mL) được bổ sung pyridazin (0,03 mL, 0,362 mmol)) trong 2 mL axetonitril, tiếp theo là (2R,3S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-3-metylhex-5-en-2-sulfonimidamit (126,00 mg, 0,434 mmol) trong dung dịch axetonitril (2,0 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3h. Sau khi cô đặc cặn được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc / Hexan = 2 / 3) để thu được (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)(oxo)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,49 (m, 2H), 5,18 - 5,02 (m, 4H),

4,15 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,49 - 3,28 (m, 3H), 3,25 - 3,24 (m, 3H), 2,81 - 2,45 (m, 5H), 2,15 - 1,52 (m, 10H), 1,40 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 28,4, 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{46}ClN_3O_4S$: 640,3; được tìm thấy: 640,3.

Bước 7: Điều chế 1-7 và 1-8: Dung dịch đã khuấy của (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)(oxo)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (30,00 mg, 0,047 mmol) trong CH_2Cl_2 (4,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,01 mL, 0,07 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là được bổ sung propionyl clorua (5,20 mg, 0,056 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị (Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 150 x 21,2 mm, 50% đến 90-95% axetonitril/nước với axit trifloaxetic 0,1%, 15 mL/phút, được sử dụng trong toàn bộ phần thử nghiệm này trừ khi được đề cập khác) để tạo thành 1-7 (nhiều đoạn phân cực hơn) và 1-8 (ít đoạn phân cực hơn). LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{50}ClN_3O_5S$: 696,3; được tìm thấy: 696,3.

Bước 8: Điều chế ví dụ 1: Đồng phân không đối quang đơn 1-7 từ bước 7 (11,0 mg, 0,016 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs (2,0 mg, 0,003 mmol) được khuấy trong 1,2-dicloetan (6,0 mL) ở 60°C trong 4h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để thu được ví dụ 1. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,69 (dd, J = 15,8, 7,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 22,8, 12,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 14,8, 10,8 Hz, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,58 - 1,68 (m, 14H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,3; được tìm thấy: 668,3.

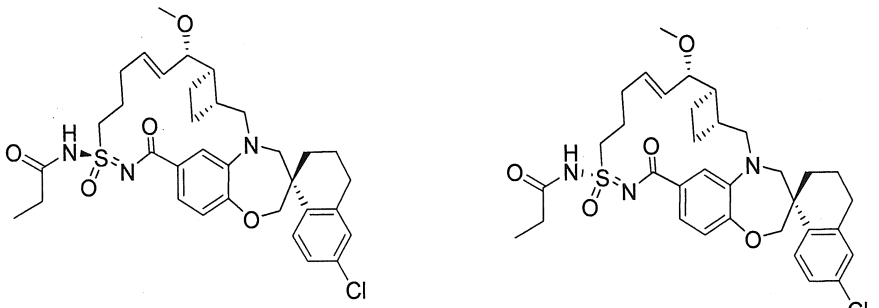
Ví dụ 2



1-8 Ví dụ 2

Ví dụ 2 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 1 (bước 8) sử dụng đồng phân không đối quang 1-8 thay vì 1-7. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,47 (w, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 3H), 2,49 - 1,64 (m, 13H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,3; được tìm thấy: 668,3.

Ví dụ 3 và 4



Ví dụ 3 Ví dụ 4

Bước 1: Điều chế N'-(tert-butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit: N'-(tert-butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit được điều chế theo cách giống như ví dụ 1 (bước 4 và bước 5) sử dụng pent-4-en-1-sulfonamit thay vì (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,78 (ddt, J = 17,0, 10,2, 6,8 Hz, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 2H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,22 – 2,16 (m, 2H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

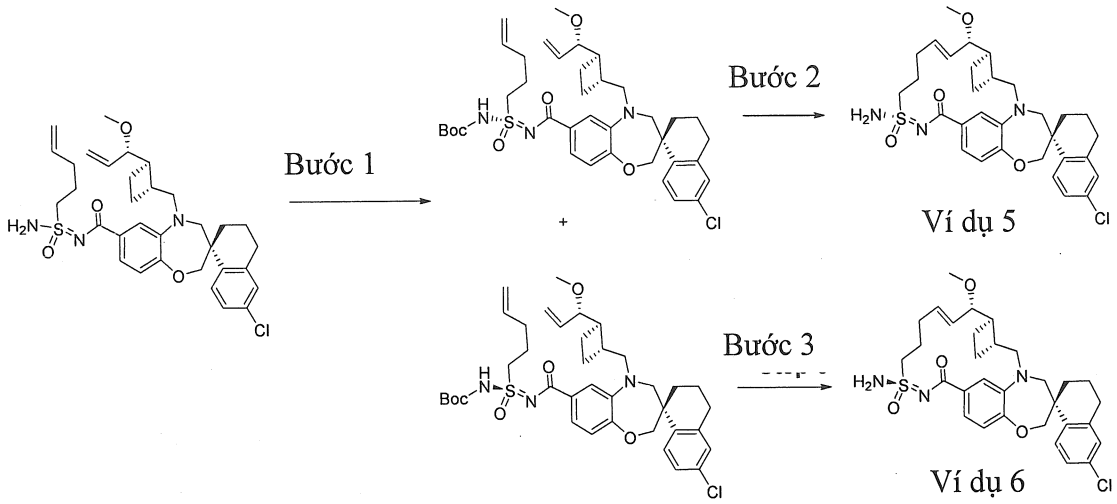
Bước 2: Điều chế (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-yl)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit: N'-(tert-

butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit được xử lý bằng (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua khi có mặt pyridazin theo cách tương tự như ở ví dụ 1 (bước 6) để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước 3: Điều chế (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl)metyl)-N-((R)-oxo(pent-4-en-1-yl)(propionamido)-l6-sulfanyliden)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit: Dung dịch đã khuấy của (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-yl)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (66 mg, 0,11 mmol) trong CH_2Cl_2 (5,0 mL) được bổ sung trietyl amin (0,02 mL, 0,162 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là propionyl clorua (11,97 mg, 0,129 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để tạo thành (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl) metyl)-N-((R)-oxo(pent-4-en-1-yl)(propionamido)-l6-sulfanyliden)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit.

Bước 4: Điều chế ví dụ 3 và ví dụ 4: (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-N-((R)-oxo(pent-4-en-1-yl)(propionamido)-l6-sulfanyliden)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (55,0 mg, 0,082 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs (5,14 mg, 0,008 mmol) được khuấy trong 1,2-dicloetan (16,0 mL) ở 60°C trong 4 h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị để thu được ví dụ 3 (nhiều đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{42}ClN_3O_5S$: 640,2; được tìm thấy: 640,2) và ví dụ 4 (ít đoạn phân cực hơn) (^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,86 - 5,82 (m, 1H), 5,74 - 5,70 (m, 1H), 4,06 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 3,59 - 3,57 (m, 1H), 3,34 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 4H), 2,50 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,38 - 1,66 (m, 10H), 1,39 - 1,34 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{42}ClN_3O_5S$: 640,2; được tìm thấy: 640,2).

Ví dụ 5 và 6



Phương pháp 1:

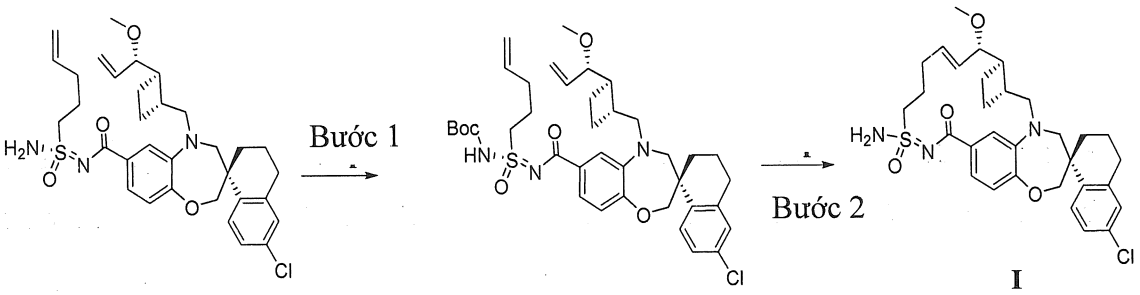
Bước 1: Điều chế tert-butyl ((R)-N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat và tert-butyl (N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl) metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen] -7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat: Dung dịch đã khuấy của (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-yl)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (ví dụ 3/4 bước 2, 32,00 mg, 0,052 mmol) trong CH_2Cl_2 (5,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,02 mL, 0,105 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là di-tert-butyl dicacbonat (17,11 mg, 0,078 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để thu được tert-butyl ((R)-N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat từ nhiều đoạn phân cực hơn, và tert-butyl (N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat từ ít đoạn phân cực hơn.

Bước 2: Điều chế ví dụ 5: tert-butyl (N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b] [1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat (14 mg, 0,02 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs (1,25 mg, 0,002 mmol)

được khuấy trong 1,2-dicloetan (6,0 mL) ở 60°C trong 4 h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị để thu được ví dụ 5. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{31}H_{38}ClN_3O_4S$: 584,2; được tìm thấy: 584,2.

Bước 3: Điều chế ví dụ 6: Ví dụ 6 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 5 sử dụng tert-butyl ((R)-N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{31}H_{38}ClN_3O_4S$: 584,2; được tìm thấy: 584,2.

Phương pháp 2:

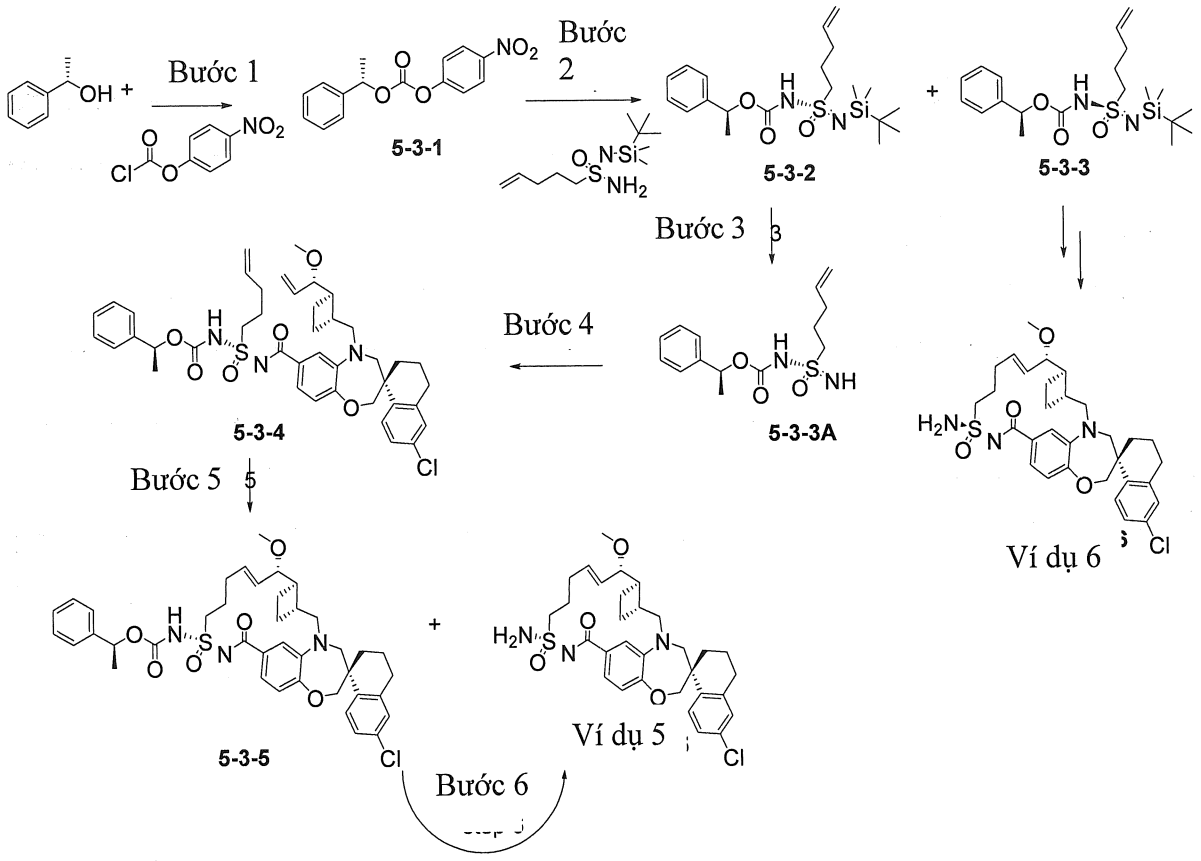


Bước 1: Điều chế tert-butyl ((R)-N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat: Dung dịch đã khuấy của (3S)-N-(amino(oxo)(pent-4-en-1-yl)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit (140,00 mg, 0,229 mmol) trong CH_2Cl_2 (5,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,06 mL, 0,458 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là di-tert-butyl dicacbonat (74,97 mg, 0,343 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bởi HPLC chuẩn bị để thu được tert-butyl ((R)-N-((S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-

naphtalen]-7-cacbonyl)pent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat là hỗn hợp đồng phân không đối quang.

Bước 2 và Bước 3: Hỗn hợp đồng phân không đối quang Boc được bảo vệ từ phương pháp 2 bước 1 (112,0 mg, 0,157 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs (9,83 mg, 0,016 mmol) được khuấy trong 1,2-dicloetan (6,0 mL) ở 60°C trong 4 h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để thu được hợp chất trung gian 5-1 là hỗn hợp đồng phân không đối quang, được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/Hexan = 3/2) để đưa ra ví dụ 5 (ít đoạn phân cực hơn) và ví dụ 6 (nhiều đoạn phân cực hơn).

Phương pháp 3:



Bước 1: Điều chế (S)-4-nitrophenyl (1-phenyletyl) cacbonat (5-3-1): Hỗn hợp (1S)-1-(4-phenylphenyl)etanol (8,7 g, 71,2 mmol) được hòa tan trong MeTHF (90 mL) và được làm mát đến 0°C. Dung dịch lạnh đã khuấy này được bổ sung pyridin (7,1 mL). Dung dịch 4-nitro-phenyl-clorofomat (14,4 g, 71,2 mmol) trong MeTHF (60,0 mL) sau đó được bổ sung từng giọt qua phễu nhỏ giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được loại bỏ khỏi bể làm mát và khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 2 h. TLC thể hiện (1S)-1-(4-phenylphenyl)etanol đã được hấp thụ nhưng 4-nitro-phenyl-clorofomat vẫn còn.

(1S)-1-(4-phenylphenyl)etanol (2,6 g, 21,3 mmol) và pyridin (1,0 mL) bổ sung được bổ sung và tiếp tục khuấy qua đêm. Phản ứng sau đó được rửa bằng HCl 1N (2x), nước muối (2x), làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Cặn sau đó được hòa tan trong DCM và trộn với silica gel, cô đặc đến khô, chia thành hai lần chạy, được tinh chế bằng sắc ký pha thường (silica gel, 0-20% EtOAc/Hexan). Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra 5-3-1. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,34 – 8,16 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 7H), 5,84 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Bước 2: Dung dịch N'-(tert-butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit (2,0 g, 7,18 mmol) trong THF (100 mL) được làm mát đến -50°C. n-BuLi 1,6 M trong hexan (9,65 mL, 15,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch lạnh này. Hỗn hợp mới tạo ra được khuấy ở -50°C trong 20 phút trước khi dung dịch (4-nitrophenyl) [(1S)-1-phenyletyl] cacbonat trong THF (60 mL) được bổ sung từng giọt từ từ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -50°C trong 15 phút và sau đó chuyển sang bể nước đá và khuấy ở 0°C trong 3 h. Phản ứng được dập tắt bằng nước đá và chiết bằng EtOAc (1x). Lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH 1N (3x), nước muối (1x), làm khô qua natri sulfat, lọc, cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (silica gel, 0-20% EtOAc/Hexan). Quá trình tinh chế được lặp lại và các đoạn mong muốn được kết hợp và cô đặc để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang (5-3-2) và (5-3-3). Hỗn hợp đồng phân không đối quang sau đó được tách thành đồng phân không đối quang đơn bằng SFC bất đối xứng. Đỉnh rửa giải đầu tiên được chỉ định bất đối xứng như được mô tả trong (5-3-2); đỉnh rửa giải thứ hai được chỉ định bất đối xứng được mô tả trong (5-3-3). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) cho hỗn hợp đồng phân không đối quang: δ 7,41 – 7,29 (m, 5H), 5,84 – 5,59 (m, 2H), 5,08 – 4,93 (m, 2H), 3,37 – 3,16 (m, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,83 (h, J = 7,3, 6,7 Hz, 2H), 1,57 (dq, J = 6,6, 1,8 Hz, 3H), 0,91 – 0,85 (m, 9H), 0,18 (hai bộ của s, 3H), 0,12 (hai bộ s, 3H). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) cho (5-3-2): δ 7,39 – 7,30 (m, 5H), 5,86 – 5,58 (m, 2H), 5,07 – 4,93 (m, 2H), 3,28 (tq, J = 13,9, 7,9, 7,1 Hz, 2H), 2,13 (p, J = 7,7, 7,2 Hz, 2H), 1,85 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 3H), 0,93 – 0,91 (m, 9H), 0,19 (hai bộ s, 6H).

Bước 3: Dung dịch hợp chất trung gian (5-3-2) (858 mg, 2,1 mmol) trong THF (24 mL) được xử lý bằng tetrabutylamoni florua 1,0 M trong THF (6,3 mL, 6,3 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Phản ứng sau đó được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (silica gel, 0-80% EtOAc/Hexan) để tạo ra 5-3-3A. 1H NMR (400 MHz,

clorofom-d) δ 7,45 – 7,31 (m, 4H), 5,83 – 5,59 (m, 2H), 5,12 – 4,96 (m, 2H), 3,35 – 3,21 (m, 2H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước 4: Hỗn hợp (3S)-6'-clo-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-metoxyalyl]xyclobutyl]metyl]spiro[2,4-dihydro-1,5-benzoxazepin-3,1'-tetralin]-7-cacbonyl clorua (215 mg, 0,45 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C được bổ sung 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit (152 mg, 0,98 mmol) tiếp theo là 4-(dimetylamino)pyridin (120 mg, 0,98 mmol). Sau khi được khuấy trong 5 phút, dung dịch hợp chất trung gian (5-3-3A) (159 mg, 0,54 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được loại bỏ khỏi bể làm mát và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng còn được pha loãng với DCM (30 mL) và rửa với HCl 1N (15 mL), natri bicacbonat bão hòa (15 mL) và nước muối (15 mL), làm khô qua natri sulfat, lọc, cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (cột silica gel, 0-80% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 5-3-4. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho: 761,0, được tìm thấy: 759,9.. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 6H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 5,77 – 5,48 (m, 2H), 5,21 – 5,08 (m, 2H), 5,08 – 4,96 (m, 2H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,81 – 3,71 (m, 2H), 3,70 – 3,48 (m, 3H), 3,39 – 3,13 (m, 5H), 2,84 – 2,69 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 10,7, 7,4 Hz, 1H), 2,16 (dt, J = 13,3, 7,6 Hz, 3H), 2,01 – 1,74 (m, 7H), 1,70 – 1,39 (m, 7H).

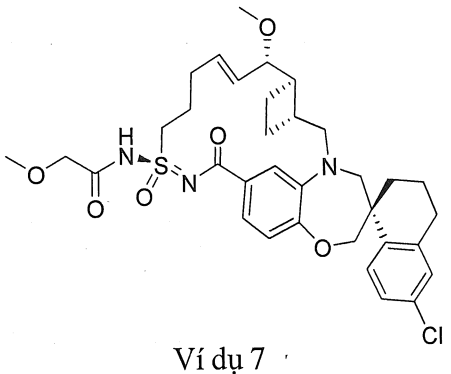
Bước 5: Dung dịch hợp chất trung gian 5-3-4 trong DCE (10 mL) được phun bằng nitơ trong 5 phút trước khi chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda-Grubbs (7 mg, 0,011 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp mới tạo ra được khử khí thêm 2 phút và sau đó được đậy lại và gia nhiệt ở 60°C trong 16 h. Phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, cô đặc, được tinh chế bằng sắc ký pha thường (silica gel, 0-5% DCM/MeOH (với 2,0 N NH_3)) để tạo ra ví dụ 5 (đỉnh rửa giải đầu tiên: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho: 584,2; được tìm thấy: 583,4); và hợp chất trung gian vòng lớn bảo vệ carbamat 5-3-5 (đỉnh rửa giải thứ hai: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho: 732,3; được tìm thấy: 730,8).

Bước 6: Hợp chất trung gian 5-3-5 (15,8 mg, 0,022 mmol) được hòa tan trong DCM (1,0 mL) ở 0°C. TFA (1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch lạnh này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 phút và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Phản ứng được làm lạnh trở lại 0°C và bazơ hóa với NaOH 1N tới pH~8. Hỗn hợp được chiết bằng

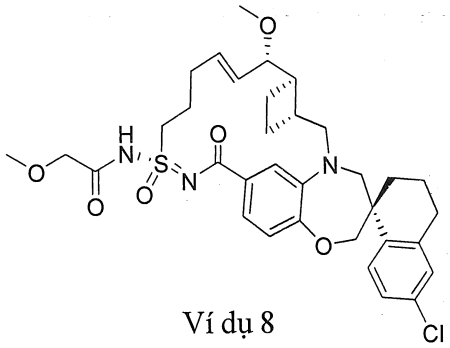
DCM (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối (1x), làm khô qua natri sulfat, lọc, cô đặc và được tinh chế bằng combiflash (silica gel, 0-100% EtOAc/Hexan) để tạo ra ví dụ 5. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho: 584,2; được tìm thấy: 583,3. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) cho (8): δ 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 – 5,93 (m, 1H), 5,73 – 5,61 (m, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 2H), 3,88 – 3,68 (m, 2H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 3,40 – 3,17 (m, 6H), 3,00 (dd, J = 15,0, 11,0 Hz, 1H), 2,82 – 2,63 (m, 4H), 2,47 – 2,20 (m, 4H), 1,99 – 1,59 (m, 6H), 1,37 (t, J = 13,1 Hz, 1H).

Ví dụ 6 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 5 (phương pháp 3-bước 3-6) sử dụng hợp chất trung gian 5-3-3 thay vì hợp chất trung gian 5-3-2.

Ví dụ 7 và 8



Ví dụ 7



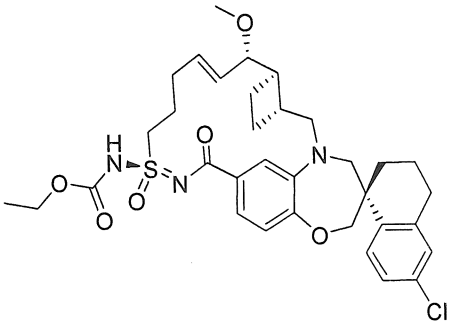
Ví dụ 8

Ví dụ 7 và ví dụ 8 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 3 và ví dụ 4 sử dụng 2-metoxyaxetyl clorua thay vì propionyl clorua.

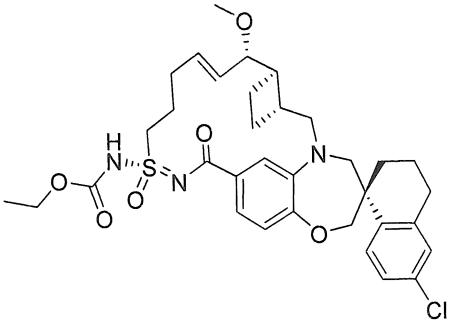
Ví dụ 7: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{42}ClN_3O_6S$: 656,2; được tìm thấy: 656,2.

Ví dụ 8: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{42}ClN_3O_6S$: 656,2; được tìm thấy: 656,2.

Ví dụ 9 và 10



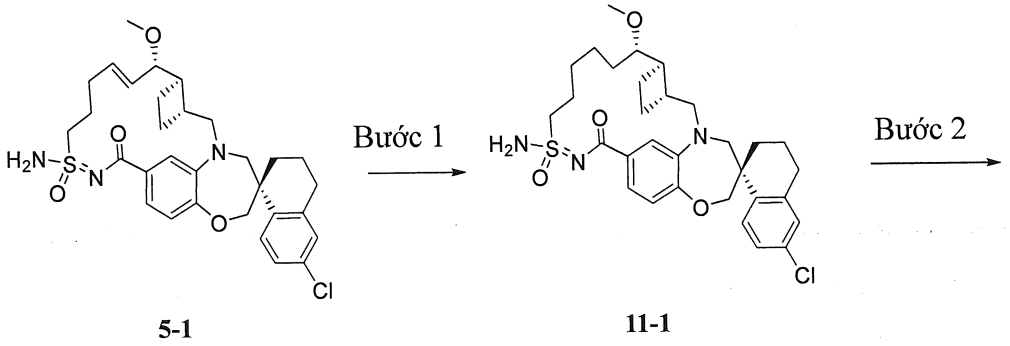
Ví dụ 9



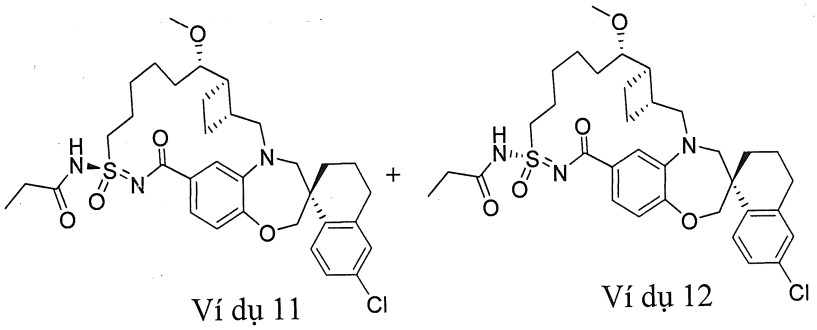
Ví dụ 10

Điều chế ví dụ 9 và ví dụ 10: Dung dịch hợp chất trung gian đã khuấy 5-1 (ví dụ 5/6 phương pháp 2, 10,40 mg, 0,018 mmol) trong CH_2Cl_2 (5,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,004 mL, 0,027 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là etyl clorofomat (2,32 mg, 0,021 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để thu được ví dụ 9 (nhiều đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{42}ClN_3O_6S$: 656,2; được tìm thấy: 656,2) và ví dụ 10 (ít đoạn phân cực hơn).

Ví dụ 11 và 12



5-1 **11-1**



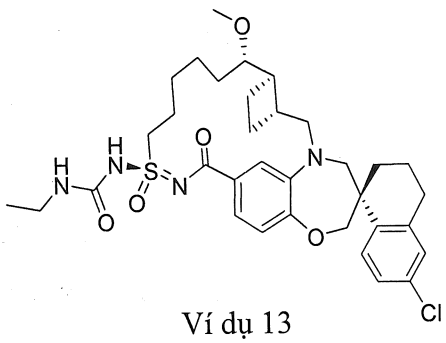
Ví dụ 11 Ví dụ 12

Bước 1: Điều chế hợp chất trung gian 11-1: Dung dịch hợp chất trung gian đã khuấy 5-1 (ví dụ 5/6 phương pháp 2, 17,90 mg, 0,031 mmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung platin (IV) oxit (3,48 mg, 0,015 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong H_2 trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celit, và rửa bằng

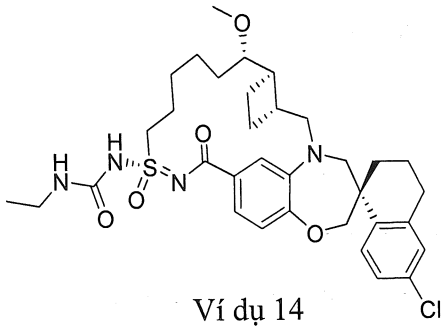
EtOAc. Dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô (18,0 mg) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: Điều chế ví dụ 11 và ví dụ 12: Dung dịch hợp chất trung gian đã khuấy 11-1 (18,0 mg, 0,031 mmol) trong CH_2Cl_2 (4,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,006 mL, 0,046 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là propionyl clorua (3,41 mg, 0,037 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để thu được ví dụ 11 (nhiều đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{44}ClN_3O_5S$: 642,3; được tìm thấy: 642,2) và ví dụ 12 (ít đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{44}ClN_3O_5S$: 642,3; được tìm thấy: 642,3).

Ví dụ 13 và 14



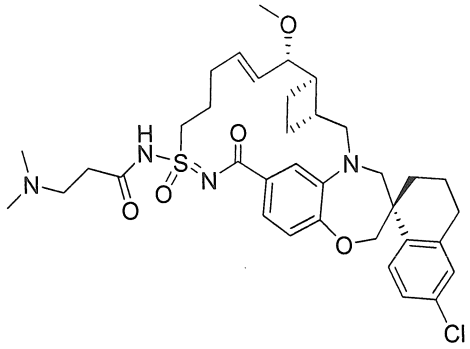
Ví dụ 13



Ví dụ 14

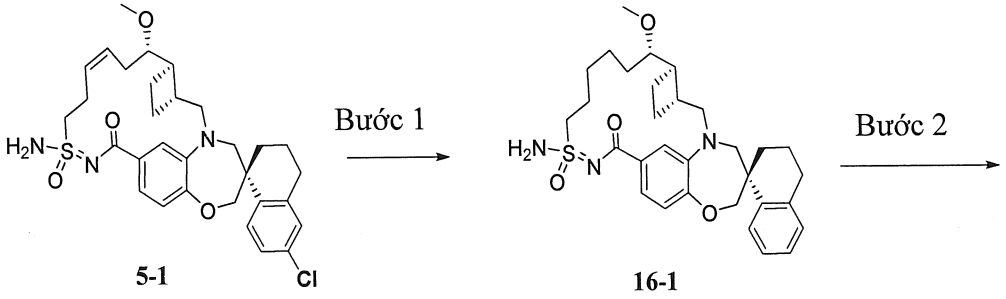
Điều chế ví dụ 13 và ví dụ 14: Dung dịch hợp chất trung gian đã khuấy 5-1 (ví dụ 5 và 6 phương pháp 2, 10,9 mg, 0,019 mmol) trong CH_2Cl_2 (4,0 mL) được bổ sung trietyl amin (0,004 mL, 0,028 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là etyl isoxyanat (1,59 mg, 0,022 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị tiếp theo là TLC chuẩn bị (5% MeOH / CH_2Cl_2) để thu được ví dụ 13 (nhiều đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{43}ClN_4O_5S$: 655,3; được tìm thấy: 655,2), và ví dụ 14 (ít đoạn phân cực hơn) (^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,71 (w, 1H), 7,31 (w, 1H), 7,16 (w, 2H), 7,02 (w, 1H), 6,78 (w, 1H), 5,76 (w, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,72 - 2,65 (m, 11H), 2,34 - 0,84 (m, 17H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{43}ClN_4O_5S$: 655,3; được tìm thấy: 655,2.

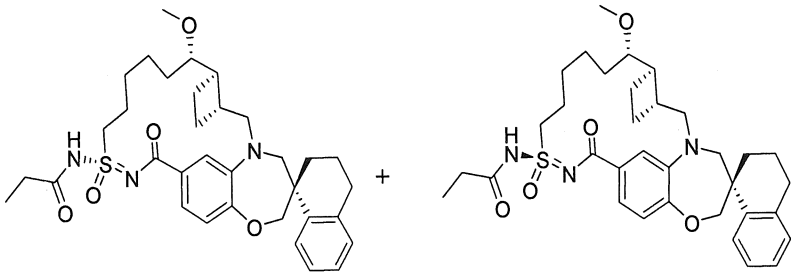
Ví dụ 15



Dung dịch đã khuấy của 3-(dimetylamin) axit propionic hydroclorua (3,94 mg, 0,026 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) được bổ sung Et_3N (0,01 mL, 0,068 mmol), EDCI (5,32 mg, 0,034 mmol), và DMAP (4,18 mg, 0,034 mmol), tiếp theo là hợp chất trung gian 5-1 (ví dụ 5/6 phương pháp 2, 10,00 mg, 0,017 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để tạo thành ví dụ 15. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{47}ClN_4O_5S$: 683,3; được tìm thấy: 683,3.

Ví dụ 16 và 17





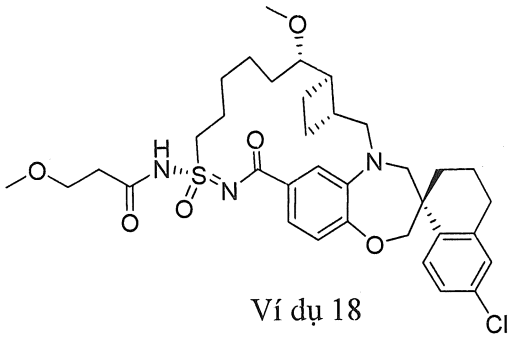
Ví dụ 16 Ví dụ 17

Bước 1: Điều chế hợp chất trung gian 16-1: Dung dịch hợp chất trung gian đã khuấy 5-1 (ví dụ 5/6 phương pháp 2, 20,00 mg, 0,034 mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C (10% khối lượng, 0,36 mg, 0,03 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong H_2 trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng đã được lọc qua celit, và rửa

bằng MeOH. Dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: Điều chế ví dụ 16 và ví dụ 17: Hợp chất trung gian thô 16-1 từ bước 1 được kết nối với propionyl clorua và được tinh chế theo cách tương tự như ví dụ 11 và ví dụ 12 để tạo ra ví dụ 16 (ít đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{45}N_3O_5S$: 607,8; được tìm thấy: 608,3) và ví dụ 17 (nhiều đoạn phân cực hơn) (LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{45}N_3O_5S$: 607,8; được tìm thấy: 608,4.

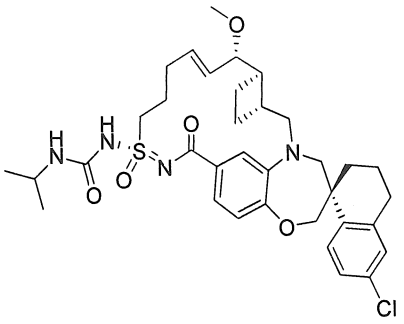
Ví dụ 18



Ví dụ 18

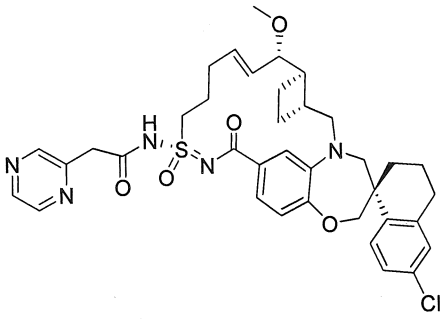
Dung dịch đã khuấy của axit 3-metoxypropionic (2,3 mg, 0,022 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được bổ sung EDCI (4,52 mg, 0,029 mmol), và DMAP (3,56 mg, 0,029 mmol), tiếp theo là ví dụ 5 (8,50 mg, 0,015 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để tạo thành ví dụ 18. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 32,4, 12,0 Hz, 2H), 3,95 - 3,73 (m, 6H), 3,60 (dd, J = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 15,0, 11,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 5H), 2,43 - 2,28 (m, 4H), 2,11 - 1,69 (m, 8H), 1,42 - 1,36 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{44}ClN_3O_6S$: 670,3; được tìm thấy: 670,4.

Ví dụ 19



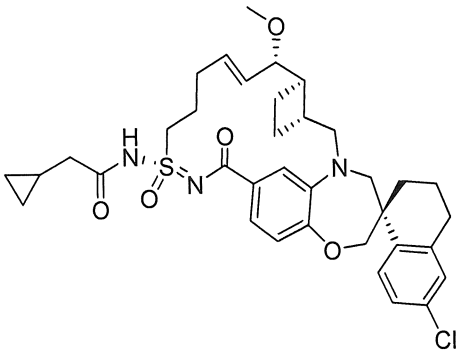
Dung dịch đã khuấy của ví dụ 5 (8,5 mg, 0,015 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,003 mL, 0,022 mmol) trong bể nước đá, sau đó isopropyl isoxyanat (1,86 mg, 0,022 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị tiếp theo là TLC chuẩn bị (5% MeOH / CH_2Cl_2) để thu được ví dụ 19. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,3; được tìm thấy: 691,3.

Ví dụ 20



Ví dụ 20 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-(pyrazin-2-yl)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{42}ClN_5O_5S$: 704,3; được tìm thấy: 704,4.

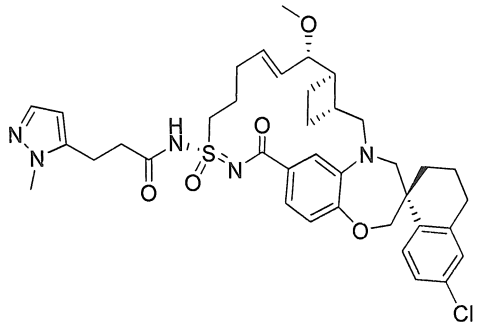
Ví dụ 21



Dung dịch đã khuấy của ví dụ 5 (10,0 mg, 0,017 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,004 mL, 0,026 mmol) trong bể nước đá, sau đó là

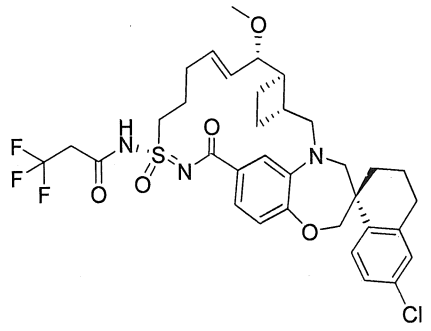
xyclopropylaxetyl clorua (3,04 mg, 0,026 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để thu được ví dụ 21. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{44}ClN_3O_5S$: 666,3; được tìm thấy: 666,3.

Ví dụ 22



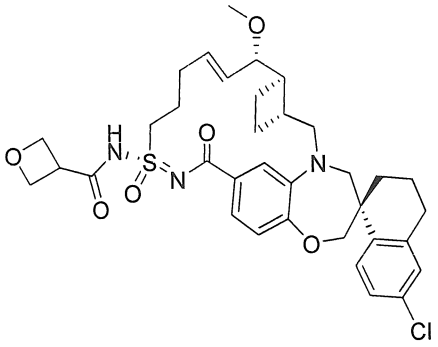
Ví dụ 22 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl) propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 6,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,99 - 3,94 (m, 6H), 3,70 - 3,56 (m, 4H), 3,45 - 3,28 (m, 4H), 3,11 - 2,98 (m, 4H), 2,87 - 2,72 (m, 4H), 2,58 - 1,75 (m, 12H), 1,32 - 1,26 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 720,4.

Ví dụ 23



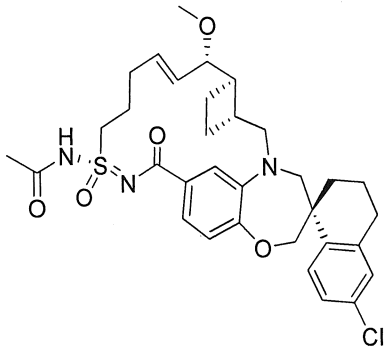
Ví dụ 23 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 21 sử dụng 3,3,3-triflopropionyl clorua thay vì xyclopropylaxetyl clorua. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{34}H_{39}ClF_3N_3O_5S$: 694,2; được tìm thấy: 694,4.

Ví dụ 24



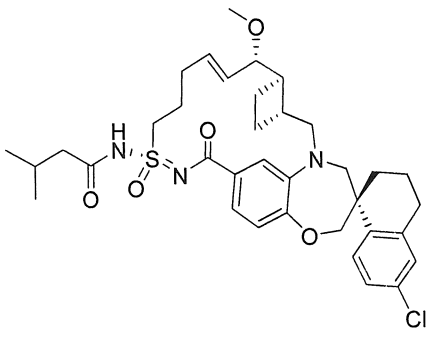
Ví dụ 24 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit oxetan-3-carboxylic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (dt, J = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 4H), 4,17 - 3,93 (m, 4H), 3,91 - 3,79 (m, 3H), 3,72 - 3,47 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,0, 10,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 1,37 (m, 11H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{42}ClN_3O_6S$: 668,3; được tìm thấy: 668,6.

Ví dụ 25



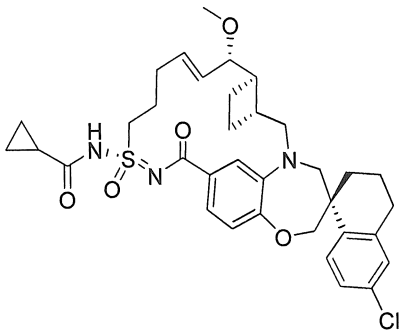
Ví dụ 25 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 21 sử dụng axetyl clorua thay vì xyclopropylaxetyl clorua. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{33}H_{40}ClN_3O_5S$: 626,2; được tìm thấy: 626,4.

Ví dụ 26



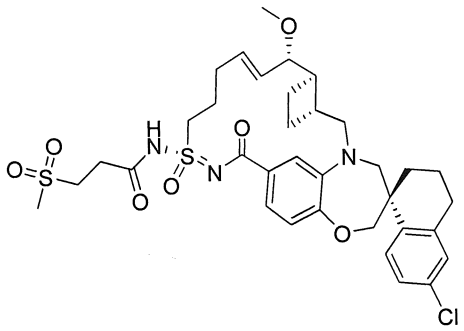
Ví dụ 26 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 21 sử dụng isovaleryl clorua thay vì xyclopropylaxetyl clorua. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,3; được tìm thấy: 668,4.

Ví dụ 27



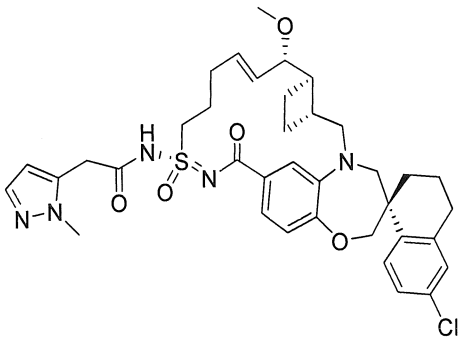
Ví dụ 27 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 21 sử dụng xyclopropylaxetyl clorua thay vì xyclopropylaxetyl clorua. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{42}ClN_3O_5S$: 652,3; được tìm thấy: 652,4.

Ví dụ 28



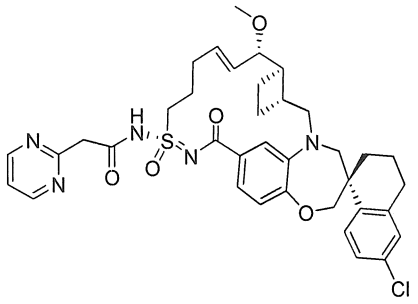
Ví dụ 28 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(metylsulfonyl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{44}ClN_3O_7S_2$: 718,3; được tìm thấy: 718,3.

Ví dụ 29



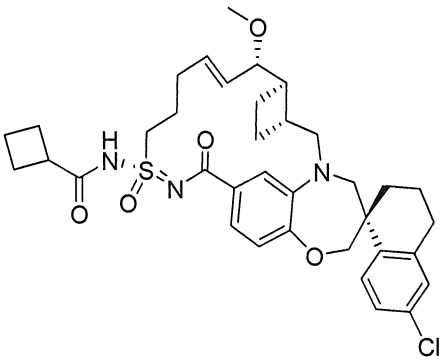
Ví dụ 29 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,3; được tìm thấy: 706,4.

Ví dụ 30



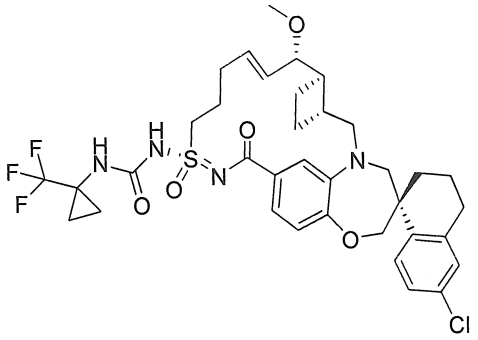
Ví dụ 30 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-(pyrimidin-2-yl)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{42}ClN_5O_5S$: 704,3; được tìm thấy: 704,3.

Ví dụ 31



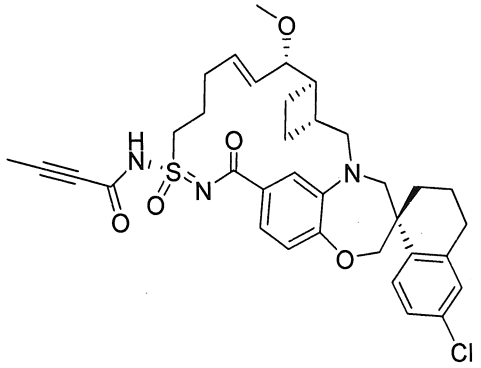
Ví dụ 31 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 21 sử dụng axit xyclobutancarboxylic clorua thay vì xyclopropylaxetyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,10 (dt, J = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 21,6, 12,0 Hz, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 0 3,14 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,39 - 1,72 (m, 17H), 1,46 - 1,40 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{44}ClN_3O_5S$: 666,3; được tìm thấy: 666,4.

Ví dụ 32



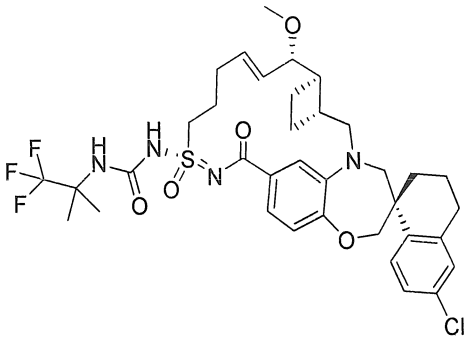
Ví dụ 32 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 19 sử dụng 1-isoxyanato-1-(triflometyl)xyclopropan thay vì isopropyl isoxyanat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,08 - 6,02 (m, 1H), 5,62 - 5,56 (m, 1H), 3,99 (dd, *J* = 21,8, 12,2 Hz, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,64 (m, 3H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,53 - 1,68 (m, 11H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,22 - 1,04 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{42}ClF_3N_4O_5S$: 735,3; được tìm thấy: 735,3.

Ví dụ 33



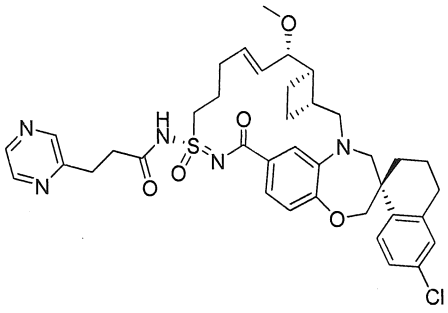
Ví dụ 33 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-butynoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{40}ClN_3O_5S$: 650,2; được tìm thấy: 650,3.

Ví dụ 34



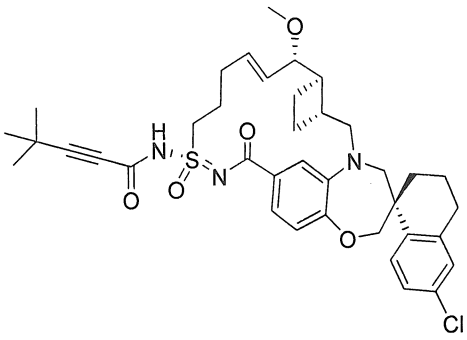
Ví dụ 34 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 19 sử dụng 1,1,1-triflo-2-isoxyanato-2-metylpropan thay vì isopropyl isoxyanat. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{44}ClF_3N_4O_5S$: 737,3; được tìm thấy: 737,3.

Ví dụ 35



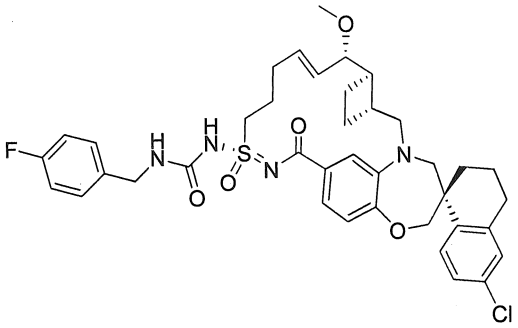
Ví dụ 35 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(pyrazin-2-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92 - 5,80 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 3H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 3H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 4H), 2,48 - 1,80 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; được tìm thấy: 718,3.

Ví dụ 36



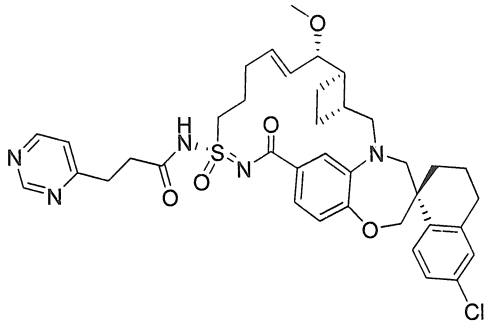
Ví dụ 36 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 4,4-dimetylpent-2-ynoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_3O_5S$: 692,3; được tìm thấy: 692,3.

Ví dụ 37



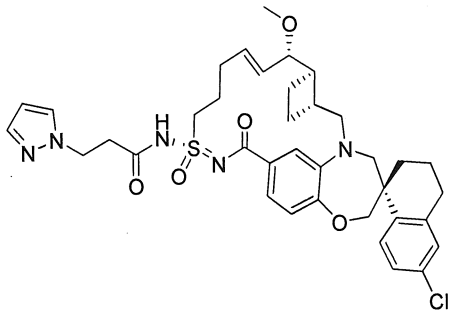
Ví dụ 37 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 19 sử dụng 4-flobenzyl isoxyanat thay vì isopropyl isoxyanat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,05 (dd, J = 26,4, 12,0 Hz, 2H), 3,92 (w, 2H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,66 - 1,79 (m, 10H), 1,44 (t, J = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{44}ClFN_4O_5S$: 735,3; được tìm thấy: 735,3.

Ví dụ 38



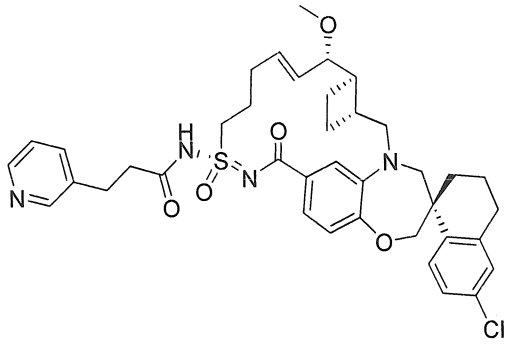
Ví dụ 38 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-pyrimidin-4-yl-propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92 - 5,80 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,81 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,42 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 3H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,54 - 1,78 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,4 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; được tìm thấy: 718,3.

Ví dụ 39



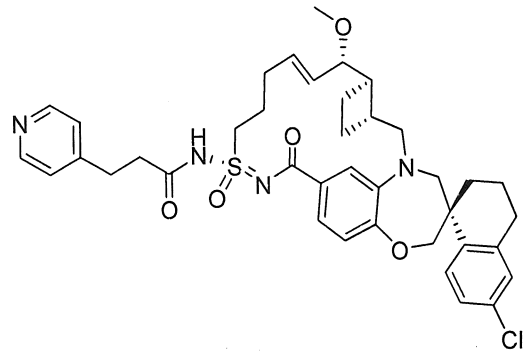
Ví dụ 39 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-pyrazol-1-yl-propionic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 - 6,25 (m, 1H), 5,94 - 5,79 (m, 2H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 33,4, 12,2 Hz, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,46 - 1,79 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,3; được tìm thấy: 706,3.

Ví dụ 40



Ví dụ 40 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-pyridinpropionic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 4H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 3H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,26 - 1,80 (m, 11H), 1,44 (t, J = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; được tìm thấy: 717,4.

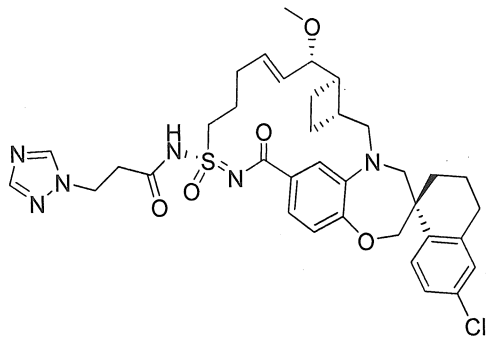
Ví dụ 41



Ví dụ 41 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(pyridin-4-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 - 3,20 (m, 3H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,54 - 1,80 (m, 10H), 1,47 - 1,41 (m, 1H).

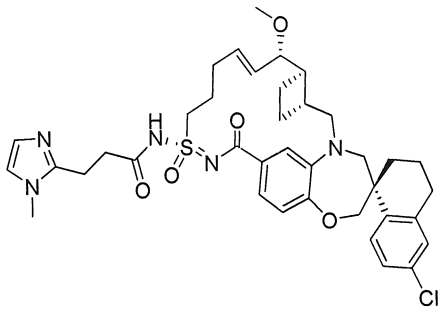
LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; được tìm thấy: 717,3.

Ví dụ 42



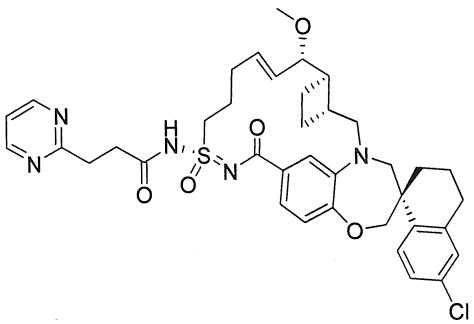
Ví dụ 42 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{43}ClN_6O_5S$: 707,3; được tìm thấy: 707,3.

Ví dụ 43



Ví dụ 43 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 721,3.

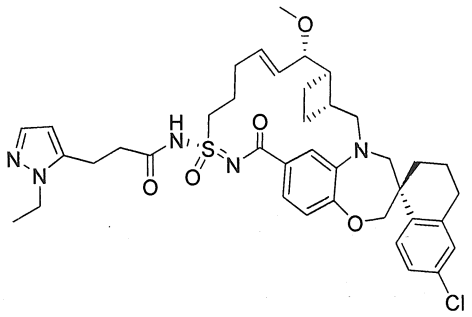
Ví dụ 44



Ví dụ 44 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(pyrimidin-2-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,73

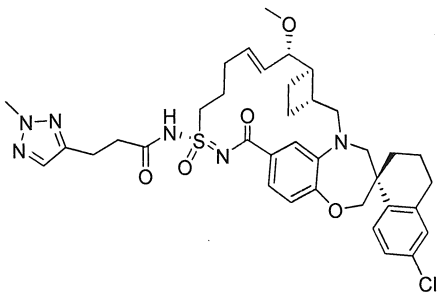
(d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93 - 5,79 (m, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 3H), 3,80 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,52 - 1,78 (m, 10H), 1,47 - 1,41 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; được tìm thấy: 719,4.

Ví dụ 45



Ví dụ 45 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,81 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,02 -3,00 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 5H), 2,55 - 1,79 (m, 10H), 1,48 - 1,35 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,4; được tìm thấy: 734,4.

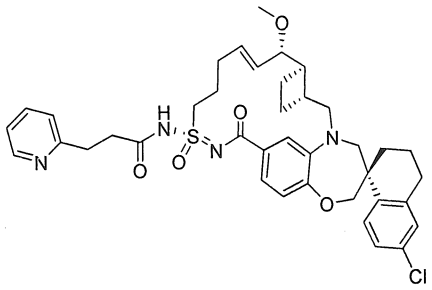
Ví dụ 46



Ví dụ 46 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz,

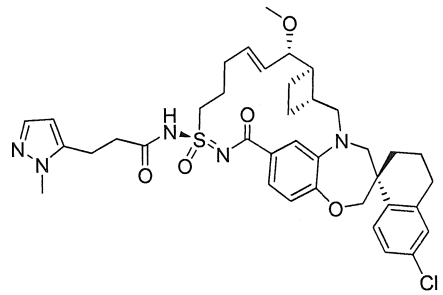
metanol-d4) δ 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,96 - 5,90 (m, 1H), 5,82 (dd, *J* = 16,2, 8,6 Hz, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 6H), 3,82 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,50 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 5H), 2,50 - 1,78 (m, 10H), 1,48 - 1,42 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,3; được tìm thấy: 721,3.

Ví dụ 47



Ví dụ 47 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-pyridinpropanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,92 - 5,79 (m, 2H), 4,12 - 3,92 (m, 3H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 3,17 - 3,11 (m,1H), 2,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 3H), 2,49 - 1,81 (m, 10H), 1,48 - 1,41 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{45}ClN_4O_5S$: 717,3; được tìm thấy: 717,5.

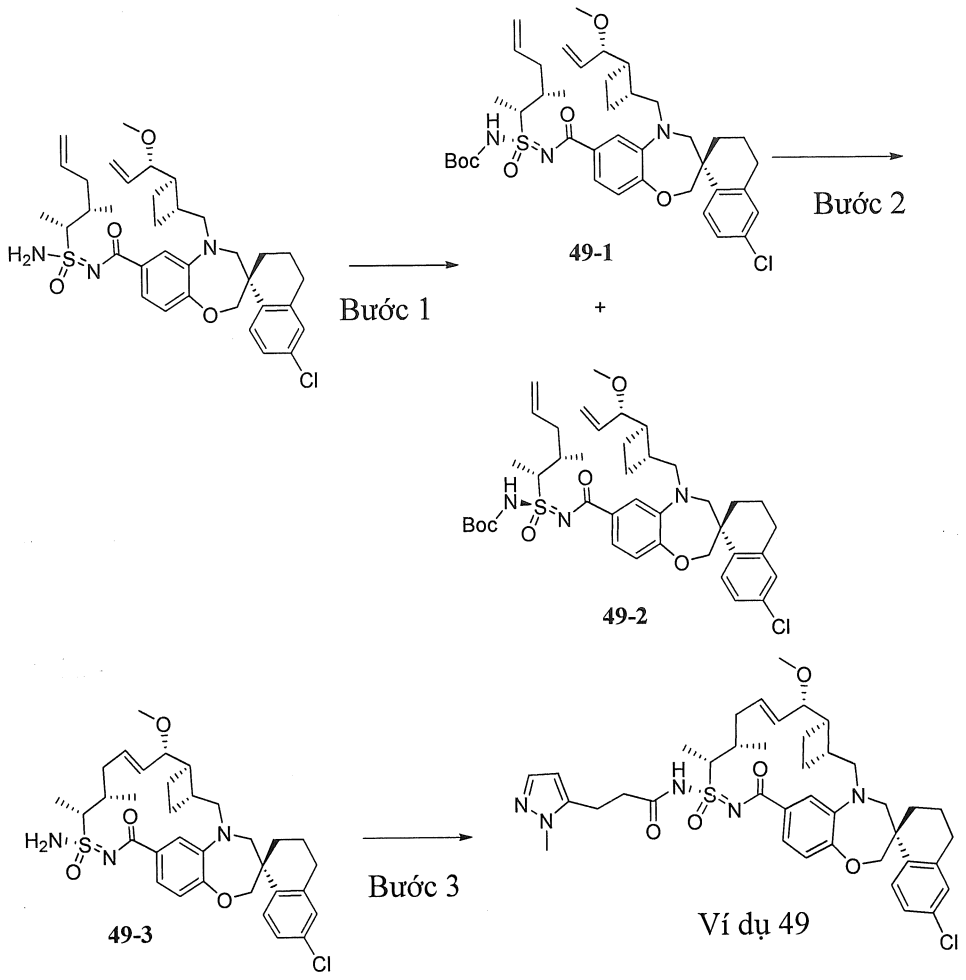
Ví dụ 48



Ví dụ 48 được tổng hợp theo cách giống như trong ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic và ví dụ 6 thay vì axit 3-metoxypropionic và ví dụ 5.

LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 720,0.

Ví dụ 49

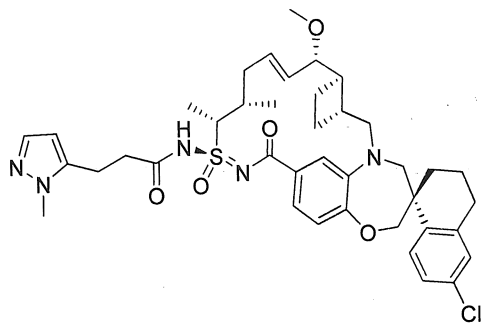


Bước 1: Dung dịch đã khuấy của (3S)-N-(amino((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)(oxo)-l6-sulfanyliden)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl) metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxamit 1-6 (309,00 mg, 0,483 mmol) trong CH_2Cl_2 (15,0 mL) được bổ sung trietylamin (0,14 mL, 0,965 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là DMAP (23,58 mg, 0,193 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (157,99 mg, 0,724 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi cô đặc, hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC chuẩn bị để thu được 49-1 (ít đoạn phân cực hơn) và 49-2 (nhiều đoạn phân cực hơn).

Bước 2: Hợp chất trung gian 49-3 được tổng hợp từ hợp chất trung gian 49-1 sử dụng quy trình tương tự được thể hiện trong ví dụ 5, phương pháp 1 bước 2.

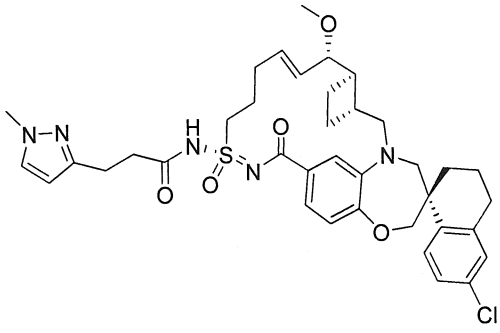
Bước 3: Ví dụ 49 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic và hợp chất trung gian 49-3. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,00 - 5,93 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 4H), 3,75 - 3,67 (m, 3H), 3,51 - 3,79 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 5H), 2,48 - 1,77 (m, 10H), 1,51 - 1,44 (m, 4H), 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,4; được tìm thấy: 748,0.

Ví dụ 50



Ví dụ 50 được tổng hợp bằng quy trình được mô tả trong ví dụ 49 (bước 2 và bước 3) sử dụng hợp chất trung gian 49-2 thay vì hợp chất trung gian 49-1. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,4; được tìm thấy: 748,0.

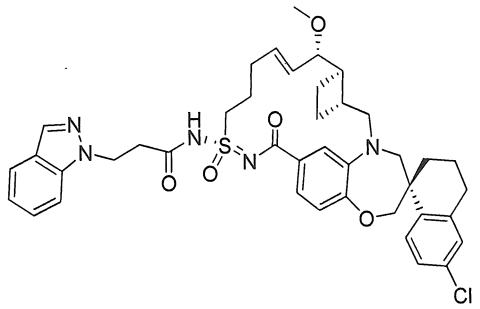
Ví dụ 51



Ví dụ 51 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3- (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,94 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,83 - 3,80 (m, 4H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz,

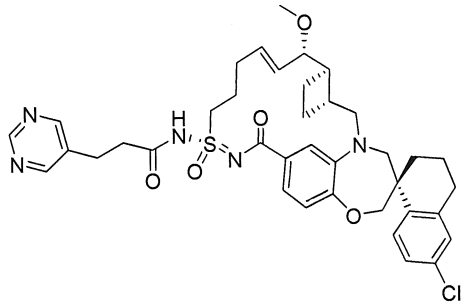
1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 3H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,53 - 1,78 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 720,0.

Ví dụ 52



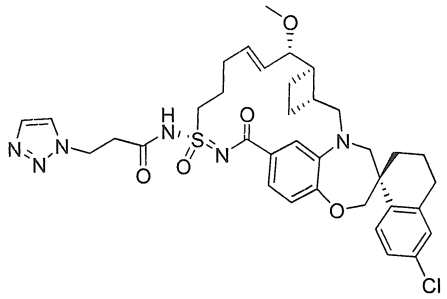
Ví dụ 52 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-indazol-1-yl-propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{46}ClN_5O_5S$: 756,4; được tìm thấy: 756,2.

Ví dụ 53



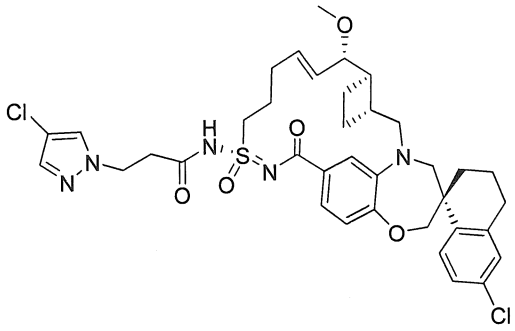
Ví dụ 53 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(pyrimidin-5-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,00 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 3H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 4H), 2,55 - 1,78 (m, 10H), 1,44 (t, J = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,3; được tìm thấy: 718,1.

Ví dụ 54



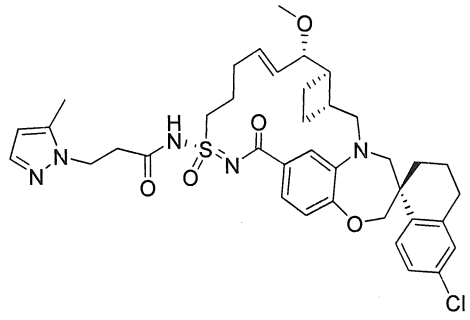
Ví dụ 54 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit natri 3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{43}ClN_6O_5S$: 707,3; được tìm thấy: 707,1.

Ví dụ 55



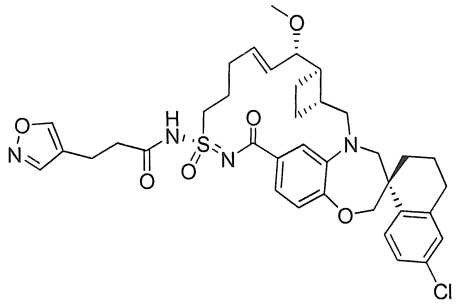
Ví dụ 55 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 - 5,79 (m, 2H), 4,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 33,8, 12,2 Hz, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,81 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 3H), 2,53 - 1,79 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{43}Cl_2N_5O_5S$: 740,7; được tìm thấy: 740,0.

Ví dụ 56



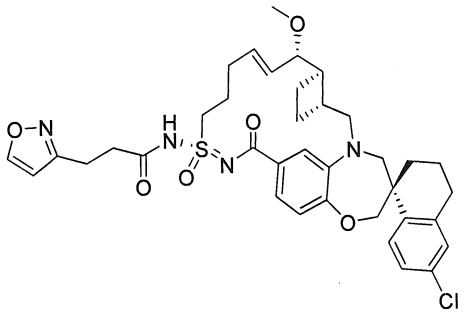
Ví dụ 56 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)propanoic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 720,1.

Ví dụ 57



Ví dụ 57 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-isoxazol-4-yl-propanoic thay vì 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 2H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 7H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 - 1,79 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{43}ClN_4O_6S$: 707,3; được tìm thấy: 707,1.

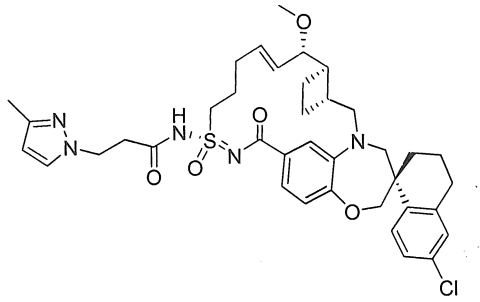
Ví dụ 58



Ví dụ 58 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1,2-oxazol-3-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,95 - 5,89 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16 - 3,04 (m, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 5H), 2,51

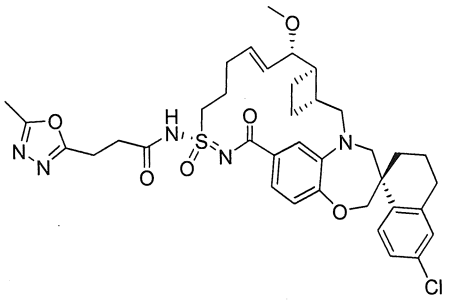
- 1,78 (m, 10H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{43}ClN_4O_6S$: 707,3; được tìm thấy: 707,0.

Ví dụ 59



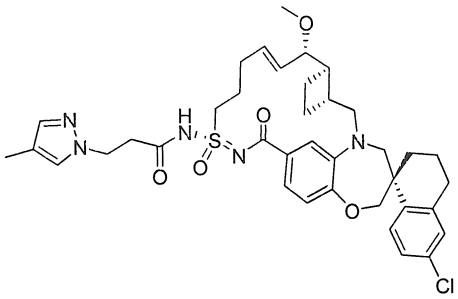
Ví dụ 59 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 2H), 4,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 34,2, 12,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,53 - 1,79 (m, 13H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 720,1.

Ví dụ 60



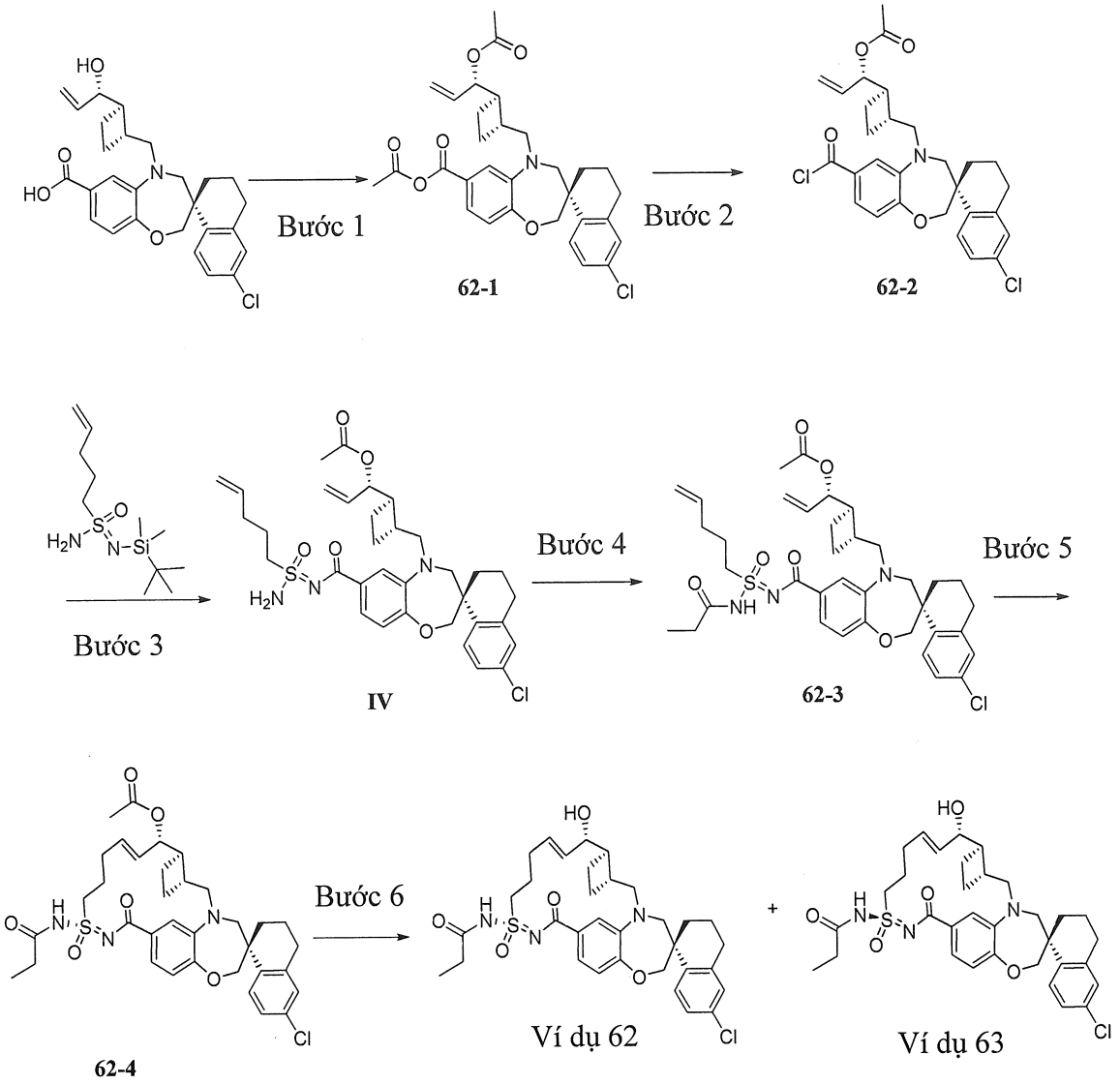
Ví dụ 60 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng liti 3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanoat thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,3; được tìm thấy: 722,1.

Ví dụ 61



Ví dụ 61 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng 3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl) axit propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93 - 5,80 (m, 2H), 4,40 (td, J = 6,4, 2,4 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 34,0, 12,4 Hz, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,81 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 5H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,52 - 1,78 (m, 13H), 1,45 (t, J = 12,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3; được tìm thấy: 720,1.

Ví dụ 62 và 63



Bước 1: Dung dịch đã khuấy của axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (2,0 g, 4,27 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung pyridin (1,0 g, 8,5 mmol) và axetic anhydrit (1,3 g, 8,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ tiếp theo làm bay hơi dung môi. Cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo ra anhydrit thô 62-1.

Bước 2: Dung dịch anhydrit được khuấy 62-1 (2,0 gr, 3,6 mmol) trong CH_2Cl_2 được làm mát về 0°C. Hỗn hợp $SOCl_2$ (2 mL) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy mạnh. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C và để nó ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn toàn hỗn hợp được làm bay hơi để loại bỏ $SOCl_2$ dư để tạo ra hợp chất trung gian clorua axit 62-2 mà được sử dụng ngay lập tức ở bước tiếp theo.

Bước 3: Dung dịch 62-2 (200 mg, 0,38 mmol) và pyridazin (30 mg, 0,38 mmol) trong axetonitril được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng được bổ sung hỗn hợp triệt quang của (S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit và (R)-N'-(*tert*-butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit (99 mg, 0,38 mmol). Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo axetonitril-nước 50%-90% trong 30 phút để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất trung gian IV.

Bước 4: Hỗn hợp của hợp chất trung gian sulfonimidamit IV (150 mg, 0,23 mmol), propionyl clorua (26 mg, 0,29 mmol), và trietylamin (0,29 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong CH_2Cl_2 trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, axetonitril-nước 50-90% trong 30 phút để thu được 62-3.

Bước 5: Hợp chất trung gian este 62-3 (25 mg, 0,036 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda-Grubbs (2,2 mg, 0,004 mmol) được bịt kín trong lò vi sóng và thổi argon và sau đó bổ sung 1,2-DCE. Lò vi sóng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo axetonitril-nước 50%-90% trong 30 min để thu được hợp chất trung gian vòng lớn 62-4 là hỗn hợp đồng phân không đối quang.

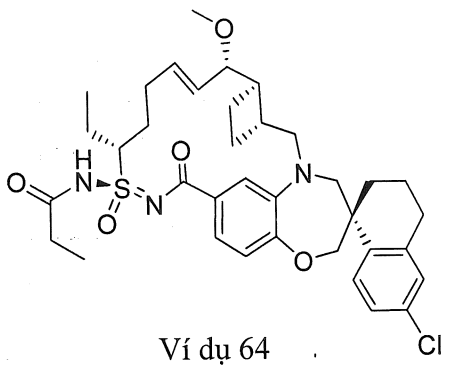
Bước 6: Hợp chất trung gian (62-4) được hòa tan trong metanol (3 mL) và nước (0,3 mL). K_2CO_3 (10,8 mg, 0,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch này và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 h. Hỗn hợp được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo axetonitrile-nước 50%-90% trong 30 phút để tạo raví dụ 62 (ít đoạn phân cực hơn) và ví dụ 63 (nhiều đoạn phân cực hơn).

Ví dụ 62: ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 15,8, 7,6 Hz, 1H), 5,80 (dt, J = 15,8, 5,2 Hz, 1H), 4,20 – 3,95 (m, 4H), 3,78 (t, J = 14,7 Hz, 3H), 3,53 – 3,40 (m, 3H), 3,34 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 2H), 2,88 – 2,67 (m, 3H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 3H), 2,24 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 2H), 2,12 – 1,63 (m, 4H), 1,40 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,17 (t, J =

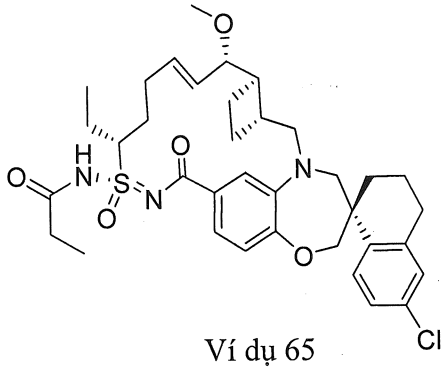
7,4 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{33}H_{40}ClN_3O_5S$: 626,2; được tìm thấy: 626,2.

Ví dụ 63: ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,91 – 5,71 (m, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 3H), 3,99 – 3,85 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (d, J = 19,0 Hz, 3H), 2,46 (tt, J = 7,4, 3,4 Hz, 3H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,23 (dt, J = 18,1, 7,3 Hz, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{33}H_{40}ClN_3O_5S$: 626,2; được tìm thấy: 626,2.

Ví dụ 64 và 65



Ví dụ 64



Ví dụ 65

Bước 1: Điều chế (R)-N-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonamit: Dung dịch đã khuấy của (R)-hept-6-en-3-sulfonamit (được điều chế theo quy trình trong Công bố đơn số WO17/147410, 1,5 g, 9,2 mmol) trong THF được bổ sung Et_3N (1,8 g, 18,3 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là tert-butylclo dimetylsilan (1,7 g, 11,5 mmol) in THF. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Kết tủa được lọc bỏ và rửa bằng ete. Dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha thường Hexan/EtOAc = 3:1 để thu được (R)-N-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-ene-3-sulfonamit.

Bước 2: Điều chế (3R)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonimidamit: Huyền phù đã khuấy của Ph_3PCl_2 (4,2 g, 12,6 mmol) trong CH_2Cl_2 trong môi trường nitơ, được bổ sung trietylamin (1,2 g, 12,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, tiếp theo làm mát đến 0°C và dung dịch (R)-N-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonamit (2,2 g, 7,9 mmol) trong CH_2Cl_2 được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí amoniac. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 24 giờ. Kết tủa được lọc bỏ, và rửa bằng CH_2Cl_2. Dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (Hexan:EtOAc = 7:3) để thu được (3R)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonimidamit. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,78 (ddt, J = 16,9, 10,5, 6,6 Hz, 1H), 5,13 – 4,85 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,75 (tt, J = 7,0, 4,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,10 (m, 2H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,79 – 1,54 (m, 2H), 1,03 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (d, J = 1,1 Hz, 6H).

Bước 3: Ví dụ 64 và ví dụ 65 được điều chế theo cách giống như ví dụ 3 và ví dụ 4 sử dụng (3R)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonimidamit thay vì N'-(tert-butyldimetylsilyl)pent-4-en-1-sulfonimidamit.

Ví dụ 64 (nhiều đoạn phân cực hơn): ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 4,18 - 3,95 (m, 3H), 3,85 - 3,63 (m, 3H), 3,35 - 3,21 (m, 4H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,44 (t, J = 7,9 Hz, 7H), 2,18 - 1,57 (m, 10H), 1,25 (s, 1H), 1,13 (dt, J = 28,4, 7,2 Hz, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,2; được tìm thấy: 668,3.

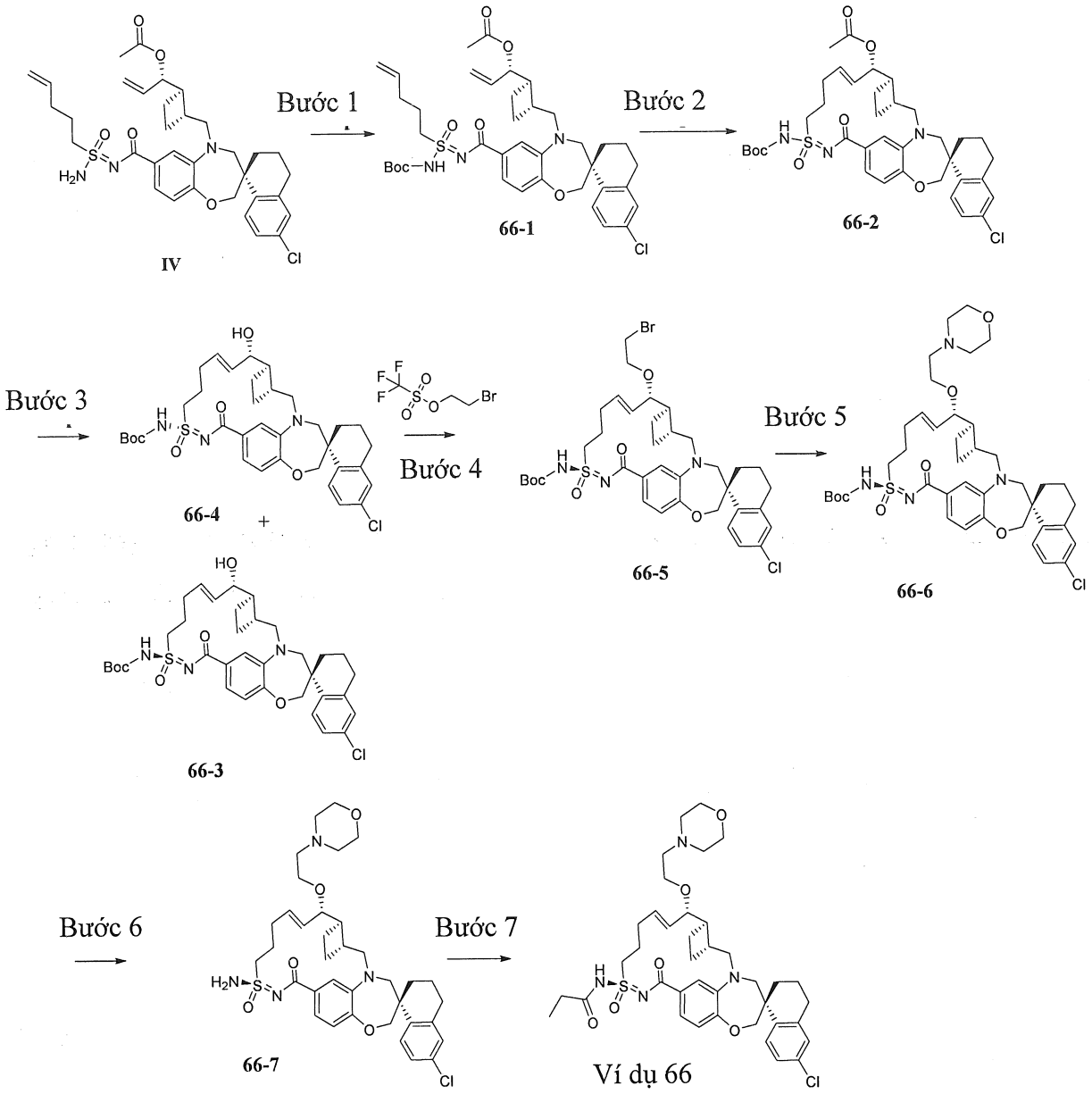
Ví dụ 65 (ít đoạn phân cực hơn): ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,29 - 3,99 (m, 3H), 3,87 - 3,59 (m, 3H), 3,25 (s, 4H), 3,00 (s, 1H), 2,76 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,43 (dd, J = 19,8, 12,5 Hz, 6H), 2,24 - 1,54 (m, 11H), 1,41 (s, 1H), 1,28 - 1,05 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{46}ClN_3O_5S$: 668,2; được tìm thấy: 668,3.

Ví dụ 66

Bước 1: Điều chế 66-1: Hỗn hợp chất trung gian IV (900 mg, 1,4 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (429 mg, 1,9 mmol), DMAP (17 mg, 0,14 mmol) và trietylamin (0,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong CH_2Cl_2 trong một giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Hex:EtOAc 1:1) để tạo ra hợp chất trung gian 66-1.

Bước 2: Bình đáy tròn được bổ sung 66-1 (880 mg, 1,26 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda-Grubbs (78 mg, 0,13 mmol). Bình được bịt kín và được thổi argon và sau đó 1,2-DCE được bổ sung. Bình được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Sau khi

phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất trung gian 66-2.



Bước 3: Hợp chất trung gian 66-2 (600 mg, 0,84 mmol) được hòa tan trong metanol (6 mL) và nước (0,6 mL). K_2CO_3 (406 mg, 2,94 mmol) được bổ sung vào dung dịch này và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril-nước 50%-90% trong 30 phút) để tạo ra đồng phân không đối quang 66-3 (nhiều đoạn phân cực hơn) và 66-4 (ít đoạn phân cực hơn).

Bước 4: Hợp chất trung gian 66-3 (15 mg, 0,024 mmol) được hòa tan DMF và NaH (4 mg, 0,072 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, khuấy trong 10 phút và sau đó 2-bromoetyl triflometansulfonat (12 mg, 0,048 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản

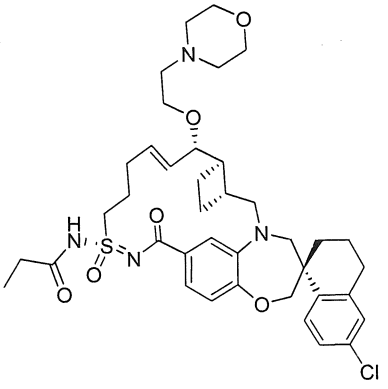
ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ và hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo ra hợp chất trung gian brom 66-5 được sử dụng thêm mà không cần tinh chế.

Bước 5: Hợp chất trung gian Brom 66-5 (15 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong morpholin và khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 66-6 được sử dụng thêm mà không cần tinh chế.

Bước 6: Hợp chất trung gian morpholin 66-6 (9 mg, 0,011 mmol) được xử lý bằng hỗn hợp của CH_2Cl_2 (2 mL) và TFA (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước bão hòa của natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo axetonitril-nước 50%-90% trong 30 phút để tạo ra hợp chất trung gian 66-7.

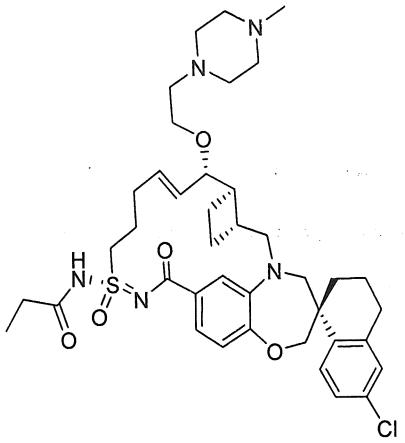
Bước 7: Hợp chất trung gian 66-7 (5 mg, 0,007 mmol), propionyl clorua (1 mg, 0,007 mmol), và trietylamin (0,021 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong CH_2Cl_2 trong một giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn hợp chất được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, axetonitril-nước 50-90% trong 30 phút để tạo ra ví dụ 66. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 15,9, 7,8 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,75 (m, 7H), 3,66 (t, J = 13,1 Hz, 5H), 3,51 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,14 - 2,92 (m, 3H), 2,76 (d, J = 14,8 Hz, 3H), 2,53 - 2,39 (m, 3H), 2,32 - 1,64 (m, 10H), 1,41 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,3; được tìm thấy: 739,5.

Ví dụ 67



Ví dụ 67 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 66 sử dụng hợp chất trung gian 66-4 (ít đoạn phân cực hơn). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,11 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,75 (m, 6H), 3,61 (dd, J = 37,3, 15,1 Hz, 6H), 3,49 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 3H), 2,49 (s, 4H), 2,28 - 1,62 (m, 9H), 1,37 (s, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,3; được tìm thấy: 739,5.

Ví dụ 68

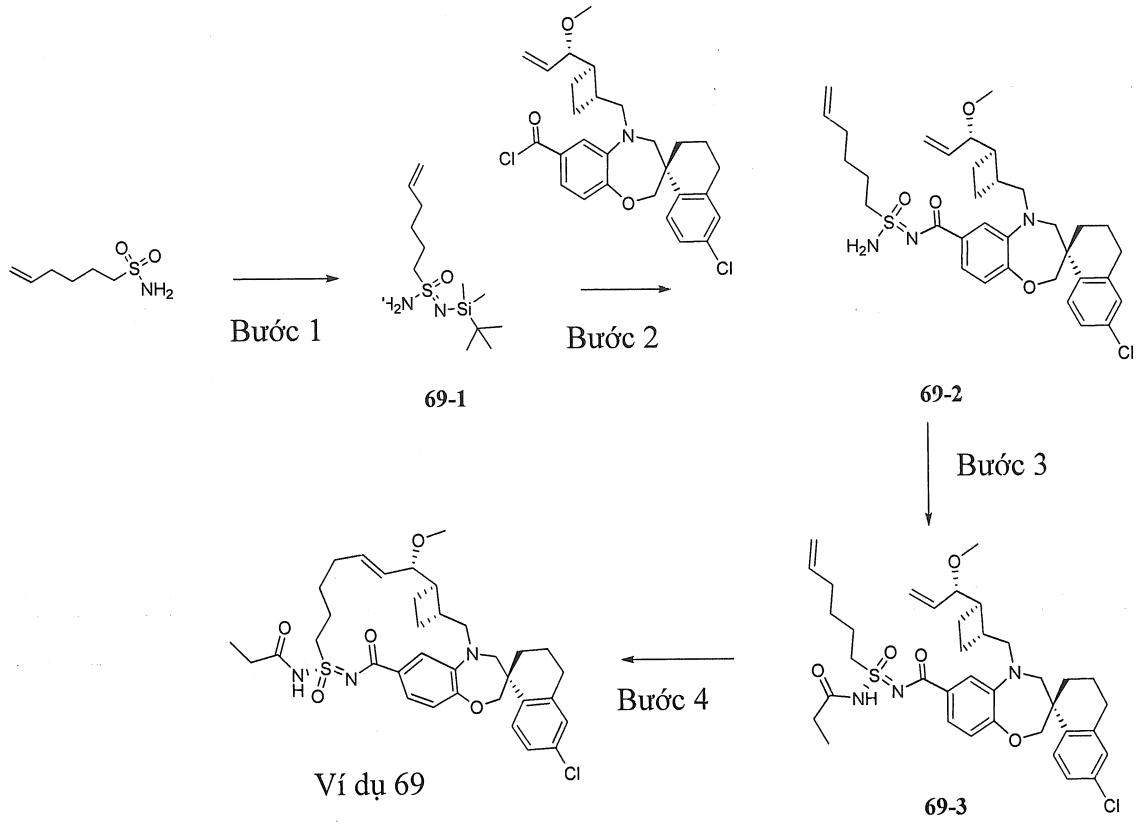


Ví dụ 68 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 67 sử dụng hợp chất trung gian 67-4 (ít đoạn phân cực hơn) và 1-metylpiperazin thay vì morpholin. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 4H), 3,85 - 3,49 (m, 8H), 3,36 (t, J = 14,1 Hz, 4H), 3,16 - 3,00 (m, 3H), 2,87 (d, J = 10,7 Hz, 4H), 2,82 - 2,60 (m, 4H), 2,09 (td, J = 15,4, 14,9, 8,0 Hz, 6H), 1,98 - 1,59 (m, 6H), 1,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 1,42 - 1,20 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{54}ClN_5O_5S$: 752,3; được tìm thấy: 752,4.

Ví dụ 69

Bước 1: N'-(tert-butyldimetylsilyl)hex-5-en-1-sulfonimidamit được điều chế theo cách giống như ví dụ 1 (bước 4 và bước 5) sử dụng hex-5-en-1-sulfonamit thay vì (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit.^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,87 – 5,63 (m, 1H), 5,07 – 4,84 (m, 2H), 4,71 – 4,01 (m, 2H), 3,04 (dddd, *J* = 13,4, 10,0, 8,5, 5,0

Hz, 2H), 2,13 – 2,01 (m, 2H), 1,92 – 1,71 (m, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 9H), 0,11 – 0,2 (m, 6H).

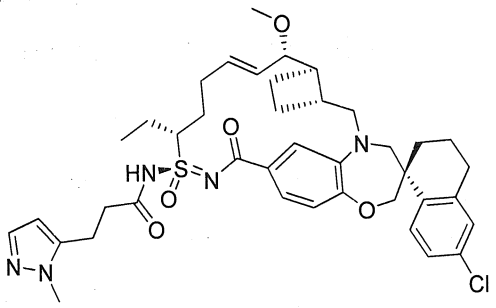


Bước 2: Điều chế hợp chất trung gian 69-2: Hỗn hợp của (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua (từ ví dụ 1 bước 3, 200 mg, 0,40 mmol) và pyridazin (32 mg, 0,40 mmol) trong axetonitril được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng được bổ sung N'-(tert-butyldimetylsilyl)hex-5-en-1-sulfonimidamit 70-1, (121 mg, 0,44 mmol). Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha thường Hex:AtOAc 1:1 để thu được 69-2 như hỗn hợp đồng phân không đối quang.

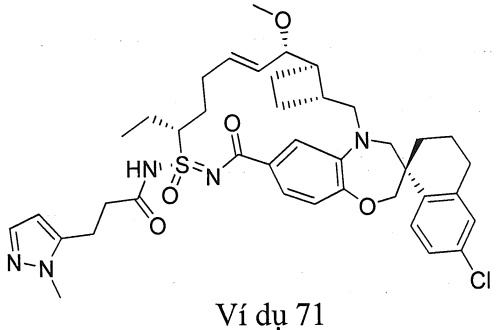
Bước 3: Điều chế hợp chất trung gian 69-3: Hỗn hợp đồng phân không đối quang 69-2 (160 mg, 0,25 mmol), propionyl clorua (28 mg, 0,30 mmol), và trietylamin (0,56 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong CH_2Cl_2 trong một giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, axetonitril-nước 50-90% trong 30 phút để thu được 69-3 như hỗn hợp đồng phân không đối quang.

Bước 4: Điều chế ví dụ 69: Trong lò vi sóng hợp chất trung gian 69-3 (25 mg, 0,037 mmol) và Hoveyda-Grubbs II (2,2 mg, 0,004 mmol) được bổ sung. Lọ được bịt kín và được thổi argon và sau đó 1,2-DCE được bổ sung. Lò vi sóng được gia nhiệt đến 60°C trong một giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo axetonitril-nước 50-90% trong 30 phút thu được ví dụ 69 (ít đoạn phân cực hơn). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,67 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,05 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 18,1, 8,1 Hz, 1H), 5,63 - 5,30 (m, 2H), 4,25 - 4,01 (m, 2H), 3,86 - 3,56 (m, 4H), 3,49 - 3,27 (m, 5H), 3,22 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 4H), 2,15 - 1,74 (m, 10H), 1,63 (dt, J = 18,7, 9,4 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{44}ClN_3O_5S$: 654,4; được tìm thấy: 654,2.

Ví dụ 70 và 71



Ví dụ 70



Ví dụ 71

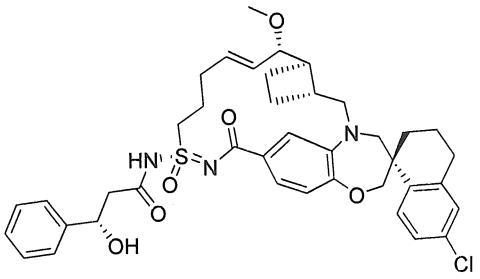
Ví dụ 71 và 72 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 3 và 4 sử dụng (3R)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonimidamit (ví dụ 64 và 65 bước 1) và axit 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic.

Ví dụ 70: ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,94 - 5,80 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 4H), 3,25 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 3,05 - 2,89 (m, 6H), 2,87 - 2,72 (m, 4H), 2,48 - 2,19 (m, 4H), 2,16 - 1,57 (m, 11H), 1,49 - 1,30 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,2; được tìm thấy: 748,3.

Ví dụ 71: ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz,

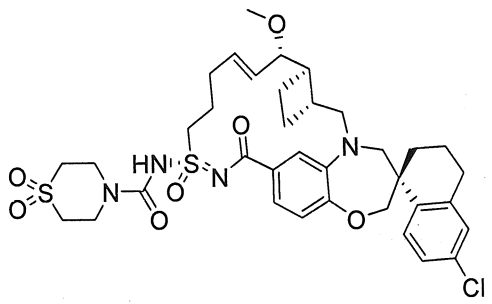
1H), 6,91 (dd, J = 11,6, 8,3 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,72 (td, J = 10,8, 5,0 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 9,0, 8,0 Hz, 3H), 3,98 - 3,55 (m, 5H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,14 (m, 4H), 3,11 - 2,63 (m, 9H), 2,46 - 2,14 (m, 5H), 2,12 - 1,52 (m, 10H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,14 (q, J = 5,1, 2,9 Hz, 1H), 1,03 - 0,82 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{50}ClN_5O_5S$: 748,2; được tìm thấy: 748,3.

Ví dụ 72



Ví dụ 72 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit (S)-3-hydroxy-3-phenylpropanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 6H), 7,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,88 – 5,66 (m, 2H), 5,25 (dd, J = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 12,0 Hz, 3H), 3,71 (dd, J = 27,2, 14,6 Hz, 3H), 3,56 (dd, J = 7,5, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,03 (dd, J = 15,6, 10,2 Hz, 2H), 2,87 – 2,64 (m, 4H), 2,47 – 2,06 (m, 5H), 2,06 – 1,66 (m, 5H), 1,29 (d, J = 30,9 Hz, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{46}ClN_3O_6S$: 732,2; được tìm thấy: 732,0.

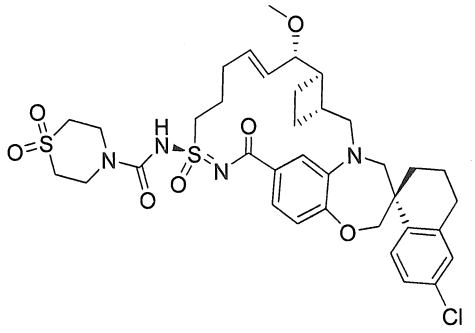
Ví dụ 73



Dung dịch ví dụ 5 (12 mg, 0,021 mmol) và diisopropyletylamin (0,041 mmol) trong 3 mL diclometan được bổ sung từng giọt dung dịch thiomorpholin-4-cacbonyl clorua 1,1-dioxit (8 mg, 0,041 mmol) trong 1 mL diclometan và hỗn hợp được phép khuấy tại điểm hồi lưu trong 16 giờ. LC/MS thể hiện phản ứng hoàn toàn. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong 3 mL metanol và được tinh chế sử dụng HPLC để thu được ví dụ 73. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-

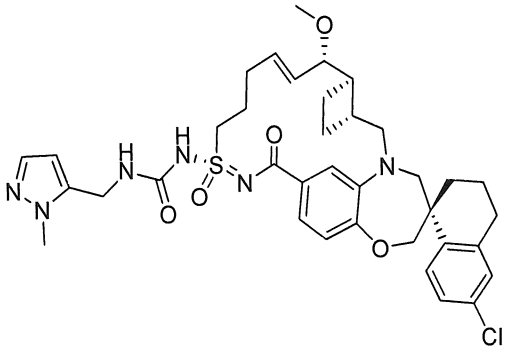
d) δ 7,77 - 7,62 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,81 (m, 2H), 5,93 - 5,74 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 15,5, 8,4 Hz, 1H), 4,28 - 3,85 (m, 7H), 3,79 - 3,49 (m, 4H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 2,99 (d, J = 34,6 Hz, 4H), 2,85 - 2,61 (m, 2H), 2,55 - 2,20 (m, 4H), 2,20 - 1,58 (m, 9H), 1,42 (t, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{45}ClN_4O_7S_2$: 745,25; được tìm thấy:745,96.

Ví dụ 74



Ví dụ 74 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 73 sử dụng ví dụ 6. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{45}ClN_4O_7S_2$: 745,25; được tìm thấy: 745,96.

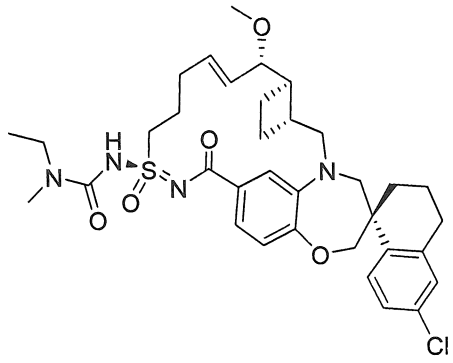
Ví dụ 75



Dung dịch ví dụ 5 (12 mg, 0,021 mmol), diphenylcacbonat (5 mg, 0,023 mmol)) và DMAP (15 mg, 0,123 mmol) trong 3 mL axetonitril được cho phép khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. (1-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanamin (6,8 mg, 0,062 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LC/MS thể hiện phản ứng hoàn toàn. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong 3 mL metanol và được tinh chế sử dụng HPLC để thu được ví dụ 75. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,00 - 5,68 (m, 2H), 5,38 - 5,16 (m, 2H), 4,21 - 3,90 (m, 2H), 3,82 - 3,47 (m, 3H), 3,46 - 3,18 (m, 11H), 3,10

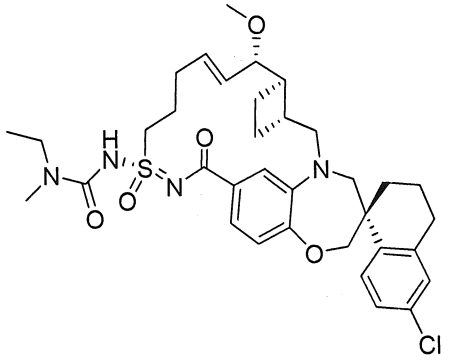
(dd, J = 15,0, 10,7 Hz, 1H), 2,93 - 2,60 (m, 3H), 2,58 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,64 (m, 6H), 1,52 - 1,17 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,29; được tìm thấy:721,91.

Ví dụ 76



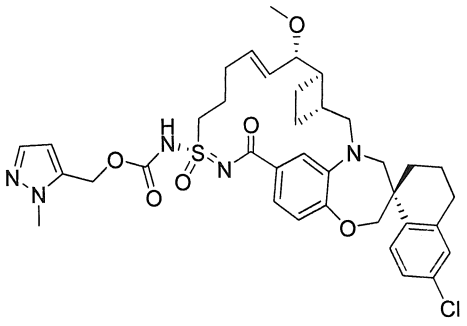
Ví dụ 76 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 6 và *N*-metyletanamin. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,28; được tìm thấy: 669,88.

Ví dụ 77



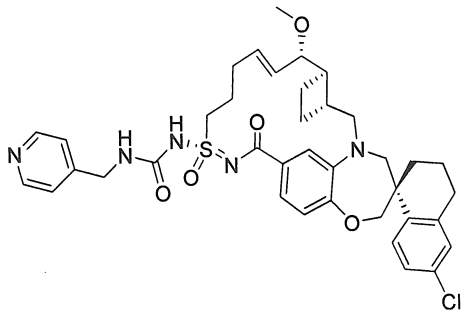
Ví dụ 77 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 77 sử dụng *N*-metyletanamin. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{35}H_{45}ClN_4O_5S$: 669,28; được tìm thấy: 669,88.

Ví dụ 78



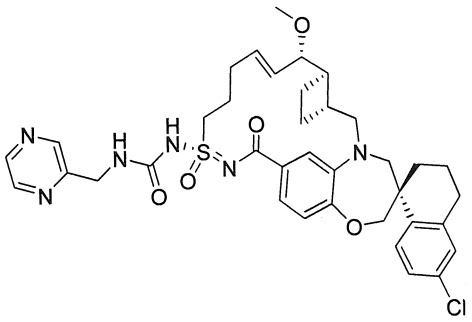
Ví dụ 78 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 76 sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,27; được tìm thấy: 723,24.

Ví dụ 79



Ví dụ 79 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 76 sử dụng pyridin-4-ylmetanamin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,16 (m, 2H), 7,18 - 6,98 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,89 (dt, J = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 - 3,46 (m, 6H), 3,39 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,10 (dd, J = 15,1, 10,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,58 (m, 3H), 2,35 (d, J = 58,3 Hz, 3H), 2,19 - 1,68 (m, 6H), 1,54 - 1,17 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_5S$: 718,28; được tìm thấy:719,76.

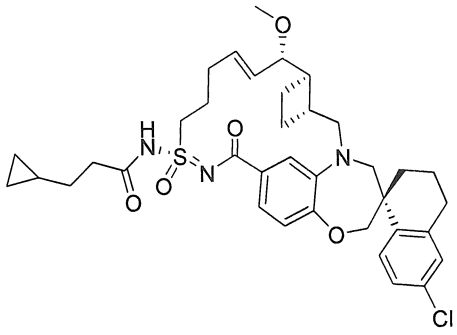
Ví dụ 80



Ví dụ 80 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 76 sử dụng pyrazin-2-ylmetanamin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 - 8,41 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 2H), 7,23 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 5,89 (dt, J = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 - 3,46 (m, 6H), 3,39 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,10 (dd, J = 15,1, 10,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,58 (m, 3H), 2,35 (d, J = 58,3 Hz, 3H), 2,19 - 1,68 (m, 6H), 1,54 - 1,17

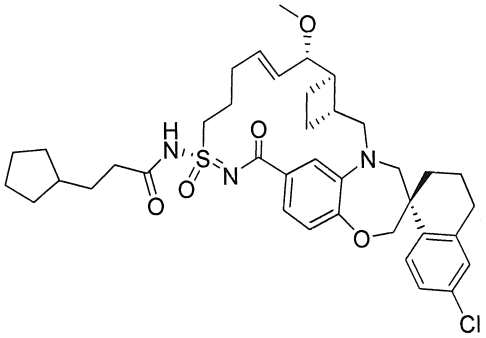
(m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 719,27; được tìm thấy: 719,71.

Ví dụ 81



Ví dụ 81 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-xyclopropylpropanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,93 - 5,76 (m, 2H), 4,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 15,3, 10,8 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,77 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,53 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,28 (s, 2H), 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 0,80 - 0,68 (m, 1H), 0,48 - 0,39 (m, 2H), 0,08 (t, J = 4,7 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{46}ClN_3O_5S$: 680,29; được tìm thấy: 680,98.

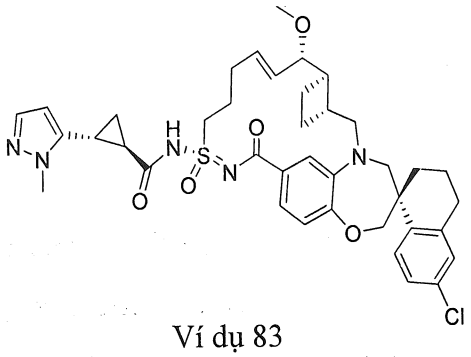
Ví dụ 82



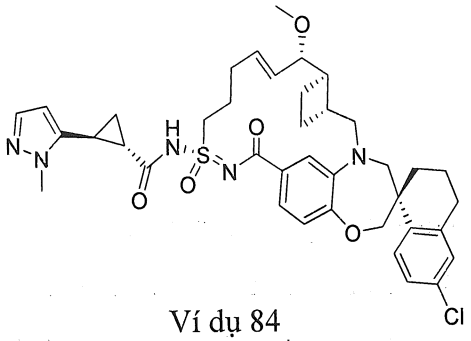
Ví dụ 82 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-xyclopentylpropanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_3O_5S$: 709,32; được tìm thấy: 709,36.

Ví dụ 83 và 84

Bước 1: Điều chế trans-(±)-etyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-carboxylat: Natri hydrua (0,22 g, 9,1 mmol) và trimetyl sulfoxonium iođua (1,4 g, 18,1 mmol) được khuấy trong một giờ trong 7 mL DMSO ở nhiệt độ phòng. Etyl (E)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)acrylat (0,65 g, 3,6 mmol) được hòa tan trong 5 mL DMSO/THF (1:1) và được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (3 h, LC/MS) HCl 1N được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.



Ví dụ 83



Ví dụ 84

Bước 2: Điều chế trans axit (±)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-carboxylic: Dung dịch trans-(±)-etyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-carboxylat (0,4 g, 2,4 mmol) trong 10 mL metanol được bổ sung 2 mL NaOH 1 N và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và dung dịch nước được axit hóa đến độ pH 4 sử dụng HCl cô đặc. Kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong không khí để tạo ra axit được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

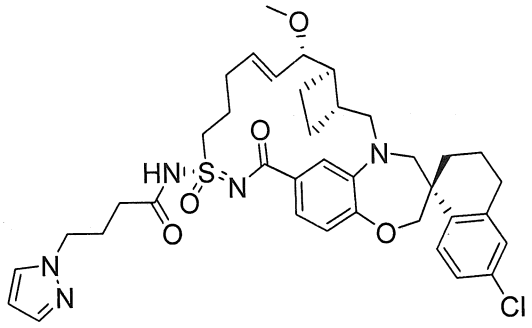
Bước 3: Điều chế ví dụ 83 và ví dụ 84: Hai đồng phân không đối quang, ví dụ 83 và ví dụ 84 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit trans (±)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-carboxylic và ví dụ 5. Hai đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (Chiralpak AD-H, 5 µM, 21 x 250 mm, 50% MeOH, lưu lượng 65 mL/phút, 100 bar).

Ví dụ 83 (ít đoạn phân cực hơn): ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,24 (m, 3H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,85 (qd, J = 15,8, 9,5 Hz, 2H), 4,19 - 3,82 (m, 5H), 3,84 - 3,36 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,67 (m, 3H), 2,46 (dt, J = 10,6, 5,6 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,15 - 1,94 (m, 4H), 1,85 - 1,54 (m, 3H), 1,50 - 1,14 (m,

4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,29; được tìm thấy:732,00.

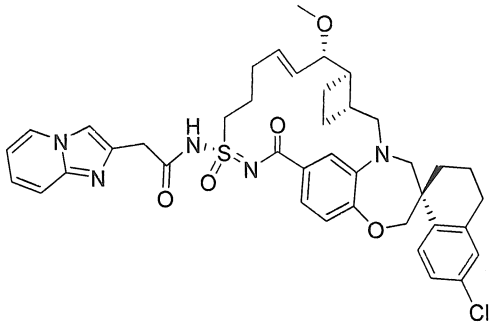
Ví dụ 84 (nhiều đoạn phân cực hơn): ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 15,5, 6,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 21,8, 11,8 Hz, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 5H), 3,74 - 3,66 (m, 3H), 3,50 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,56 - 1,70 (m, 10H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,18 - 1,36 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,29; được tìm thấy: 732,06.

Ví dụ 85



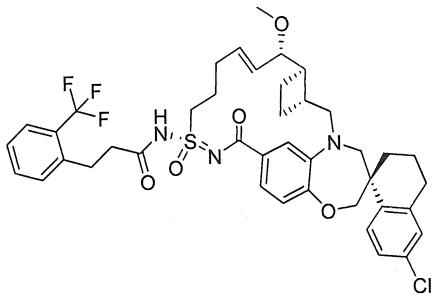
Ví dụ 85 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 4-(1H-pyrazol-1-yl)butanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,97 - 5,74 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,12 - 3,88 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 26,9, 14,7 Hz, 2H), 3,66 - 3,47 (m, 2H), 3,38 (d, J = 32,3 Hz, 4H), 3,10 (dd, J = 15,0, 10,9 Hz, 1H), 2,93 - 2,60 (m, 3H), 2,61 - 2,30 (m, 4H), 2,31 - 1,71 (m, 12H), 1,41 (t, J = 13,2 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,29; được tìm thấy:720,97.

Ví dụ 86



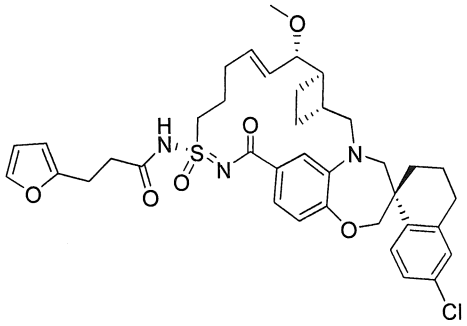
Ví dụ 86 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{44}ClN_5O_5S$: 742,28; được tìm thấy: 742,10.

Ví dụ 87



Ví dụ 87 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 5 và axit 3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{45}ClF_3N_3O_5S$: 784,2793; được tìm thấy: 784,392.

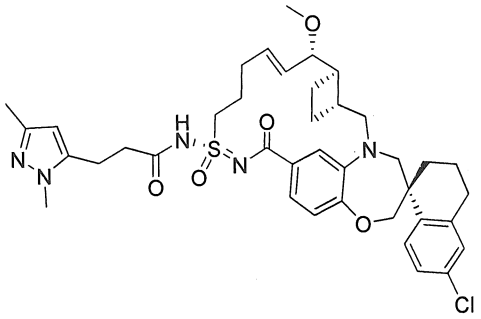
Ví dụ 88



Ví dụ 88 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(furan-2-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,85 (dt, J = 15,5, 5,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 15,8, 7,9 Hz, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 7,8, 3,4 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,08 – 2,94 (m, 4H), 2,82 – 2,64 (m, 6H), 2,30 (td, J = 14,7,

13,8, 6,2 Hz, 4H), 2,06 – 1,64 (m, 12H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_3O_6S$: 706,2712; được tìm thấy: 706,305.

Ví dụ 89



Điều chế axit 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic:

Bước 1: Natri hydrua (70 mg, 3 mmol) được hòa tan trong THF (6 mL) và sau đó được làm mát tới 0°C sau đó etyl 2-(dimetoxyphosphoryl)axetat (650 mg, 3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và khuấy trong 20 phút. Sau đó 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-carbaldehyt (300 mg. 2,417 mmol) được bổ sung vào phản ứng và được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn toàn bằng TLC hàm lượng được pha loãng bằng etyl axetat và amoni clorua trong nước và sau đó lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Sau đó hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel trong 2/1 hexan etyl axetat để thu được etyl (E)-3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)acrylat (405 mg) LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 195,113; được tìm thấy: 195,132.

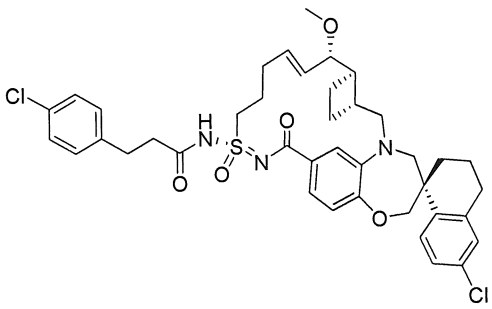
Bước 2: Etyl (E)-3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)acrylat (405 mg, 2 mmol) được nạp vào bình phản ứng trong etanol (7 mL). Sau đó paladi trên cacbon được bổ sung và phản ứng được khuấy và hỗn hợp được làm sạch và hút chân không bằng nitơ. Sau đó khí hydro từ bóng bay được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 3 giờ. LCMS biểu thị sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm hydro hóa. Sau đó hàm lượng được lọc qua phễu thủy tinh xốp và pha loãng bằng etyl axetat. Thủy tinh paladi được làm ướt bằng nước. Hàm lượng được cô đặc và sản phẩm được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm để thu được etyl 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoat. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{10}H_{17}N_2O_2$: 197,129; được tìm thấy: 197,090.

Bước 3: Etyl 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoat (404 mg, 2 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL), etanol (1 mL) và nước (1 mL) tiếp theo là natri hydroxit (412

mg, 10 mmol). Phản ứng sau đó được khuấy trong 1 giờ. LCMS biểu thị sự chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và sau đó axit hóa đến độ pH ~4 bằng HCl 1N. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô đặc để thu được axit 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_8H_{13}N_2O_2$: 169,0972; được tìm thấy: 169,082.

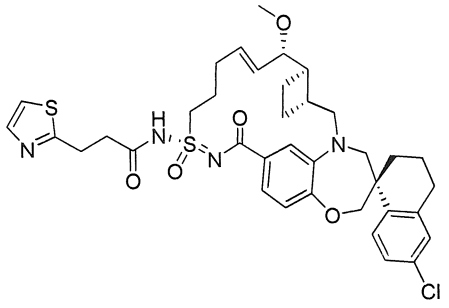
Điều chế ví dụ 89: Ví dụ 89 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,84 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (d, J = 17,1 Hz, 4H), 1,89 – 1,73 (m, 3H), 1,36 – 1,20 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3137; được tìm thấy: 734,400.

Ví dụ 90



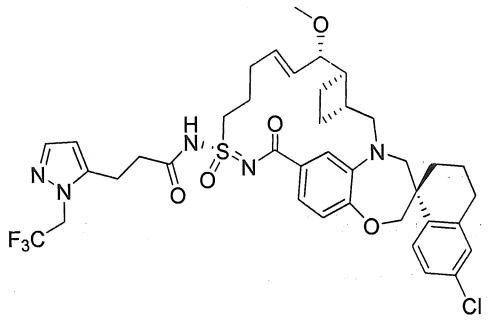
Ví dụ 90 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(4-clophenyl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{45}Cl_2N_3O_5S$: 750,253; được tìm thấy: 750,976.

Ví dụ 91



Ví dụ 91 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(thiazol-2-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,91 – 5,62 (m, 2H), 4,09 – 3,96 (m, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,11 – 2,95 (m, 3H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,45 – 2,23 (m, 4H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,94 (q, J = 9,6 Hz, 4H), 1,88 – 1,64 (m, 4H), 1,27 (d, J = 9,8 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{37}H_{43}ClN_4O_5S_2$: 723,2436; được tìm thấy: 723,971.

Ví dụ 92



Điều chế axit 3-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)propanoic:

Bước 1: (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (750 mg, 4,16 mmol) được nạp vào bình đáy tròn và sau đó được hòa tan trong DCM (10 mL). Sau đó Dess Martin Periodinan (2,2 g, 5 mmol) được bổ sung. Phản ứng được cho phép khuấy trong 45 phút. Sau đó LCMS chỉ thị rằng phản ứng đã xảy ra hoàn toàn hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat và sau đó lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ và được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel trong 1/1 hexan etyl axetat để thu được 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-carbaldehyt. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_6H_5F_3N_2O$: 179,043; được tìm thấy: 179,016.

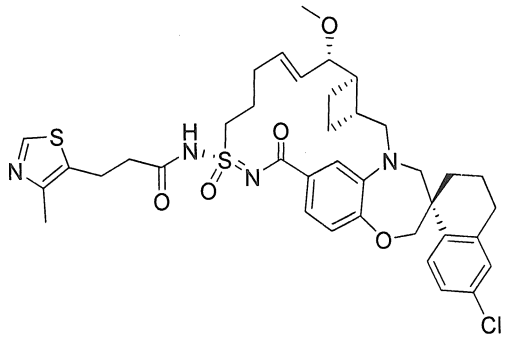
Bước 2-4: axit 3-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)propanoic được tổng hợp theo cách giống như axit 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic trong ví dụ 90 (Bước 1-3).

Điều chế ví dụ 92:

Ví dụ 92 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m,

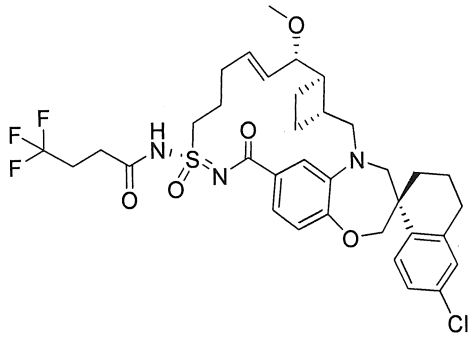
2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,91 (q, J = 8,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72 – 3,58 (m, 3H), 3,58 – 3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,09 – 2,91 (m, 4H), 2,88 – 2,66 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,33 – 2,21 (m, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 4H), 1,89 – 1,74 (m, 4H), 1,33 – 1,21 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{45}ClN_5O_5S_2$: 788 .2855; được tìm thấy: 788,261.

Ví dụ 93



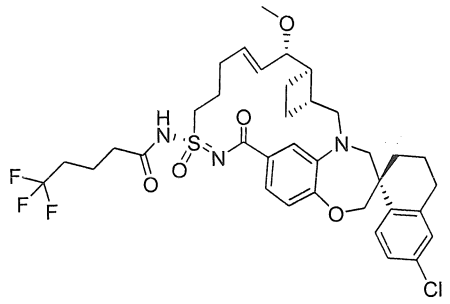
Ví dụ 93 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(4-metylthiazol-5-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,2593; được tìm thấy: 737,220.

Ví dụ 94



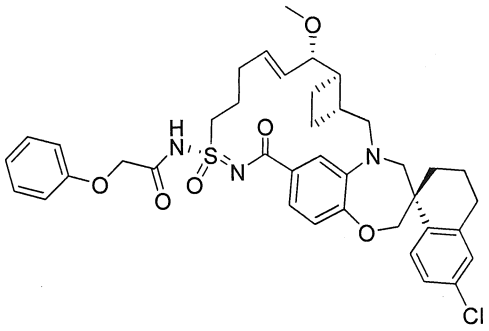
Ví dụ 94 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 4,4,4-trifluorobutanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,91 – 5,64 (m, 2H), 4,01 (q, J = 12,0 Hz, 3H), 3,73 (dd, J = 31,3, 14,6 Hz, 3H), 3,59 (dd, J = 8,1, 3,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,2, 10,7 Hz, 1H), 2,80 – 2,63 (m, 4H), 2,59 – 2,46 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 3H), 2,08 – 1,90 (m, 5H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 0,98 – 0,77 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{35}H_{41}ClF_3N_3O_5S$: 708,248; được tìm thấy: 708,865.

Ví dụ 95



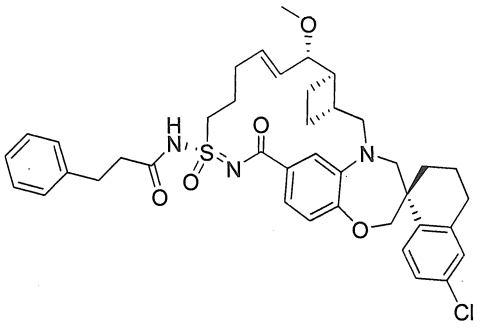
Ví dụ 95 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 5,5,5-triflopentanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 2H), 5,89 – 5,66 (m, 2H), 3,99 (q, J = 11,8 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 29,4, 14,8 Hz, 3H), 3,57 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,1, 10,9 Hz, 1H), 2,80 – 2,67 (m, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,46 – 2,14 (m, 7H), 1,97 (dq, J = 14,9, 7,4 Hz, 6H), 1,86 – 1,67 (m, 4H), 1,33 (t, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{36}H_{43}ClF_3N_3O_5S$: 722,264; được tìm thấy: 722,274.

Ví dụ 96



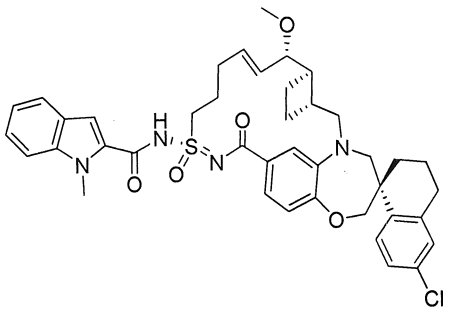
Ví dụ 96 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-phenoxyaxetic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,27 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 4H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 5,95 – 5,65 (m, 2H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,75 (q, J = 14,1, 13,1 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,84 – 2,61 (m, 3H), 2,46 – 2,23 (m, 3H), 2,08 – 1,56 (m, 8H), 1,44 – 1,29 (m, 3H), 0,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{44}ClN_3O_6S$: 718,271; được tìm thấy: 718,109.

Ví dụ 97



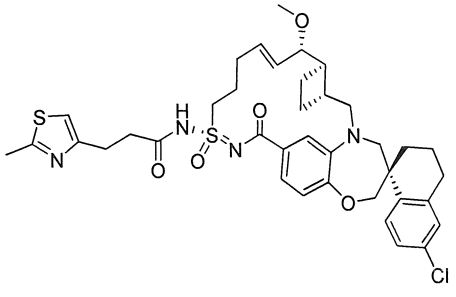
Ví dụ 97 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-phenylpropanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,67 (dd, J = 14,8, 8,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,25 – 7,16 (m, 4H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,95 – 5,56 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,88 (q, J = 14,4, 11,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 25,2, 14,8 Hz, 3H), 3,59 (dd, J = 7,9, 3,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,08 – 2,91 (m, 3H), 2,86 – 2,51 (m, 5H), 2,48 – 2,23 (m, 2H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,04 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,98 – 1,63 (m, 6H), 1,41 – 1,23 (m, 2H), 0,86 (t, J = 10,0 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{40}H_{46}ClN_3O_5S$: 716,292; được tìm thấy: 716,069.

Ví dụ 98



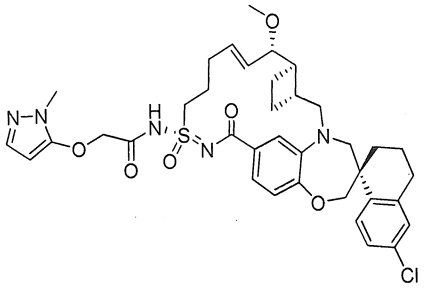
Ví dụ 98 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-metyl-1H-indol-2-carboxylic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{41}H_{45}ClN_4O_5S$: 741,287; được tìm thấy: 741,886.

Ví dụ 99



Ví dụ 99 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(2-metylthiazol-4-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 25,3, 8,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,97 – 5,63 (m, 2H), 4,09 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,28 (d, J = 31,5 Hz, 4H), 2,07 – 1,60 (m, 8H), 1,43 – 1,12 (m, 6H), 0,94 – 0,72 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,295; được tìm thấy: 737,040.

Ví dụ 100



Điều chế axit 2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)axetic:

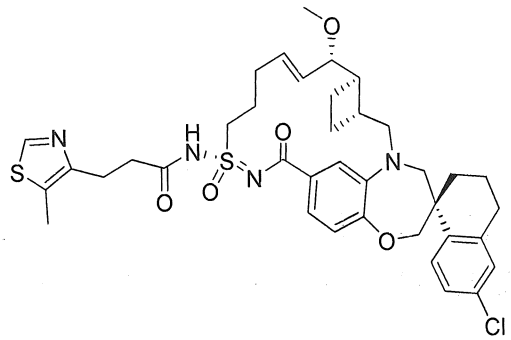
Bước 1: 1-Metyl-1H-pyrazol-5-ol (250 mg, 3 mmol) được nạp vào bình đáy tròn và tiếp theo là kali cacbonat (387 mg, 3 mmol) vào. Sau đó thêm THF (5 mL). Etyl bromaxetat (547 mg, 3 mmol) được bổ sung sau đó phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. TLC chỉ ra sự hấp thụ của 1-metyl-1H-pyrazol-5-ol. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và sau đó lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ được lọc và cô đặc để thu được etyl 2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)axetat.

Bước 2: Etyl 2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)axetat (0,265 mg, 1,44 mmol) sau đó được pha loãng trong THF (2 mL) nước (1 mL) và etanol (1 mL) sau đó natri hydroxit (115 mg, 2,88 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng *sec*-butanol và HCl 1N tới pH~4 và lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ được lọc và cô đặc thu được axit 2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)axetic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_6H_8N_2O_3$: 157,061; được tìm thấy: 157,088.

Điều chế ví dụ 100: Ví dụ 100 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz,

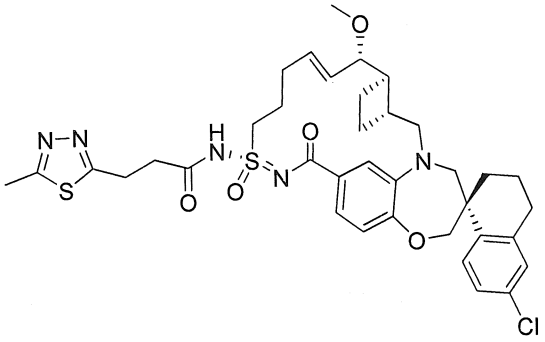
1H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,96 – 5,78 (m, 2H), 4,13 – 3,92 (m, 4H), 3,79 (dd, J = 23,4, 14,6 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 13,4, 7,6 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 7,7, 3,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,84 – 1,70 (m, 3H), 1,57 – 1,39 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,277; được tìm thấy: 722,907.

Ví dụ 101



Ví dụ 101 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(5-metylthiazol-4-yl)propanoic thay vì axit 3-metoxypropionic. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{38}H_{45}ClN_4O_5S_2$: 737,2953; được tìm thấy: 737,894.

Ví dụ 102

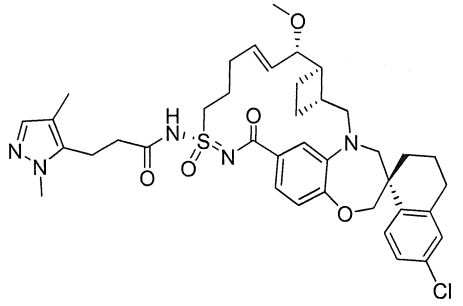


Ví dụ 102 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanoic (được chuẩn bị theo cách giống như axit 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic như ví dụ 89 từ 5-metyl-1,3,4-thiadiazole-2-carbaldehyt). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,91 – 5,64 (m, 2H), 4,01 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 3H), 3,59 (dd, J = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 3,50 – 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 16,7, 9,6 Hz,

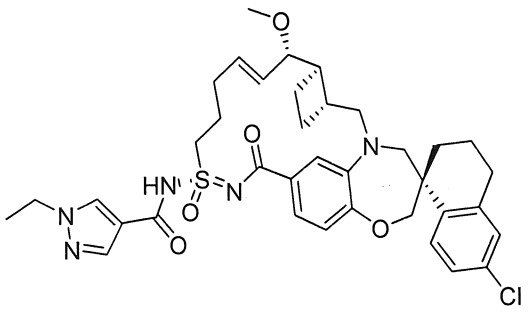
3H), 2,78 (s, 3H), 2,76 – 2,62 (m, 3H), 2,47 – 2,22 (m, 4H), 2,09 – 1,91 (m, 4H), 1,81 (p, J = 9,9 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 1,43 – 1,14 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S_2$: 738,255; được tìm thấy: 738,054.

Ví dụ 103

Ví dụ 103 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic (được chuẩn bị theo cách giống như axit 3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic trong ví dụ 89 từ 5-metyl-1,3,4-thiadiazole-2-carbaldehyt). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,90 – 5,66 (m, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,66 (dd, J = 22,7, 14,0 Hz, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,37 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 3,04 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,99 – 2,65 (m, 5H), 2,40 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,11 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (d, J = 12,9 Hz, 4H), 1,90 – 1,65 (m, 3H), 1,37 – 1,20 (m, 3H), 0,80 (dd, J = 55,2, 11,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,314; được tìm thấy: 734,132.



Ví dụ 104

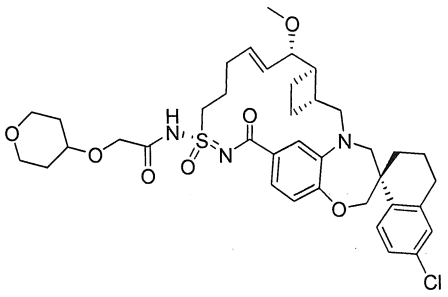


Ví dụ 104 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-etyl-1H-pyrazol-4-carboxylic thay vì axit 3-metoxypropionic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 13,2, 8,6 Hz, 2H), 5,97 – 5,78 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,3

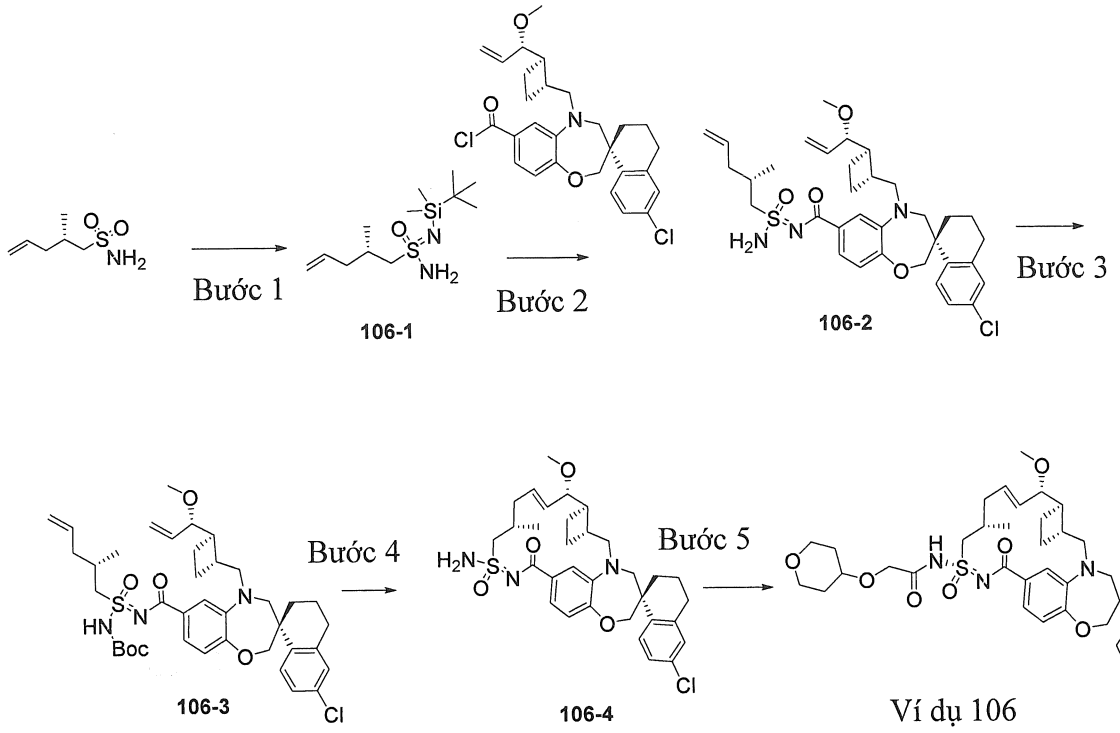
Hz, 2H), 3,98 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 3,83 – 3,62 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,19 – 2,99 (m, 2H), 2,86 – 2,68 (m, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 2,08 (d, J = 12,7 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+$C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,22824; được tìm thấy: 706,194.

Ví dụ 105

Ví dụ 105 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (dt, J = 15,8, 5,2 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 15,9, 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,12 - 3,92 (m, 4H), 3,92 - 3,63 (m, 4H), 3,55 (dddd, J = 20,5, 11,9, 6,3, 3,2 Hz, 3H), 3,32-3,25 (m, 4H), 3,01 (dd, J = 14,9, 11,0 Hz, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 3H), 2,50 - 2,18 (m, 4H), 2,14 - 1,56 (m, 12H), 1,47 - 1,18 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_3O_7S$: 726,29; được tìm thấy: 726,22.



Ví dụ 106



Bước 1: N'-(tert-butyldimetylsilyl)hex-5-en-1-sulfonimidamit được điều chế theo cách giống như ví dụ 1 (bước 4 và bước 5) sử dụng (S)-2-metylpent-4-en-1-sulfonamit thay vì (2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,75 (ddt, J = 19,5, 9,5, 7,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,03 (dq, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,13 (ddd, J = 18,6, 13,7, 4,6 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 22,5, 13,8, 7,1 Hz, 1H), 2,32 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 6,6, 4,2 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,10 (d, J = 3,0 Hz, 6H).

Bước 2: Điều chế hợp chất trung gian 106-2: Dung dịch đã khuấy của (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua (1,56 g, 3,11 mmol) trong axetonitril (30 mL) được bổ sung pyridazin (0,22 ml, 3,11 mmol) trong axetonitril (6 mL), tiếp theo là (2S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-2-metylpent-4-en-1-sulfonimidamit (0,9 g, 3,27 mmol) trong axetonitril (6 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột silica gel (0-50% EtOAc trong hexan).

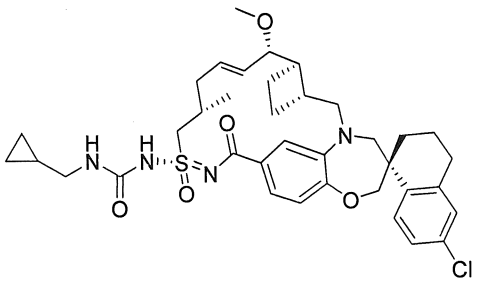
Bước 3: Điều chế hợp chất trung gian 106-3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 106-2 (1,54 g, 2,46 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được bổ sung trietylamin (0,69 mL, 4,92 mmol) trong bể nước đá, tiếp theo là di-*tert*-butyl dicacbonat (0,81 g,

3,69 mmol) và 4-(dimetylamino)-pyridin (120,17 mg, 0,98 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột silica gel. Đoạn được cô đặc, hòa tan trong EtOAc và rửa với dung dịch HCl 1%, sau đó rửa với dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc và cặn được tinh chế lại bằng cột silica gel để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Bước 4: Điều chế hợp chất trung gian 106-4: Hỗn hợp phản ứng hợp chất trung gian 106-3 (330 mg, 0,45 mmol), chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda-Grubbs (85,18 mg, 0,14 mmol) trong 1,2-dicloetan (150 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột silica gel. Hai đồng phân không đối quang được cô lập (sản phẩm ít phân cực hơn là 106-4).

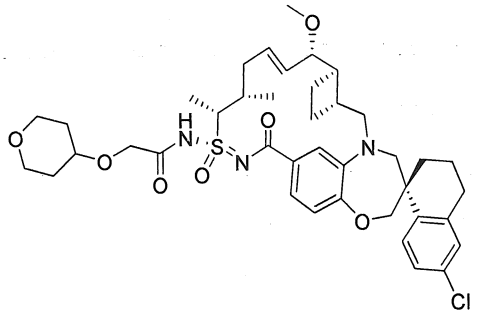
Bước 5: Điều chế ví dụ 106: Ví dụ 106 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic (3,61 mg, 0,023 mmol) thay vì axit 3-metoxypropionic và đồng phân hợp chất trung gian ít phân cực hơn 106-4 (9 mg, 0,015 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (dt, J = 14,7, 7,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (dd, J = 14,8, 6,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 10,0, 9,4, 4,9 Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,1, 9,7 Hz, 2H), 2,93 - 2,69 (m, 3H), 2,48 (d, J = 21,0 Hz, 3H), 2,37 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,65 (dtt, J = 13,4, 9,0, 4,3 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_3O_7S$: 740,3 (M+H); được tìm thấy: 740,0 (M+H).

Ví dụ 107



Ví dụ 107 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng hợp chất trung gian 106-4 từ ví dụ 106 và xyclopropylmetanamin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 14,9, 6,7 Hz, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,84 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 – 3,01 (m, 3H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,46 (dt, J = 23,9, 13,6 Hz, 3H), 2,18 (ddd, J = 36,0, 20,5, 10,7 Hz, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 3H), 1,79 (dt, J = 17,4, 9,2 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,57 – 0,47 (m, 2H), 0,25 (dt, J = 5,9, 4,4 Hz, 2H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); được tìm thấy: 694,8 (M+H).

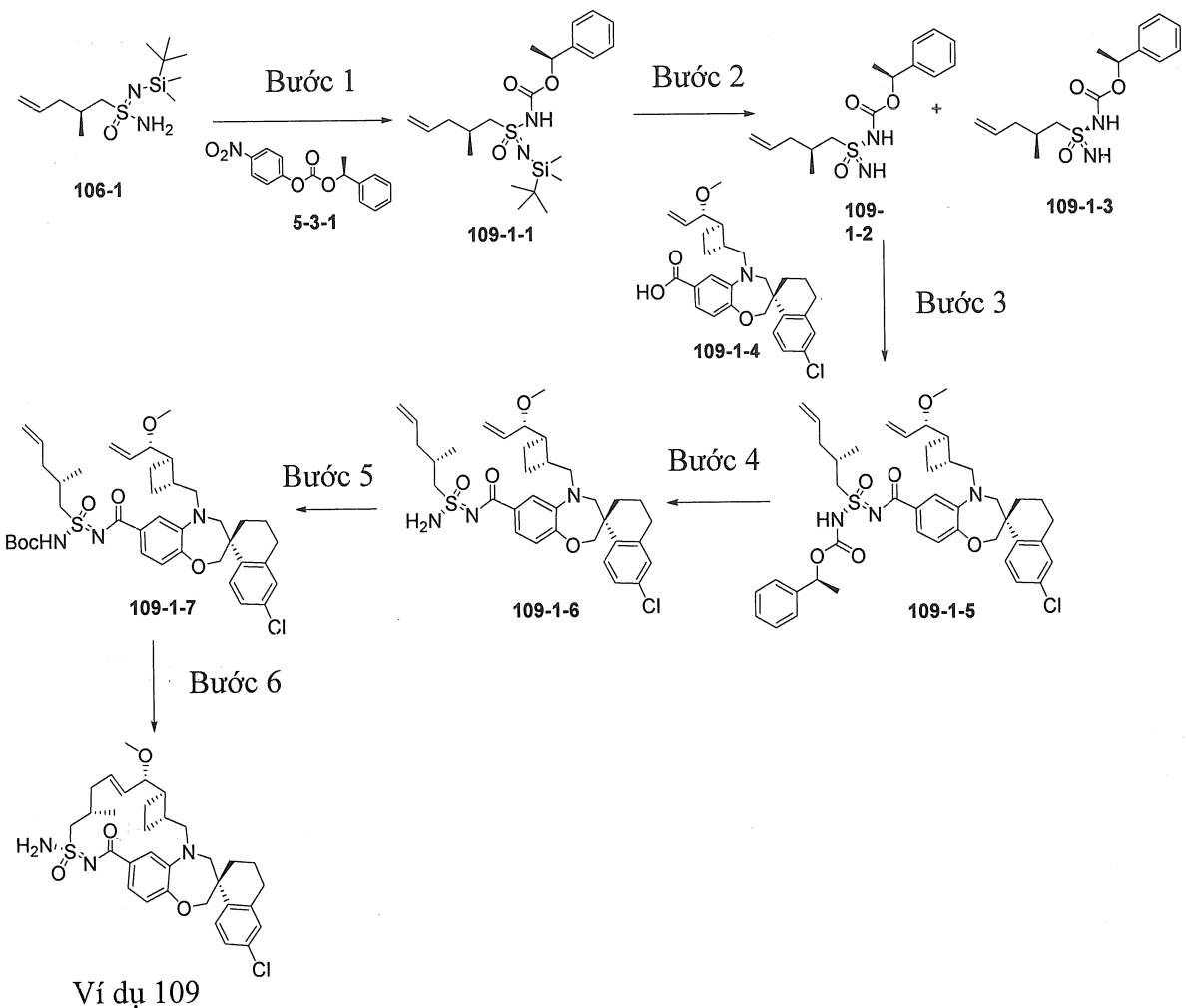
Ví dụ 108



Ví dụ 108 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic thay vì axit 3-metoxypropionic và hợp chất trung gian 49-3. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,00 - 5,93 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,83 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 3H), 3,37 - 3,34 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,49 - 1,72 (m, 12H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,4; được tìm thấy: 754,2.

Ví dụ 109

Phương pháp 1



Ví dụ 109

Bước 1: (4*S*)-5-[S-amino-N-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]sulfonimidoyl]-4-metyl-pent-1-en (106-1, 14,9 g, 53,9 mmol) được đồng sôi với toluen khan (3 x 50 mL) và hòa tan trong tetrahydrofuran khan (250 mL) trong môi trường argon. Dung dịch được làm mát đến -50°C (đầu dò nhiệt độ bên trong). Dung dịch n-BuLi 2,5 M trong hexan (46,3 mL, 116 mmol) được bổ sung từng giọt trong 5 phút. Hỗn hợp được để lại để khuấy trong 15 phút. Đồng thời (4-nitrophenyl) [(1S)-1-phenyletyl] cacbonat (5-3-1, 20,1 g, 70,1 mmol) được đồng sôi với toluen (3 x 50 mL). Nguyên liệu được hấp thụ trong tetrahydrofuran khan (50 mL) trong môi trường argon. Dung dịch được bổ sung vào phản ứng qua ống thông trong 5 phút. Phản ứng ban đầu có màu vàng nhưng đổi sang màu tối (xanh đậm). Sau 15 phút phản ứng được làm ấm đến 0°C (bể nước đá). Phản ứng đổi sang màu vàng trong khi làm ấm. Sau 1 h, TLC (20% etyl axetat / hexan được hình dung có vết $KMnO_4$) thể hiện rằng phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dập tắt

bằng nước (150 mL) ở 0°C. Etyl axetat (150 mL) được bổ sung. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 75 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ (150 mL) bão hòa và nước muối (150 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra (1*S*)-1-phenyletyl] N-[N-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-S-[(2S)-2-metylpent-4-enyl]sulfonimidoyl]carbamat thô (109-1-1).

Bước 2: Dung dịch tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1,0 M, 63,6 mL, 63,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch 109-1-1 (22,5 g, 53,0 mmol) trong tetrahydrofuran khan ở 0°C. Sau 90 phút ở 0°C, phản ứng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng nước (150 mL) và etyl axetat (150 mL). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3x 100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ áp suất và cặn được đem đi sắc ký nhanh (0-65% etyl axetat / hexan 120 g vàng cột Teledyne ISCO với chất tải rắn). Đầu dò tán xạ bay hơi (ELSD: evaporative light scattering detector) cùng với UV được sử dụng để phát hiện đỉnh. Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra ((2S)-2-metylpent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat là hỗn hợp đồng phân không đối quang ở lưu huỳnh. Chất rắn được đem đi tách SFC bất đối xứng, với etanol là chất đồng dung môi sử dụng cột ChiralPak IC. Theo cách khác, metanol được sử dụng là chất đồng dung môi trên cột ChiralPak AD-H. Các đoạn chứa đồng phân không đối quang giống nhau được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra (S)-1-phenyletyl ((2S)-2-metylpent-4-en-1-ylsulfonimidoyl)carbamat là hai đồng phân không đối quang.

Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (109-1-2, Rt = 3,05 phút trên ChiralPak IC với đồng dung môi 15% etanol, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được chỉ định như hình vẽ): ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 5,74 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,62 (ddt, J = 16,0, 11,0, 7,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,99 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (109-1-3, Rt = 4,92 phút trên ChiralPak IC với đồng dung môi 15% etanol, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được chỉ

định như hình vẽ): ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,44 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 5,79 – 5,73 (m, 1H), 5,73 – 5,66 (m, 1H), 5,16 – 5,05 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 14,5, 4,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 14,4, 7,7 Hz, 1H), 2,27 (dq, J = 12,5, 6,8 Hz, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước 3: i) Điều chế (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl) xyclobutyl) metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-axit carboxylic (109-1-4): Metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat, 1-3 (11,2 g, 22,5 mmol) được khuấy trong dung dịch nước NaOH 2 N (10 mL) và hỗn hợp của MeOH/THF (1/1) (200 mL) ở 60°C qua đêm. Sau khi làm mát, hỗn hợp được trung hòa bằng HCl và cô đặc. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong nước và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 109-1-4 được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{28}H_{32}ClNO_4$: 482,20; được tìm thấy: 482,14.

ii) Điều chế hợp chất trung gian 109-1-5: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 109-1-4 (9,68 g, 20,1 mmol) trong DCM (200 mL) được bổ sung hợp chất trung gian 109-1-2 (đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất) (6,17 g, 19,9 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (7,62 g, 39,75 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (4,21 g, 34,46 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc để tạo ra 109-1-5 được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế.

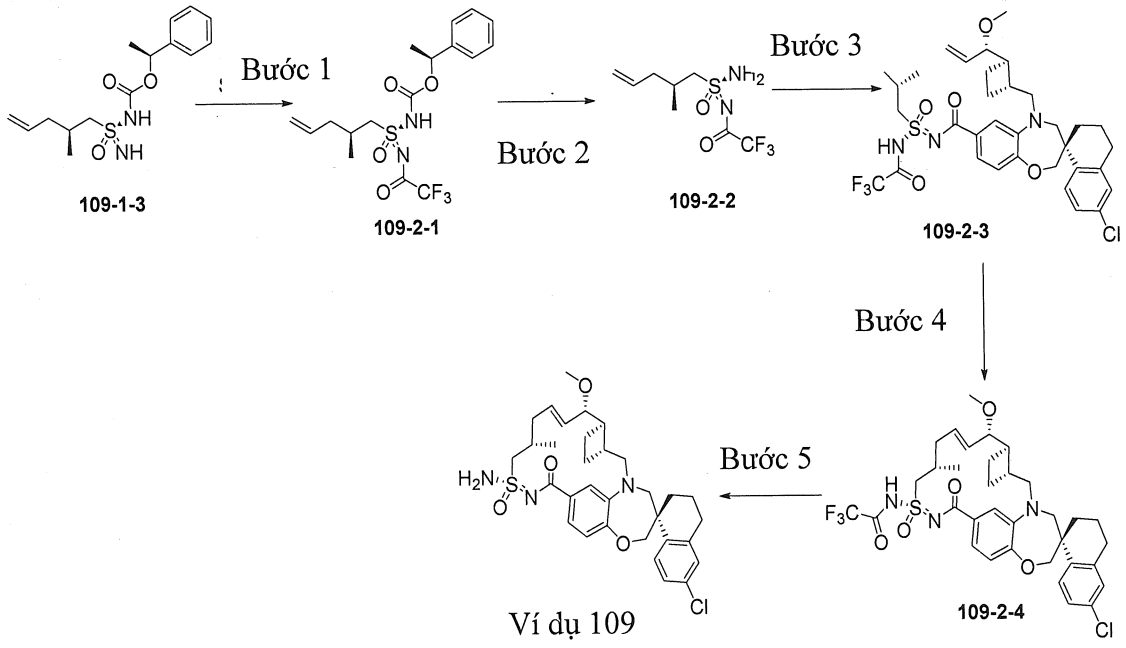
Bước 4: Dung dịch hợp chất trung gian 109-1-5 (12,7 g, 16,4 mmol) trong DCM (130 mL), được bổ sung TFA (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không. Cặn được hòa tan trong DCM, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được tách, làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc để tạo ra 109-1-6 được sử dụng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5: Dung dịch hợp chất trung gian 109-1-6 (10 g, 15,97 mmol) trong DCM, được bổ sung trietylamin (4,45 mL, 31,94 mmol), 4-(dimetylamino)-pyridin (500 mg,

4,09 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (5,23 g, 23,95 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1N (có nước) và nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 109-1-7.

Bước 6: Hợp chất trung gian 109-1-7 (1 g, 1,38 mmol), chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda-Grubbs II (258,13 mg, 0,41 mmol) trong 1,2-dicloetan (400 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-70% EtOAc/hexan) để tạo ra ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (ddd, *J* = 15,1, 7,9, 5,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,56 (dd, *J* = 15,3, 8,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,02 (dd, *J* = 15,0, 11,0 Hz, 1H), 2,80 (dt, *J* = 11,3, 5,1 Hz, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,26 (dt, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 3H), 1,84 – 1,57 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{32}H_{40}ClN_3O_4S$: 598,2; được tìm thấy: 598,1.

Phương pháp 2



Bước 1: Dung dịch hợp chất trung gian 109-1-3 (đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai từ ví dụ 109-phương pháp 1-bước 2, 1,1 g, 3,54 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0°C được bổ sung trietylamin (1,48 mL, 10,63 mmol) và axit trifloaxetic khan (1 mL, 7,08 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối . Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được tách, làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất trung gian 109-2-1 được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế.

Bước 2: Dung dịch hợp chất trung gian 109-2-1 (1,4 g, 3,44 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung TFA (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-50% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 109-2-2.

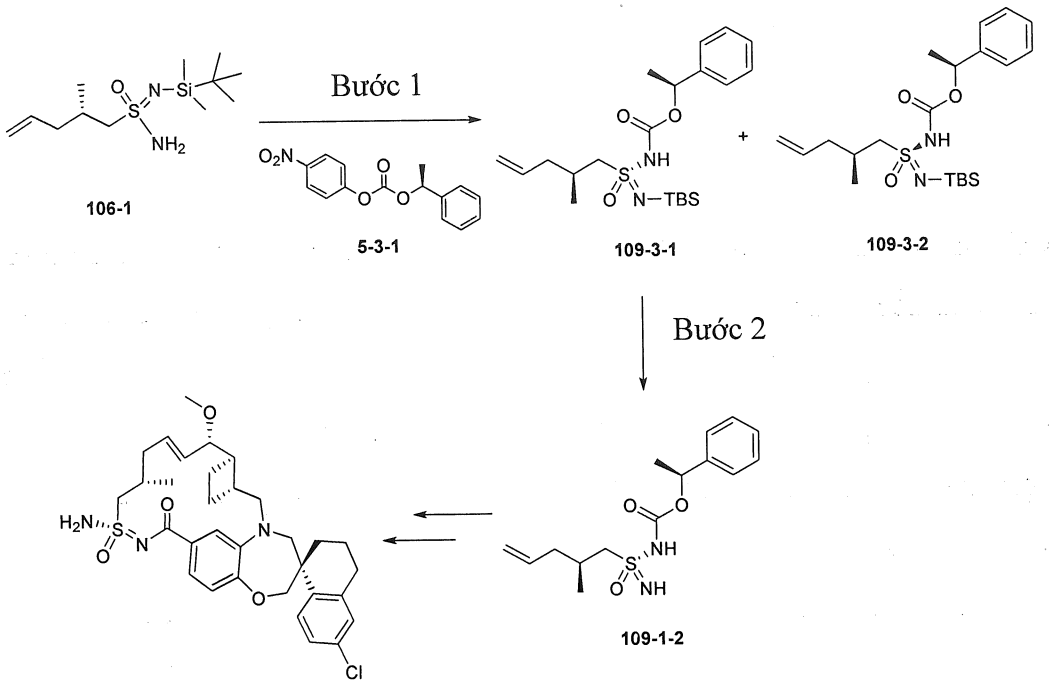
Bước 3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 109-1-4 (1,5 g, 3,11 mmol) trong DCM (200 mL) được bổ sung hợp chất trung gian 109-2-2 (790 mg, 3,06 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (1,5 g, 7,78 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (760 mg, 6,22 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 109-2-3.

Bước 4: Dung dịch hợp chất trung gian 109-2-3 (72 mg, 0,1 mmol) trong DCE (10 mL) được bổ sung TFA (0,02 mL, 0,2 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda-grubbs (12,46 mg, 0,02 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon và sau đó khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 109-2-4.

Bước 5: Dung dịch hợp chất trung gian 109-2-4 (130 mg, 0,19 mmol) trong MeOH (10 mL) và H_2O (2 mL), được bổ sung kali cacbonat (129,4 mg, 0,94 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước, chiết lại bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được tách, làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-70% EtOAc/hexan) để tạo ra ví dụ 109.

Phương pháp 3

Bước 1: Dung dịch hợp chất trung gian 106-1 (690 mg, 2,5 mmol) trong THF (10 mL) ở -40°C, được bổ sung n-butyl liti (1,6 M trong hexan, 1,87 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở -40°C trong 20 phút. Sau đó dung dịch (4-nitrophenyl) [(1S)-1-phenyletyl] cacbonat (5-3-1, 1,43 g, 4,99 mmol) trong THF (6 mL) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến rt và được khuấy trong 3 h. Phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng cột silica gel (0-20% EtOAc/hexan). Hai đồng phân không đối quang được tách.



Ví dụ 109

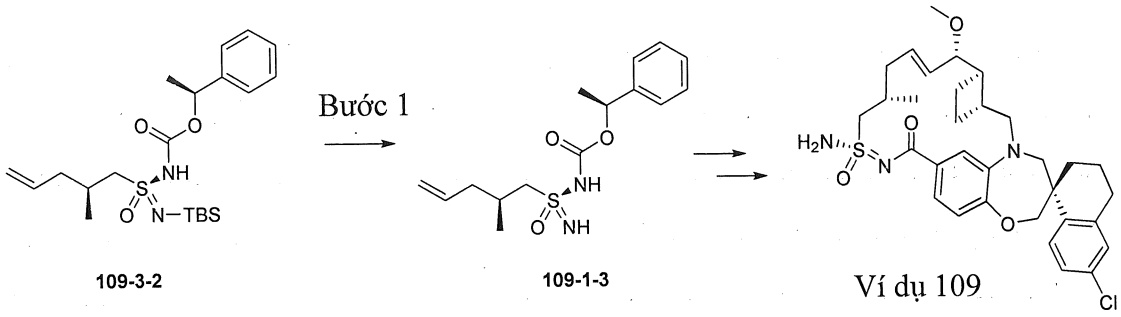
Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (109-3-1, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được chỉ định như hình vẽ): ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,49 – 7,29 (m, 5H), 5,84 (dq, *J* = 23,2, 6,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,47 (m, 1H), 5,08 – 4,93 (m, 2H), 3,32 (dd, *J* = 14,1, 4,6 Hz, 1H), 3,18 – 2,95 (m, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 2,03 (ddt, *J* = 13,8, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,21 (d, *J* = 3,1 Hz, 6H).

Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (109-3-2, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được được rửa giải như hình vẽ): ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,45 – 7,25 (m, 5H), 5,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,63 (m, 1H), 5,11 – 4,95 (m, 2H), 3,40 (dd, *J* = 13,9, 4,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J* = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 2,27 – 2,13 (m, 2H), 2,13 – 2,07

(m, 1H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 6,7, 3,2 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,17 – 0,09 (m, 6H).

Bước 2: Dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian 109-3-1 (40 mg, 0,094 mmol) trong THF (5 mL) trong bể nước đá được bổ sung từ từ tetrabutylamoni florua (1,0 M THF, 0,14 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút và sau đó được từ từ làm ấm đến rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng cột silica gel (0-60% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 109-1-2. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 5,72 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,62 (ddt, J = 15,9, 11,1, 7,1 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,07 - 4,97 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,33 - 2,01 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Phương pháp 4



109-3-2 109-1-3 Ví dụ 109

Bước 1: Hợp chất trung gian 109-1-3 cũng được điều chế theo cách tương tự như phương pháp 3- bước 2 (ví dụ 109) sử dụng hợp chất trung gian 109-3-2 thay vì hợp chất trung gian 109-3-1. Ví dụ 109 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 109 (phương pháp 2) sử dụng hợp chất trung gian 109-1-3.

Ví dụ 110

Phương pháp 1

Bước 1: 1-[S-amino-N-[tert-butyl(dimetyl)silyl]sulfonimidoyl]hexan (1-5, 5,9 g, 20,1 mmol) được đồng sôi với toluen khan (3 x 20 mL) và hòa tan trong tetrahydrofuran khan (150 mL) trong môi trường argon. Dung dịch được làm mát đến -50°C (đầu dò nhiệt độ bên trong). Dung dịch n-BuLi 2,5 M trong hexan (17,3 mL, 43,3 mmol) được bổ sung từng giọt trong 5 phút. Hỗn hợp được để lại để khuấy trong 15 phút. Đồng thời (4-nitrophenyl) [(1S)-1-phenyletyl] cacbonat (5-3-1, 7,5 g, 26,2 mmol) được đồng sôi

với toluen (3 x 20 mL). Nguyên liệu được hấp thụ trong tetrahydrofuran khan (60 mL) trong môi trường argon. Dung dịch được bổ sung vào phản ứng qua ống thông trong 5 phút. Phản ứng ban đầu có màu vàng nhưng đổi sang màu tối (xanh đậm). Sau 15 phút, phản ứng được làm ấm đến 0°C (bể nước đá). Phản ứng đổi sang màu vàng trong khi làm ấm. Sau một giờ, TLC (20% EtOAc/hexan được hình dung có vết $KMnO_4$) cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dập tắt bằng nước (75 mL) ở 0°C. EtOAc (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ (75 mL) bão hòa và nước muối (75 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra [(1S)-1-phenyletyl] N-[N-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-S-[(1R,2S)-1,2-dimetylpent-4-enyl]sulfonimidoyl]carbamat thô (110-1-1).

Bước 2: Dung dịch TBAF (1,0 M, 19,7 mL, 19,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch 110-1-1 (6,64 g, 15,1 mmol) trong THF khan ở 0°C. Sau 1 giờ ở 0°C, phản ứng hoàn toàn. THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng nước (80 mL) và EtOAc (80 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ áp suất và cặn được đem đi sắc ký nhanh (0-65% EtOAc/hexan 120 g vàng cột isco với chất tải rắn). ELSD cùng với UV được sử dụng để phát hiện đỉnh. Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra [(1S)-1-phenyletyl] N-[[(1R,2S)-1,2-dimetylpent-4-enyl]sulfonimidoyl]carbamat là hỗn hợp đồng phân không đối quang ở lưu huỳnh. Chất rắn được đem đi tách SFC bất đối xứng, với metanol là chất đồng dung môi sử dụng cột ChiralPak IC.

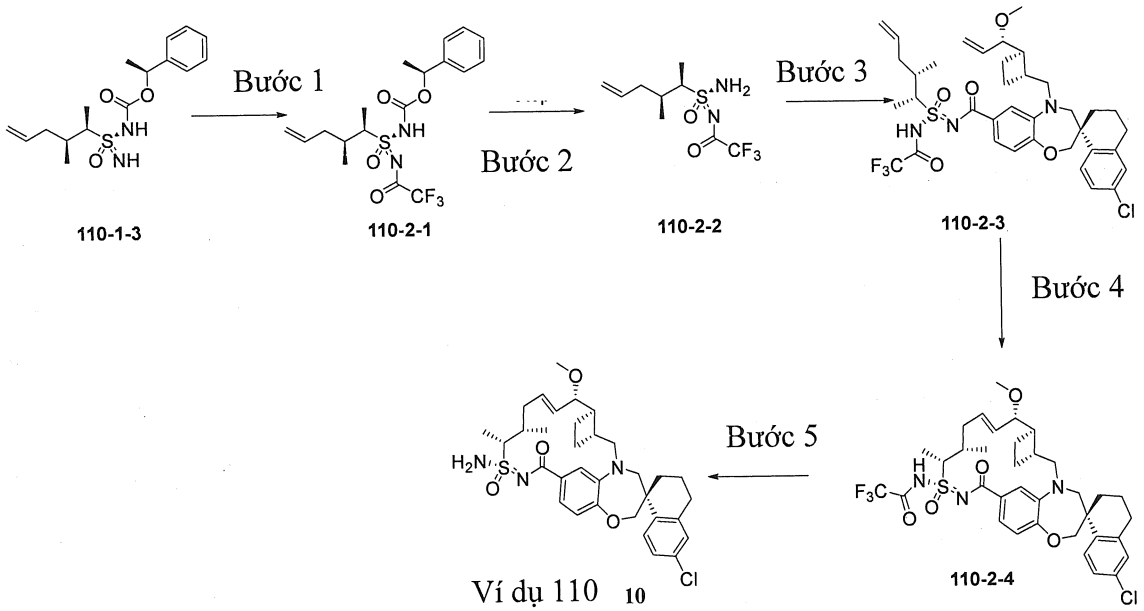
Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (110-1-2, RT = 2,37 phút trên ChiralPak IC với đồng dung môi 15% metanol, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được chỉ định như hình vẽ). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,45 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 5,73 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,48 (dddd, J = 16,4, 10,1, 8,2, 6,0 Hz, 1H), 5,06 – 4,93 (m, 2H), 3,41 (qd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,07 (dt, J = 14,0, 6,2 Hz, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (110-1-3, Rt = 3,92 phút trên ChiralPak IC với đồng dung môi 15% metanol, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được

chỉ định như hình vẽ). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,43 – 7,32 (m, 4H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 5,75 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,62 (m, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 2H), 3,38 (qd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 2,47 (dtd, J = 8,9, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 2,11 (dtt, J = 13,1, 6,5, 1,4 Hz, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 110 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 109 (phương pháp 1-bước 3-6) sử dụng hợp chất trung gian 110-1-2 thay vì hợp chất trung gian 109-1-2. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,778 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,91 (dt, J = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,18 – 3,95 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 14,9, 3,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 5H), 3,41 – 3,23 (m, 4H), 3,01 (dd, J = 15,0, 10,9 Hz, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,31 – 2,01 (m, 3H), 1,99 – 1,64 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+ $C_{33}H_{42}ClN_3O_4S$: 612,26; được tìm thấy: 612,06.

Phương pháp 2:



Bước 1: Dung dịch đá lạnh của hợp chất trung gian 110-1-3 (đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai từ ví dụ 110-phương pháp 1-bước 2, 3,6 g, 11,10 mmol) và trifloaxetic anhydrit (3,5 g, 16,64 mmol) trong diclometan khan được bổ sung TEA (2,32 mL, 16,64 mmol) trong argon, và sau đó dung dịch được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất trung gian 110-2-1.

Bước 2: Hỗn hợp diclometan/ axit trifloaxetic đã khuấy (3/1) (200 mL) được bổ sung hợp chất trung gian 110-2-1 (4,2 g, 9,98 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Do đó cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha thường (SiO_2, 1: 2 Hex:EtOAc) để thu được hợp chất trung gian 110-2-2. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,70 (dddd, J = 17,0, 10,2, 8,3, 5,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,22 – 5,01 (m, 2H), 3,56 (qd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 2,63 – 2,42 (m, 1H), 2,19 (dtt, J = 15,1, 6,0, 1,6 Hz, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

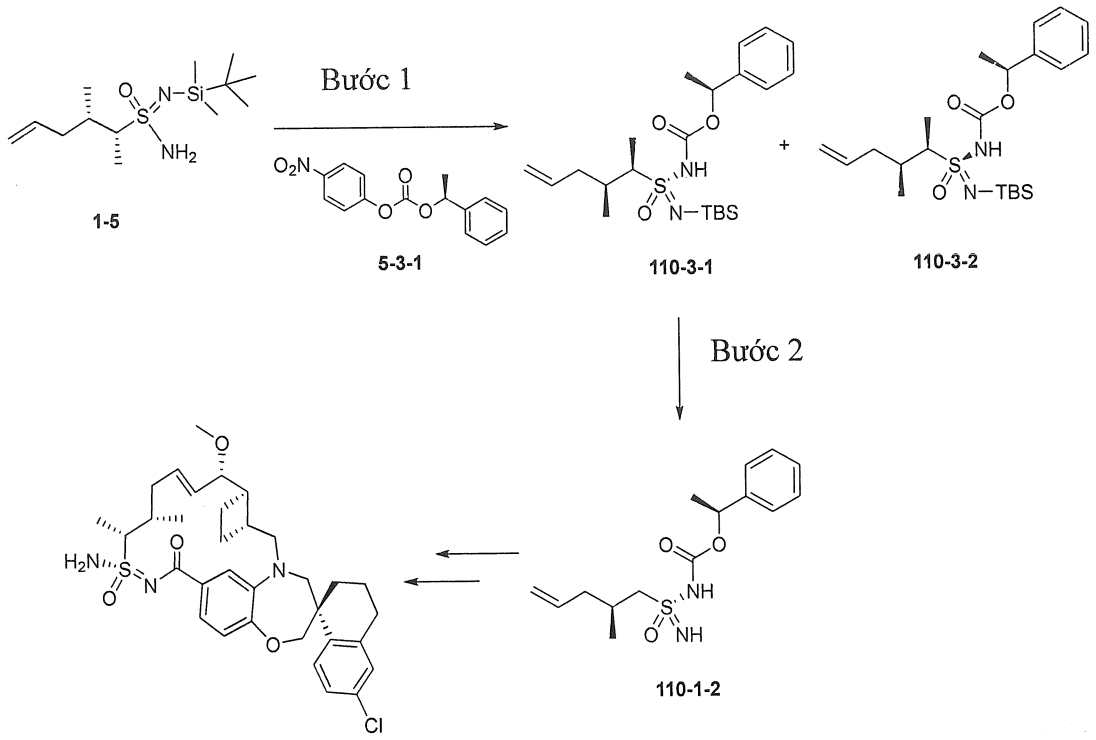
Bước 3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 109-1-4 (4,0 g, 8,29 mmol) trong DCM được bổ sung EDCI (2,5 g, 16,6 mmol) và DMAP (2,0 g, 16,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hợp chất trung gian 110-2-2 (2,4 g, 9,13 mmol) được bổ sung và hỗn dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và rửa bằng DCM, $NaHCO_3$ có nước, HCl 1 N có nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn thô, được đem đi sắc ký cột (SiO_2, 50-90% Hex/EtOAc) để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn 110-2-3.

Bước 4: Hợp chất trung gian 110-2-3 (1,2 g, 1,57 mmol), TFA (360 mg, 3,15 mmol) và chất xúc tác thế hệ thứ 2 Hoveyda Grubbs (196 mg, 0,32 mmol) được khuấy trong 1,2-dicloetan (150 mL) ở 60°C trong 2 giờ. Chất xúc tác được bổ sung thêm (196 mg, 0,32 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 24 giờ. Sau khi cô đặc, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (5-95% Hex/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian 110-2-4.

Bước 5: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 110-2-4 (200 mg, 0,28 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung nước (2 mL) và sau đó K_2CO_3 (195 mg, 1,41 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và sau đó hòa tan trong DCM. Nước được bổ sung, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Mg_2SO_4, được lọc, cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50-90% hexan/EtOAc) để tạo ra ví dụ 110.

Phương pháp 3:

Bước 1: Dung dịch hợp chất trung gian 1-5 (ví dụ 1-bước 5, 1 g, 3,44 mmol) trong THF (50 mL) ở -50°C, được bổ sung n-butyl liti (1,6 M trong hexan, 4,6 mL, 7,40 mmol) được bổ sung từng giọt trong 5 phút. Hỗn hợp được để lại để khuấy trong 15 phút. Đồng thời (4-nitrophenyl) [(1S)-1-phenyletyl] cacbonat (5-3-1, 1,3 g, 4,47 mmol) được đồng sôi với toluen (3 x 20 mL). Nguyên liệu được hấp thụ trong tetrahydrofuran khan (30 mL) trong môi trường argon. Dung dịch được bổ sung vào phản ứng qua ống thông trong 5 phút. Phản ứng ban đầu có màu vàng nhưng đổi sang màu tối (xanh đậm). Sau 15 phút phản ứng được làm ấm đến 0°C (bể nước đá). Phản ứng đổi sang màu vàng trong khi làm ấm. Sau 3 giờ, TLC (20% EtOAc/hexan được hình dung có vết $KMnO_4$) cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dập tắt bằng nước (75 mL) ở 0°C. EtOAc (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ (75 mL) bão hòa và nước muối (75 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được hòa tan lại trong hexan và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0 đến 100% diclometan trong hexan, ELSD đầu dò). Đoạn hoạt động ELSD được thử nghiệm bằng silica gel TLC (3:1 hexan:etyl axetat, nhuộm $KMnO_4$); và sản phẩm đồng phân không đối quang được đồng rửa giải ở diclometan 70-100%. Hỗn hợp sản phẩm thô được hòa tan lại trong hexan và tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0 đến 20% etyl axetat trong hexan, đầu dò ELSD). Đoạn hoạt động ELSD được thử nghiệm bằng silica gel TLC (3:1 hexan:etyl axetat, nhuộm $KMnO_4$). Đỉnh rửa giải thứ nhất được rửa giải (110-3-1, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được chỉ định như hình vẽ) ở 10% etyl axetat, trong khi đỉnh rửa giải sau đó (110-3-2, hóa học lập thể tuyệt đối dự kiến được chỉ định như hình vẽ) được rửa giải ở etyl axetat 15%.

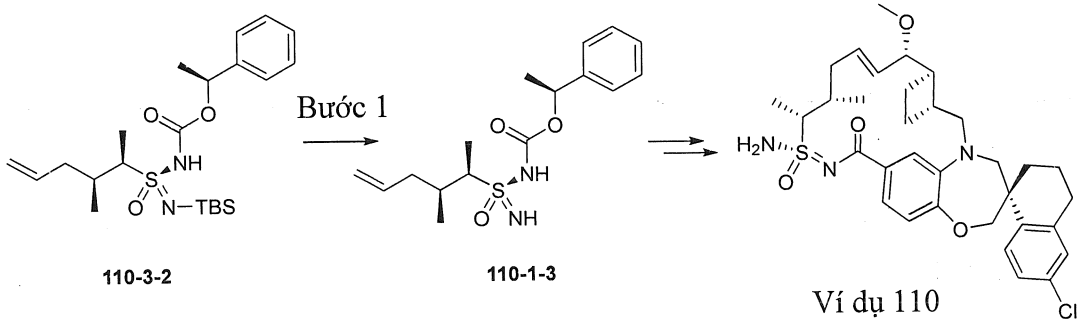


Ví dụ 110

Bước 2: Dung dịch TBAF (1,0 M, 2,84 mL, 2,84 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian 110-3-1 (830 mg, 1,89 mmol) trong THF khan ở 0°C. Sau 60 phút ở 0°C, phản ứng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng nước (80 mL) và EtOAc (80 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, và làm khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ áp suất và cặn được đem đi sắc ký nhanh (0-50% EtOAc/hexan, 80 g silica gel). ELSD cùng với UV được sử dụng để phát hiện đỉnh. Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, để tạo ra hợp chất trung gian 110-1-2.

Điều chế ví dụ 110: Ví dụ 110 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 110 (phương pháp 1) sử dụng hợp chất trung gian 110-1-2.

Phương pháp 4:

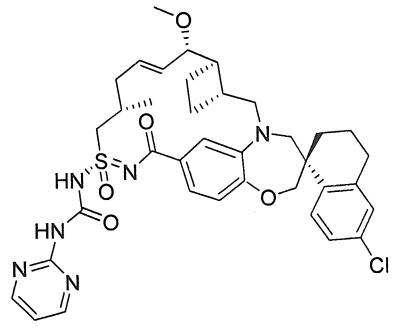


Ví dụ 110

Bước 1: Hợp chất trung gian 110-1-3 cũng được điều chế theo cách tương tự như phương pháp 3- bước 2 (ví dụ 110) sử dụng hợp chất trung gian 110-3-2 thay vì hợp chất trung gian 110-3-1.

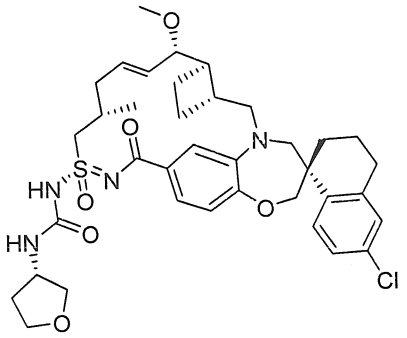
Điều chế ví dụ 110: Ví dụ 110 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 109 (phương pháp 2) sử dụng hợp chất trung gian 110-1-3.

Ví dụ 111



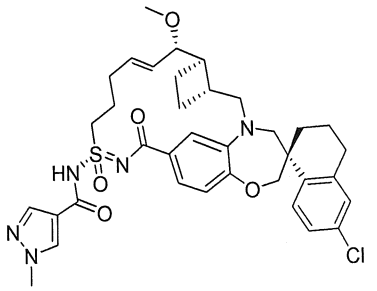
Hỗn hợp ví dụ 109 (10 mg, 0,0167 mmol) trong DCM (0,6 mL) được bổ sung ACN (1,7 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau đó 4-dimetylaminopyridin (10,2 mg, 0,0836 mmol) và diphenyl cacbonat (28,6 mg, 0,134 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, pyrimidin-2-amin (12,7 mg, 0,134 mmol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 5 giờ và sau đó để ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL), được lọc, và được tinh chế bằng pha đảo Gilson HPLC chuẩn bị, được rửa giải bằng ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 – 6,82 (m, 7H), 6,14 (dq, J = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 3H), 3,91 – 3,64 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,60 – 2,37 (m, 3H), 2,32 – 2,06 (m, 3H), 2,02 – 1,67 (m, 7H), 1,45 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,15 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 719,2; được tìm thấy: 719,5.

Ví dụ 112



Ví dụ 112 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 111 sử dụng (3S)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay vì pyrimidin-2-amin, bazơ Hunig (8,64 mg, 0,0669 mmol) cũng được bổ sung vào phản ứng này. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 3H), 7,03 – 6,88 (m, 2H), 6,23 – 5,97 (m, 1H), 5,64 – 5,50 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,98 – 3,75 (m, 6H), 3,72 – 3,48 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,57 – 2,33 (m, 3H), 2,31 – 2,09 (m, 3H), 1,98 – 1,73 (m, 8H), 1,44 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,3; được tìm thấy: 710,8.

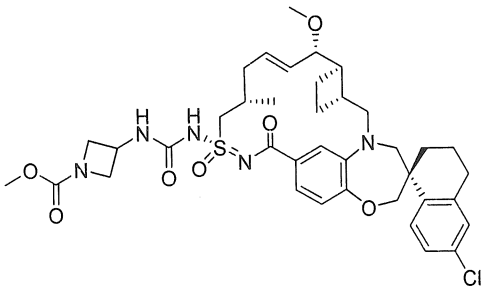
Ví dụ 113



Hỗn hợp của axit 1-metylpyrazol-4-carboxylic (3,76 mg, 0,0298 mmol) trong DCM (1,0 mL) được bổ sung 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (5,71 mg, 0,0298 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (3,64 mg, 0,0298 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó ví dụ 5 (8,7 mg, 0,0149 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL), được lọc, và được tinh chế bằng pha đảo Gilson HPLC chuẩn bị, được rửa giải bằng ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1% để tạo ra ví dụ 113. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,83 (m, 2H), 5,98 – 5,90 (m, 1H), 5,86 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 29,0 Hz,

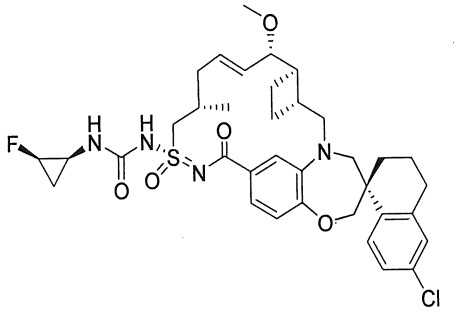
6H), 3,77 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,71 – 3,65 (m, 2H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 3,47 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,16 (d, J = 26,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,30 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 2,00 – 1,84 (m, 4H), 1,41 (d, J = 11,9 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{42}ClN_5O_5S$: 692,2; được tìm thấy: 691,973.

Ví dụ 114



Ví dụ 114 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và metyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 – 5,89 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 1H), 4,25 (t, J = 8,5 Hz, 3H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,96 – 3,79 (m, 3H), 3,75 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,88 – 2,66 (m, 2H), 2,53 – 2,28 (m, 3H), 2,24 – 2,05 (m, 3H), 2,00 – 1,65 (m, 7H), 1,42 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_5O_7S$: 754,29 (M+H); được tìm thấy: 753,97 (M+H).

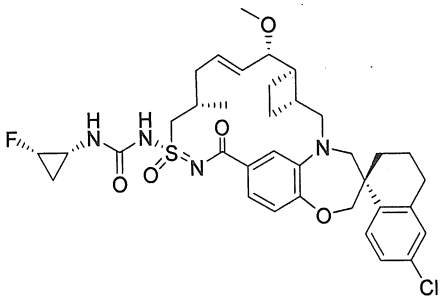
Ví dụ 115



Ví dụ 115 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và (1S,2R)-2-floxyclopropanamin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,79 – 4,54

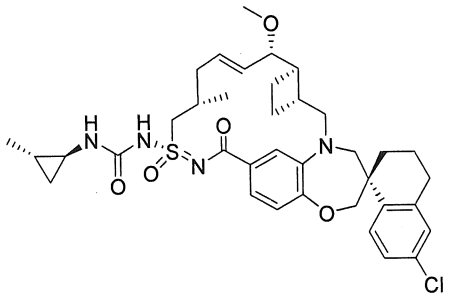
(m, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,91 – 3,73 (m, 3H), 3,68 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,68 (dt, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 2,57 – 2,31 (m, 3H), 2,28 – 2,07 (m, 3H), 2,03 – 1,65 (m, 6H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,24 – 1,07 (m, 4H), 1,01 – 0,84 (m, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,27 (M+H); được tìm thấy: 698,73 (M+H).

Ví dụ 116



Ví dụ 116 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và (1R,2S)-2-floxyclopropanamin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 – 5,97 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,66 (dtd, J = 64,4, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,67 (dt, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 2,55 – 2,30 (m, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 3H), 2,01 – 1,67 (m, 6H), 1,44 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,21 – 1,06 (m, 4H), 1,02 – 0,87 (m, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,27 (M+H); được tìm thấy: 698,65 (M+H).

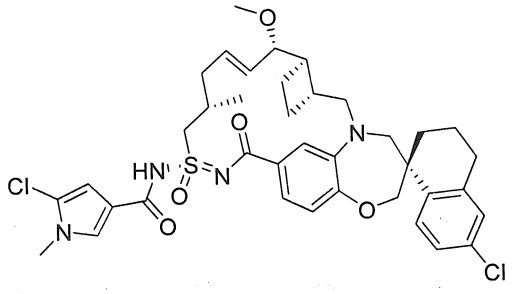
Ví dụ 117



Ví dụ 117 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng (1S, 2R)-2-metylxyclopropan-1-amin hydroclorua, trietylamin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz,

metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 4H), 3,83 - 3,66 (m, 9H), 2,80 (d, J = 19,4 Hz, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,20 - 2,03 (m, 5H), 1,96 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 23H), 0,83 (ddt, J = 12,2, 6,1, 3,0 Hz, 3H), 0,61 (ddd, J = 9,0, 5,1, 3,6 Hz, 4H), 0,51 - 0,39 (m, 6H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,32; được tìm thấy 694,99.

Ví dụ 118

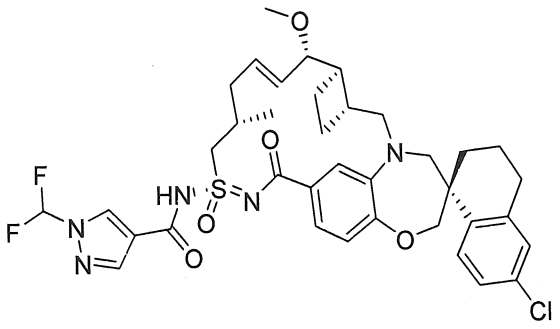


Tổng hợp axit 5-clo-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic: Dung dịch axit 5-clo-1H-pyrrol-3-carboxylic (0,075 g; 0,515 mmol) trong DMSO 1,0 mL được bổ sung kali hydroxit mới nghiền (KOH (rắn); 0,231 g; 4,12 mmol). Huyền phù đặc không đồng nhất được khuấy trong 50 phút trước khi bổ sung iodometan (MeI; 0,048 mL; 0,109 g; 0,773 mmol). Hỗn hợp được cho phép khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 4 giờ trước khi pha loãng hỗn hợp phản ứng với 10 mL của mỗi dung dịch CH_2Cl_2 và HCl 1 N (có nước) Hỗn hợp hai pha được khuấy trong ít nhất 10 phút trước khi các lớp này được tách. Lớp nước được chiết lại bằng 10 mL của mỗi dung dịch isopropyl axetat và etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 10 mL H_2O và làm khô qua Na_2SO_4khan. Pha hữu cơ cô đặc đến khô *trong chân không* và được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo (*dưới đây*) (62 mg; hiệu suất 82,7%) (^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,55 (s, 1H). LCMS-ESI+(m/z): [M+H] được tính toán cho $C_6H_6ClNO_2$: 160,01; được tìm thấy 160,07.

Ví dụ 118 được điều chế theo cách tương tự nhưví dụ 106 sử dụng axit 5-clo-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,17 (dd, J = 14,8, 7,4 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 0H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m,

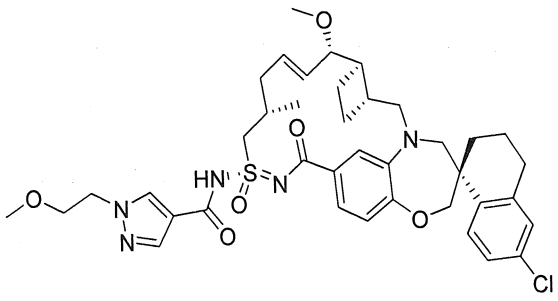
2H), 3,60 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,03 (dd, J = 15,0, 9,8 Hz, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 2H), 2,59 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 - 2,05 (m, 4H), 1,99 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,79 (dd, J = 19,5, 8,7 Hz, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,69 (d, J = 8,8 Hz, 0H), 1,41 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+(m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{38}H_{44}Cl_2N_4O_5S$: 739,24; được tìm thấy: 739,75 (M+H).

Ví dụ 119



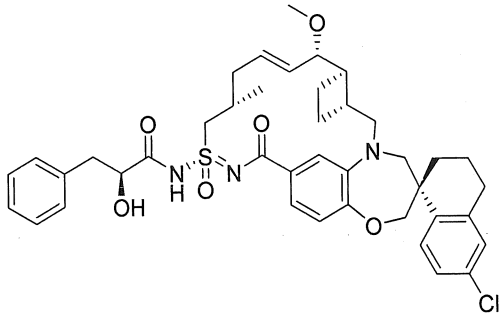
Ví dụ 119 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 18 sử dụng axit 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 0H), 7,52 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (dt, *J* = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,22 – 3,98 (m, 3H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 3,78 – 3,61 (m, 4H), 3,55 (dt, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 0H), 3,35 (s, 0H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,21 (dt, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 0H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol-*d*$_4$) δ -97,35. LCMS-ESI+(m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{37}H_{42}ClF_2N_5O_5S$: 742,26; được tìm thấy 742,13.

Ví dụ 120



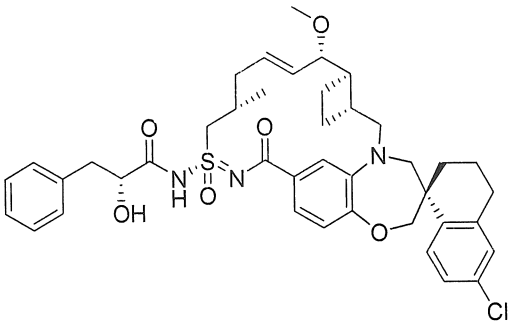
Ví dụ 118 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 18, sử dụng axit 1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,75 – 5,67 (m, 0H), 5,55 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 0H), 4,31 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 – 3,97 (m, 3H), 3,84 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,82 – 3,63 (m, 7H), 3,61 – 3,51 (m, 0H), 3,29 (d, J = 12,4 Hz, 5H), 3,06 (dd, J = 15,0, 10,0 Hz, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,64 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 3H), 1,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,88 – 1,68 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,10 (dd, J = 6,7, 3,6 Hz, 4H), 0,93 (d, J = 5,7 Hz, 0H), 0,90 (s, 2H), 0,12 (s, 1H). LCMS-ESI+(m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,30; được tìm thấy 750,08.

Ví dụ 121



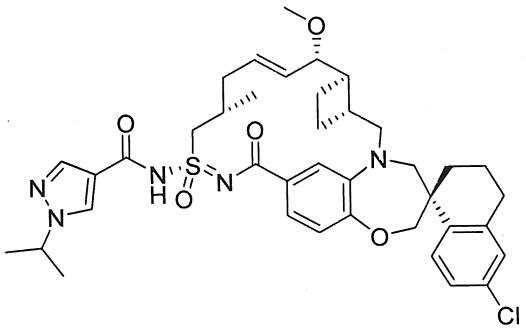
Ví dụ 121 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit (S)-2-hydroxy-3-phenylpropionic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 3,34 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,68 (m, 2H), 2,52 – 2,34 (m, 3H), 2,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,59 (m, 9H), 1,41 (dt, J = 14,6, 7,8 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril-d3) δ -77,38. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{48}ClN_3O_6S$: 746,3; được tìm thấy: 746,0.

Ví dụ 122



Ví dụ 122 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit (*R*)-2-hydroxy-3- phenylpropionic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,00 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 15,6, 7,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,34 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 14,1, 4,1 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,1, 10,3 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 2,86 – 2,64 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,92 – 1,57 (m, 10H), 1,40 (dt, J = 15,1, 8,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, axetonitril-d3) δ -77,38. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{48}ClN_3O_6S$: 746,3; được tìm thấy: 746,0.

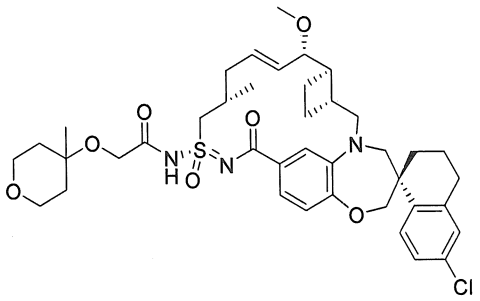
Ví dụ 123



Ví dụ 123 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 13,7, 6,6 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,54 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,86 – 3,67 (m, 3H), 3,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 2H), 2,19 (dq, J = 14,5, 7,2 Hz,

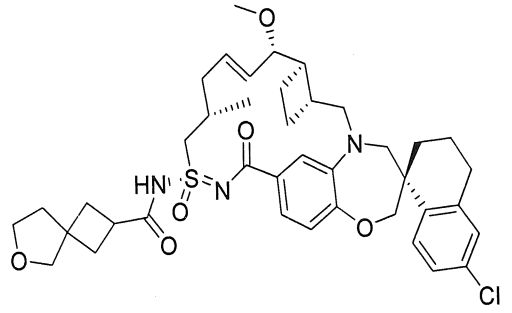
2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,90 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,83 – 1,63 (m, 3H), 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 1,34 (dt, J = 13,3, 8,0 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril-d3) δ -77,37. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3; được tìm thấy: 733,8.

Ví dụ 124



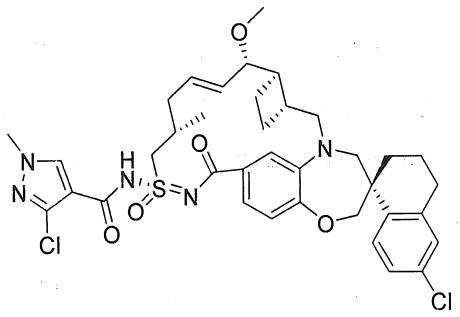
Ví dụ 124 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-((4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (dt, J = 14,7, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (ddd, J = 15,5, 7,5, 1,4 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 15,0, 5,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,79 – 3,75 (m, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 3H), 3,61 (dt, J = 11,6, 4,2 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,1, 10,8 Hz, 1H), 2,85 – 2,66 (m, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,15 (dt, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 3H), 1,84 – 1,56 (m, 8H), 1,40 (dt, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril-d3) δ -77,38. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,3; được tìm thấy: 753,9.

Ví dụ 125



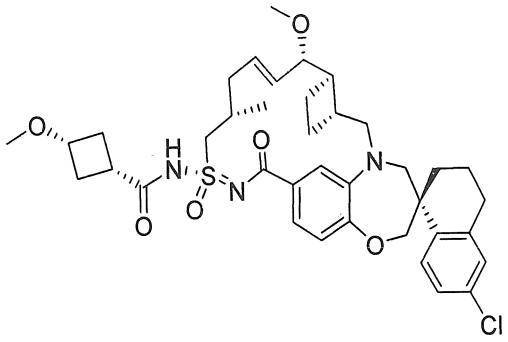
Ví dụ 125 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 6-oxaspiro[3,4]octan-2-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 – 5,99 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,5, 8,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 3H), 3,85 (ddd, J = 14,7, 4,9, 3,1 Hz, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 6H), 3,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,45 – 3,29 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,75 (dtt, J = 43,7, 17,9, 8,8 Hz, 4H), 2,51 – 2,13 (m, 7H), 2,10 – 1,99 (m, 3H), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,88 – 1,63 (m, 2H), 1,43 – 1,23 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 6,8, 1,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+$C_{40}H_{50}ClN_3O_6S$: 736,3; được tìm thấy: 736,12.

Ví dụ 126



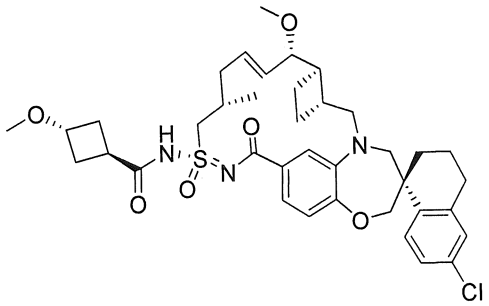
Ví dụ 126 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,00 – 6,87 (m, 2H), 6,04 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 – 3,75 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 – 3,00 (m, 1H), 2,91 – 2,70 (m, 2H), 2,62 – 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,07 (m, 4H), 2,05 – 1,73 (m, 3H), 1,44 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho $C_{37}H_{43}Cl_2N_5O_5S$: 739,24; được tìm thấy: 739,99.

Ví dụ 127



Ví dụ 127 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit cis-3-metoxyxyclobutancarboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (dt, J = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 14,8, 6,7 Hz, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 14,8, 5,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 13,7 Hz, 7H), 3,06 (dd, J = 15,1, 9,8 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 3H), 2,58 – 2,47 (m, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 2,14 (dd, J = 19,5, 10,9 Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,90 – 1,70 (m, 3H), 1,44 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3 (M+H); được tìm thấy: 710,1 (M+H).

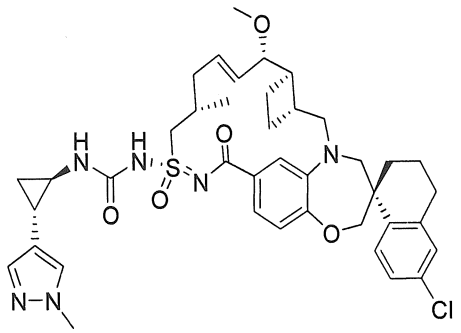
Ví dụ 128



Ví dụ 128 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit trans-3-metoxyxyclobutancarboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 4,1, 2,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 7,6, 3,7 Hz, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 15,2, 9,8 Hz, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,57 (qd, J = 8,1, 4,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,36 – 2,17

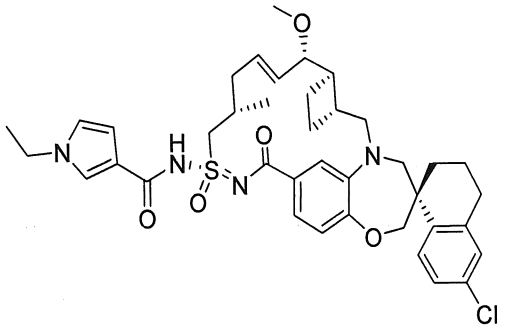
(m, 3H), 2,12 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,02 – 1,67 (m, 6H), 1,45 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3 (M+H); được tìm thấy: 710,1 (M+H).

Ví dụ 129



Ví dụ 129 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và trans-rac-(1R,2S)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)xyclopropanamin hydro clorua và trietylamin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 – 6,01 (m, 1H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 14,8, 6,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,08 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,92 – 2,51 (m, 5H), 2,45 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 4H), 1,81 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,19 – 1,12 (m, 3H), 1,03 (q, J = 6,3 Hz, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,3 (M+H); được tìm thấy: 760,8 (M+H).

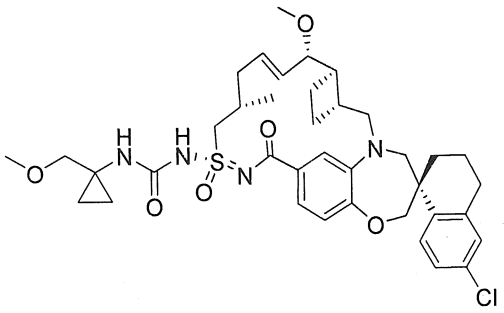
Ví dụ 130



Ví dụ 130 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-etylpyrrol-3-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 3,0, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 6,12 (dt, J = 14,4,

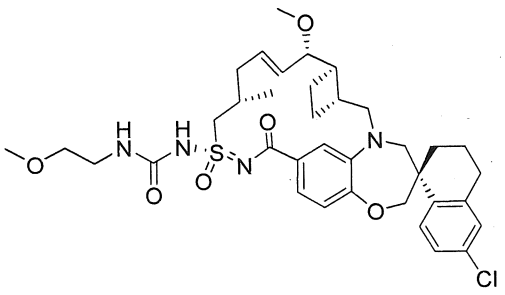
6,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 14,6, 6,3 Hz, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 4H), 3,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,82 – 3,75 (m, 1H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,32 – 2,15 (m, 2H), 2,12 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,88 – 1,69 (m, 3H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,31 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{47}ClN_4O_5S$: 719,3 (M+H); được tìm thấy: 718,8 (M+H).

Ví dụ 131



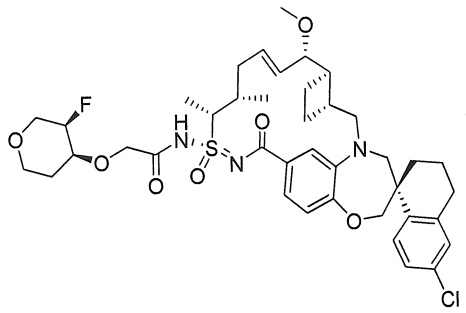
Ví dụ 131 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 1-(metoxymetyl)xyclopropanamin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 3,90 - 3,73 (m, 3H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (s, 4H), 3,07 (dd, J = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 3H), 2,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,19 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (tq, J = 17,6, 9,3, 8,8 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 12,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); được tìm thấy: 724,8 (M+H).

Ví dụ 132



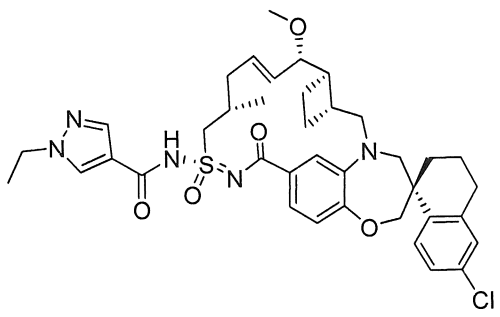
Ví dụ 132 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 2-metoxyetan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 15,0, 6,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 14,7, 6,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 2H), 3,91 - 3,62 (m, 4H), 3,49 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,66 (m, 3H), 2,57 - 2,28 (m, 3H), 2,28 - 2,04 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,66 (m, 3H), 1,54 - 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{36}H_{47}ClN_4O_6S$: 699,3 (M+H); được tìm thấy: 698,6 (M+H).

Ví dụ 133



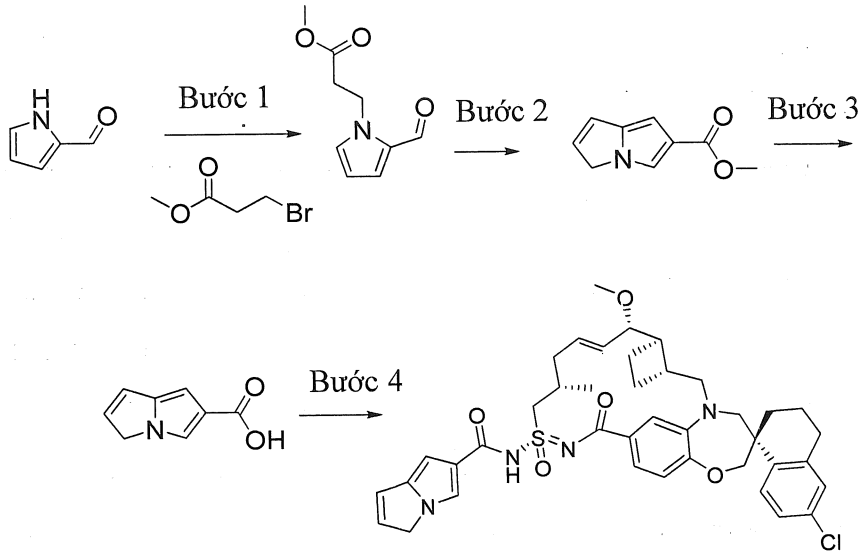
Ví dụ 133 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-(((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic và ví dụ 110. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 - 6,05 (m, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 4,08 - 3,83 (m, 4H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 3H), 2,51 - 1,61 (m, 12H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{40}H_{51}ClFN_3O_7S$: 772,3 (M+H); được tìm thấy: 772,2 (M+H).

Ví dụ 134



Ví dụ 134 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-etyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 14,7, 5,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,93 - 2,65 (m, 3H), 2,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 17,5, 8,9 Hz, 2H), 2,25 (dt, J = 26,4, 9,7 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 16,3, 5,2 Hz, 2H), 1,82 (dt, J = 23,0, 9,3 Hz, 4H), 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,3 (M+H); được tìm thấy: 719,0 (M+H).

Ví dụ 135



Bước 1: Điều chế metyl 3-(2-formyl-1H-pyrrol-1-yl)propanoat: Dung dịch pyrrolcarboxaldehyt (5,0 g, 0,053 mol) trong DMF khô (10 mL) được bổ sung từng giọt, trong môi trường nitơ, vào hỗn dịch đã khuấy của natri hydrua 60% (phân tán trong dầu) (2,56 g, 0,063 mol) trong DMF khô (40 mL). Nhiệt độ hỗn hợp được duy trì ở 0°C. Sau khi bổ sung hoàn tất, tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau đó dung dịch metyl 3-brompropanoat (13,17 g, 0,079 mol) được bổ sung từng giọt và nhiệt độ được cho phép tiếp tục tăng đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 48 giờ. Sau đó nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều

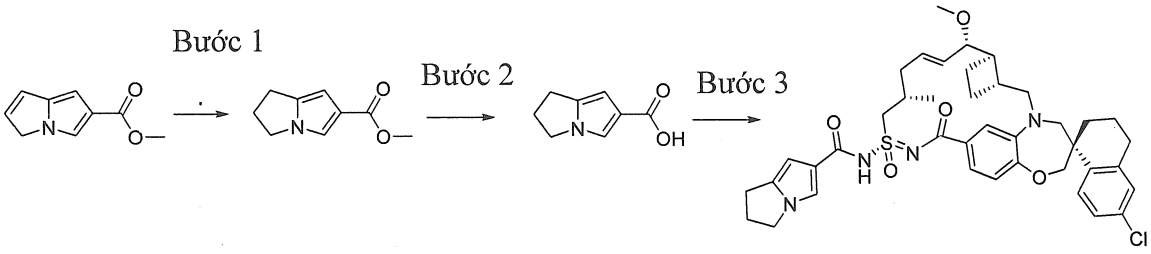
kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (cột silica gel, 0-80% EtOAc/Hexan) để tạo ra metyl 3-(2-formyl-1H-pyrrol-1-yl)propanoat.

Bước 2: Điều chế metyl 3H-pyrrolizin-6-carboxylat: Dung dịch metyl 3-(2-formyl-1H-pyrrol-1-yl)propanoat (2,0 g, 11,04 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung NaOMe (2,62 g, 12,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 48 giờ. Sau đó nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (cột silica gel, 0-80% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3H-pyrrolizin-6-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,58 (p, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,60 (dtd, *J* = 6,1, 2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,36 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,31 – 6,21 (m, 1H), 4,50 (tt, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Bước 3: Điều chế axit 3H-pyrrolizin-6-carboxylic: Dung dịch đã khuấy của metyl 3H-pyrrolizin-6-carboxylat (0,3 g, 1,8 mmol) trong metanol (6 mL) được bổ sung LiOH 2 N (1 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl 2N (1 mL) và cô đặc. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 3H-pyrrolizin-6-carboxylic.

Bước 4: Ví dụ 135 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3H-pyrrolizin-6-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,86 – 7,61 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,04 – 5,86 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,7, 7,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,20 – 3,94 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 42,9, 13,7 Hz, 3H), 3,58 – 3,39 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11 – 2,88 (m, 2H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,46 (t, J = 30,6 Hz, 4H), 2,16 – 1,66 (m, 7H), 1,28 (s, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{45}ClN_4O_5S$: 729,26; được tìm thấy: 729,30.

Ví dụ 136

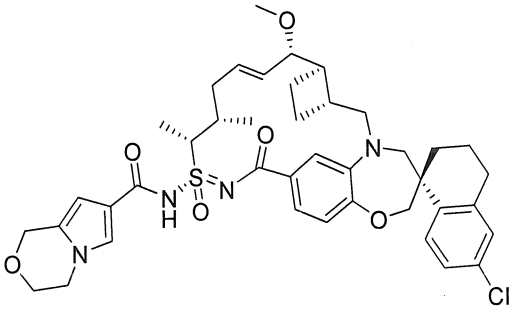


Bước 1: Điều chế metyl 2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-6-carboxylat: metyl 3H-pyrrolizin-6-carboxylat (300 mg, 1,85 mmol) và rodi (5% trên nhôm) được trộn trong etanol (10 mL). Hỗn hợp được khử khí, khí hydro được phun vào, và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp được lọc qua silic oxit và cô đặc. Sau đó nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm thu được metyl 2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-6-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,22 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,80 (ddd, *J* = 7,7, 6,7, 1,2 Hz, 2H), 2,48 (tt, *J* = 8,0, 6,8 Hz, 2H).

Bước 2: axit 2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-6-carboxylic được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 133 (bước 3) sử dụng metyl 2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-6-carboxylat thay vì metyl 3H-pyrrolizin-6-carboxylat.

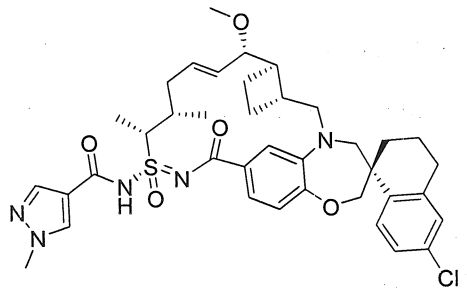
Bước 3: Ví dụ 136 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-6-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,05 – 5,89 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,6, 7,5 Hz, 1H), 4,18 – 3,69 (m, 7H), 3,30 (s, 4H), 3,08 – 2,94 (m, 1H), 2,92 – 2,74 (m, 3H), 2,61 – 2,32 (m, 5H), 2,21 – 1,62 (m, 13H), 1,41 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{47}ClN_4O_5S$: 731,30; được tìm thấy: 731,22.

Ví dụ 137



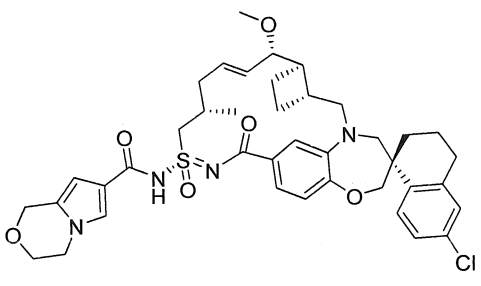
Ví dụ 137 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7-carboxylic và ví dụ 110. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 3,3, 1,1 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 3H), 3,92 – 3,79 (m, 2H), 3,76 – 3,65 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 3H), 2,42 (dt, J = 25,8, 9,3 Hz, 3H), 2,29 – 1,93 (m, 5H), 1,82 (q, J = 9,2 Hz, 3H), 1,72 – 1,55 (m, 4H), 1,41 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{49}ClN_4O_6S$: 761,29; được tìm thấy: 761,22.

Ví dụ 138



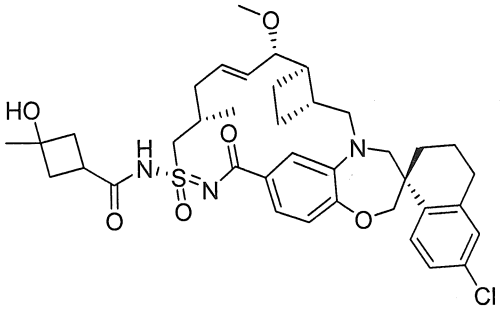
Ví dụ 138 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 110. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,89 (m, 2H), 5,96 (dd, J = 15,1, 8,6 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,86 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 2,41 (dt, J = 45,0, 9,2 Hz, 3H), 2,27 - 1,92 (m, 5H), 1,84 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 3H), 1,41 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_5S$: 720,29; được tìm thấy: 720,23.

Ví dụ 139



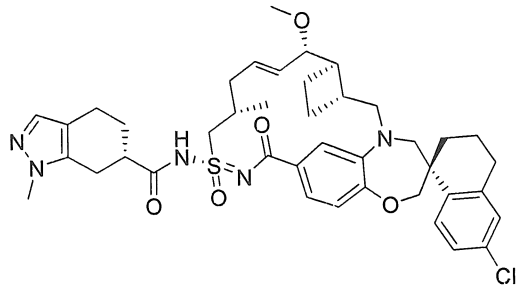
Ví dụ 139 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 5,99 (dt, J = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,6, 7,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,18 – 3,95 (m, 6H), 3,94 – 3,69 (m, 4H), 3,31 (s, 4H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,68 (m, 2H), 2,59 – 2,25 (m, 4H), 2,21 – 2,03 (m, 2H), 2,02 – 1,82 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,41 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{47}ClN_4O_6S$: 747,29; được tìm thấy: 747,04.

Ví dụ 140



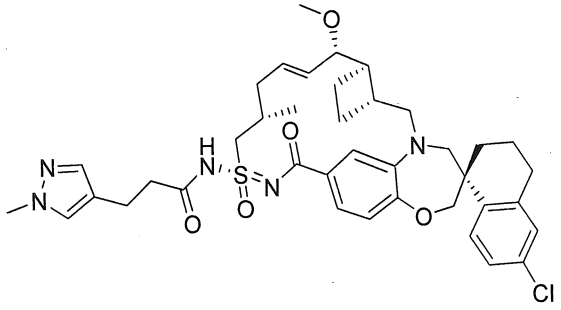
Hỗn hợp của axit 3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic (2,61 mg, 0,02 mmol) và ví dụ 109 (8,0 mg, 0,0134 mmol) trong DCM (1,0 mL) được làm mát về 0°C. 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (5,11 mg, 0,0268 mmol) được bổ sung tiếp theo là DMAP (3,27 mg, 0,0267 mmol). Phản ứng được loại bỏ khỏi bể làm mát và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng sau đó được cô đặc bằng cách loại bỏ DCM, pha loãng với DMF (1 mL), được lọc, và được tinh chế bằng pha đảo Gilson HPLC chuẩn bị (60-100% ACN/H_2O với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 140. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 14,8, 6,9 Hz, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,73 (m, 2H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 3H), 2,59 – 2,20 (m, 8H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,71 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calcd [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,3; được tìm thấy: 710,1.

Ví dụ 141



Ví dụ 141 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 140 sử dụng axit triệt quang 1-metyl-4,5,6,7-tetrahydroindazol-6-carboxylic thay vì axit 3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic. Đỉnh được rửa giải sau đó từ HPLC chuẩn bị pha đảo được chỉ định tùy ý là "S", không có hóa học lập thể thực sự được xác định. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 14,8, 4,9 Hz, 1H), 3,88 – 3,64 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,99 – 2,66 (m, 6H), 2,65 – 2,29 (m, 5H), 2,26 – 2,06 (m, 3H), 2,01 – 1,69 (m, 8H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calcd [M+H] $C_{41}H_{50}ClN_5O_5S$: 760,3; được tìm thấy: 760,1.

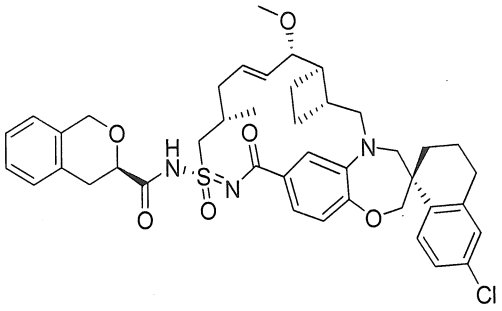
Ví dụ 142



Ví dụ 142 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 140 sử dụng axit 3-(1-metylpyrazol-4-yl)propanoic thay vì axit 3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic trong DMF (1,0 mL) cũng được bổ sung như đồng dung môi cho phản ứng này). 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 – 6,06 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,5, 8,4 Hz, 1H), 4,14 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (dd, J = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 5H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 4H), 2,74 – 2,66 (m, 2H), 2,57 – 2,38 (m, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,71 (m, 8H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

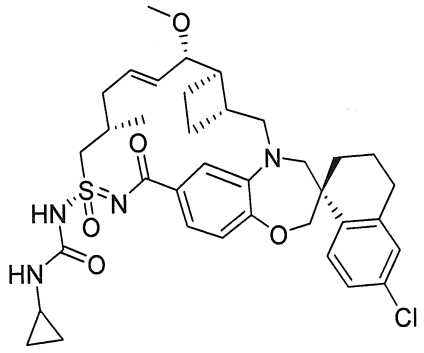
LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$ 734,35; được tìm thấy: 734,07.

Ví dụ 143



Ví dụ 143 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 140 sử dụng axit isochroman-3-carboxylic thay vì axit 3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic. Đỉnh được rửa giải sớm từ HPLC chuẩn bị pha đảo được chỉ định tùy ý là "R", không có hóa học lập thể thực sự được xác định. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 4H), 7,14 – 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 5,06-4,89 (m, 2H) 4,44 (dd, J = 9,7, 4,7 Hz, 1H), 4,22 – 4,01 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 14,9, 5,0 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 2,00 – 1,71 (m, 7H), 1,51 – 1,39 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{48}ClN_3O_6S$: 758,37; được tìm thấy: 758,07.

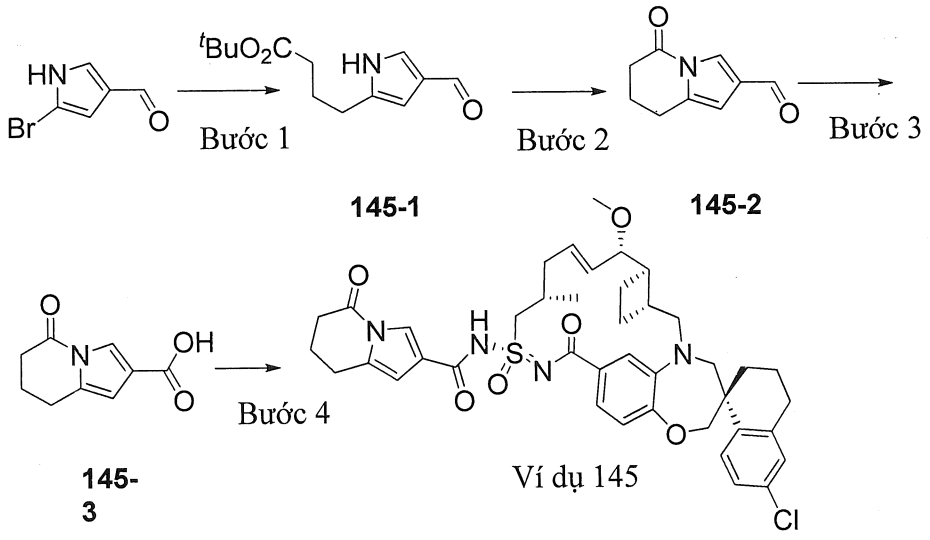
Ví dụ 144



Ví dụ 109 (350 mg, 0,59 mmol) được hòa tan trong DCM (5,9 mL) ở nhiệt độ phòng, trietylamin (0,24 g, 2,34 mmol) được bổ sung tiếp theo là isoxyanatoxyclopropan (107 mg, 1,3 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 2 giờ trước khi phản ứng được cô đặc bằng cách loại bỏ DCM, cặn thu được được hòa tan lại trong EtOAc (30 mL), và rửa bằng HCl 1N (15 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL), nước muối (15 mL), làm khô qua natri sulfat, được lọc, cô đặc, được hòa tan lại trong DCM, trộn với silica gel, cô đặc đến khô, và được tinh chế bằng combiflash hai lần (12 g silica gel, 0-10% DCM/2,0 N NH_3 trong MeOH, chất tải khô). Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra ví dụ 144. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,05 (m, 4H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 11,9 Hz, 3H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 15,0, 9,8 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 3H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,58 – 2,40 (m, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 3H), 1,83 – 1,69 (m, 3H), 1,51 – 1,34 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,66 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,56 – 0,48 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{45}ClN_4O_5S$: 681,28; được tìm thấy: 680,81.

Ví dụ 145



Bước 1: *tert*-Butyl but-3-enoat (1,40 mL, 5,75 mmol) được bổ sung trong vòng 2 phút qua xylanh vào dung dịch 9-borabixyclo[3,3,1]nonan được khuấy (0,5 M trong tetrahydrofuran, 17,2 mL, 9 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được làm ấm tới nhiệt độ phòng. Sau 4,5 giờ, 5-brom-1H-pyrrol-3-carbaldehyt (1,00 g, 5,75 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi(II) (210 mg, 0,287 mmol), kali cacbonat (1,59 g, 11,5 mmol), và *N*,*N*-dimetylformamit (30 mL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 75°C. Sau 50 phút, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

đến 100°C. Sau 23 giờ, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dietyl ete (400 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 × 350 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 145-1.

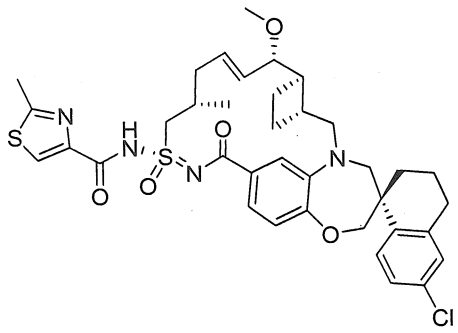
Bước 2: Dung dịch nước liti hydroxit (2,0 M, 11,0 mL, 22 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy kỹ 145-1 (517 mg, 2,18 mmol) trong tetrahydrofuran (17 mL), nước (5,0 mL), và metanol (5,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. Sau 3,5 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch nước hydro clorua (2,0 M, 20 mL) và etyl axetat (100 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 2 × 80 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (24 mL) và *N*,*N*-dimetylformamit (4,0 mL), 4-dimetylaminopyridin (400 mg, 3,27 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 phút, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N*'-etylcarbodiimit hydroclorua (774 mg, 4,36 mmol) được bổ sung. Sau 14 giờ, dietyl ete (120 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch hydro clorua có nước (0,05 M, 100 mL) và nước (100 mL), làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 80% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 145-2.

Bước 3: Hỗn hợp của dung dịch nước natri clorit (2,0 M, 469 mL, 0,94 mmol) và natri dihydro phosphat monohydrat (120 mg, 0,868 mmol) được bổ sung qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy kỹ của 145-2 (22 mg, 0,14 mmol) và 2-metyl-2-buten (143 mL, 1,35 mmol) trong *tert*-butanol (0,4 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 16,5 giờ, dung dịch nước hydro clorua (2,0 M, 20 mL) và etyl axetat (100 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 2 × 80 mL), làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 145-3.

Bước 4: Điều chế ví dụ 145: Ví dụ 145 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng 145-3 và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,20 – 6,06 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,93 – 3,65 (m, 3H), 3,40 (d, J = 14,2 Hz, 1H),

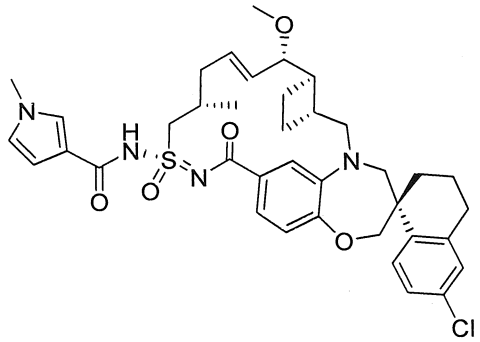
3,24 (s, 3H), 3,24 – 3,08 (m, 1H), 2,96 – 1,22 (m, 23H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{41}H_{48}ClN_4O_6S$: 759,3 (M+H); được tìm thấy: 759,0 (M+H).

Ví dụ 146



Ví dụ 146 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-metylthiazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 15,0, 6,4 Hz, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,3, 10,0 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,53 – 2,35 (m, 3H), 2,24 (tt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,79 (dt, J = 20,3, 8,5 Hz, 2H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+$C_{37}H_{43}ClN_4O_5S_2$: 723,248; được tìm thấy: 723,221.

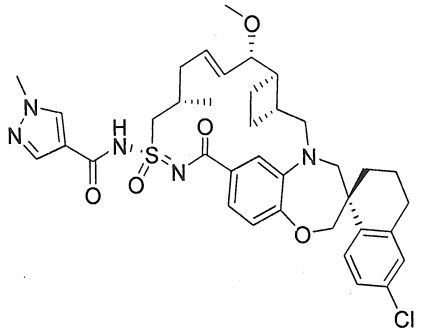
Ví dụ 147



Ví dụ 147 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,66 – 6,53 (m, 1H), 6,16 – 6,00 (m, 1H),

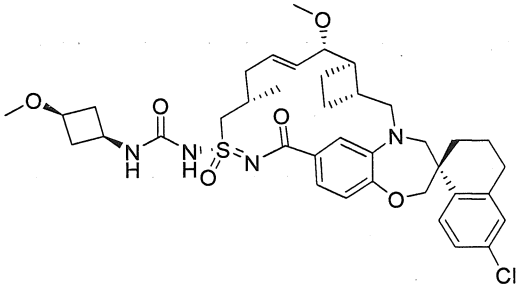
5,59 (dd, J = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 16,1, 5,8 Hz, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,85 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,10 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+$C_{38}H_{45}ClN_4O_5S$: 705,288; được tìm thấy: 705,295.

Ví dụ 148



Ví dụ 148 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 – 6,01 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,27 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,80 (s, 1H), 2,60 (s, 0H), 2,43 (s, 2H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,92 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+$C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,28; được tìm thấy: 706,27.

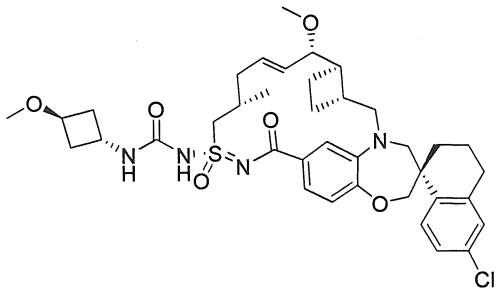
Ví dụ 149



Ví dụ 149 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và *cis*-3-metoxyxyclobutan-1-amin hydroclorua. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,75 (d, J

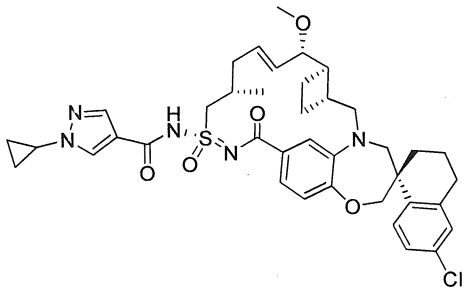
= 8,5 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 4,05 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H) 3,88 - 3,61 (m, 4H), 3,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,16 (m, 7H), 2,16 -2,07 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); được tìm thấy: 724,8 (M+H).

Ví dụ 150



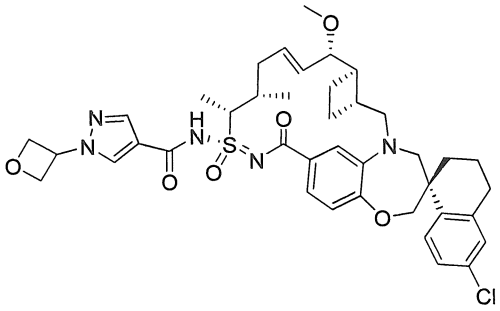
Ví dụ 150 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và *trans*-3-metoxyxyclobutan-1-amin hydroclorua. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 - 6,02 (m, 1H), 5,67 (dd, J = 15,5, 8,3 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (m, 2H) 3,88 - 3,61 (m, 4H), 3,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,16 (m, 7H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); được tìm thấy: 724,5 (M+H).

Ví dụ 151



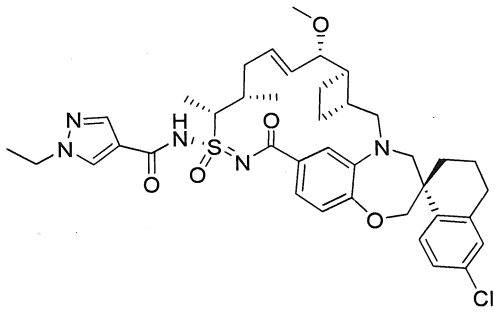
Ví dụ 151 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{46}ClN_5O_5S$: 732,3; được tìm thấy: 732,3.

Ví dụ 152



Ví dụ 152 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 110. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,16 - 6,09 (m, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,47 - 1,68 (m, 10H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{48}ClN_5O_6S$: 762,3; được tìm thấy: 762,1.

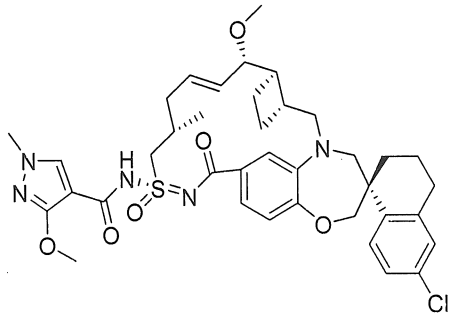
Ví dụ 153



Ví dụ 153 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-etyl-1H-pyrazol-4-carboxylic thay vì axit 3-metoxypropionic và ví dụ 110. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 - 6,08 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,12

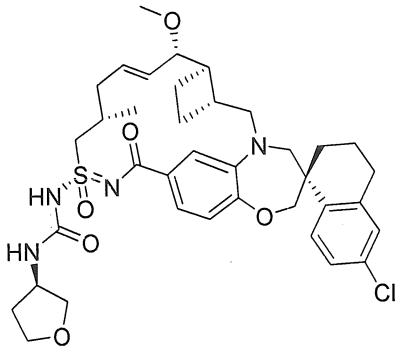
(q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,50 - 1,71 (m, 10H), 1,52 - 1,44 (m, 7H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho H+$C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,4; được tìm thấy: 734,2.

Ví dụ 154



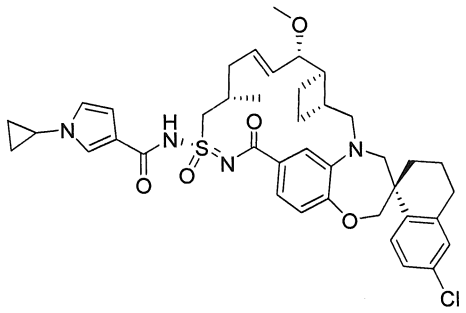
Ví dụ 154 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. Ví dụ 109 (620 mg, 1,04 mmol) được hòa tan trong diclometan (12 mL). Axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (324 mg, 2,08 mmol, 2 đương lượng) và *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (400 mg, 2,08 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng trước khi DMAP (253 mg, 2,08 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung một phần duy nhất. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và quá trình phản ứng được điều khiển bởi LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (60-100% ACN/H_2O với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 154. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,20 – 6,05 (m, 1H), 5,63 (dd, J = 15,5, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,51 (d, J = 26,7 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 10,9, 6,0 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,02 – 1,70 (m, 4H), 1,54 – 1,40 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 735,28; được tìm thấy: 735,94.

Ví dụ 155



Ví dụ 155 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và (3R)-tetrahydrofuran-3-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 – 5,98 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 8,8 Hz, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,75 (m, 6H), 3,72 – 3,62 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,55 – 2,37 (m, 3H), 2,32 – 2,07 (m, 3H), 1,97 – 1,76 (m, 8H), 1,43 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$, được tính toán: 711,29; được tìm thấy: 710,79.

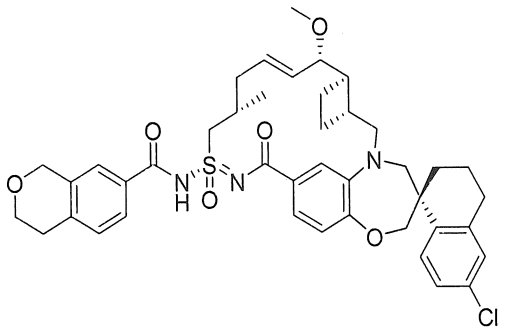
Ví dụ 156



Ví dụ 156 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5, và axit 1-xyclopropyl-1H-pyrrol-3-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 14,5, 6,8 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,14 - 3,94 (m, 3H), 3,87 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,0, 9,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,60 - 2,35 (m, 3H), 2,32 - 2,06 (m, 3H), 1,94 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 3H), 1,45

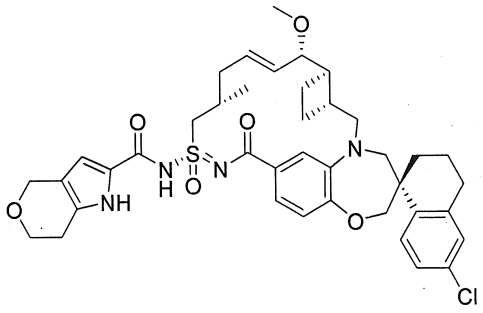
(t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,08 - 0,93 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{47}ClN_4O_5S$: 731,35; được tìm thấy: 729,83.

Ví dụ 157



Ví dụ 157 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 18 sử dụng axit 3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-7-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d_3) δ 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,92 (dt, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 15,3, 5,6 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84 – 3,64 (m, 3H), 3,26 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,84 – 2,65 (m, 3H), 2,50 – 2,21 (m, 3H), 2,19 – 2,00 (m, 3H), 1,91 – 1,81 (m, 3H), 1,79 – 1,63 (m, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{42}H_{48}ClN_3O_6S$: 758,33; được tìm thấy: 758,0.

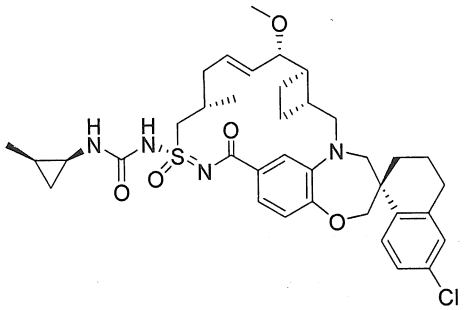
Ví dụ 158



Ví dụ 158 được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 18 sử dụng axit 1,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-b]pyrrol-2-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 9,87 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,98

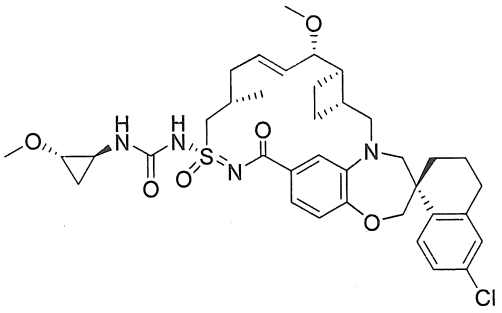
(dt, J = 13,9, 6,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,13 (dd, J = 15,0, 5,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 – 3,70 (m, 3H), 3,66 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,3, 10,1 Hz, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 3H), 2,52 (dd, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 16,5, 6,2 Hz, 2H), 2,27 – 2,08 (m, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 3H), 1,81 – 1,62 (m, 3H), 1,37 (dt, J = 15,1, 7,8 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z) : $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{40}H_{47}ClN_4O_6S$: 747,30; được tìm thấy: 747,0.

Ví dụ 159



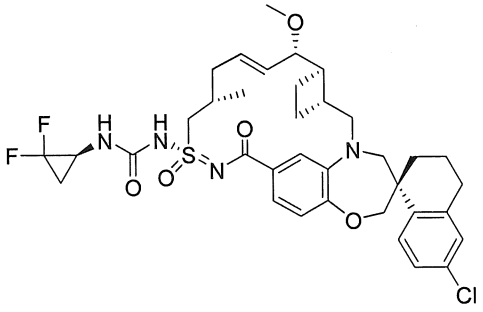
Ví dụ 109 (11 mg, 0,018 mmol), axit (1S,2R)-2-metylxyclopropan-1-carboxylic (0,014 mL, 0,147 mmol), diphenyl phosphoryl azit (0,032 mL, 0,147 mmol) và trimetylamin (0,028 mL, 0,202 mmol) được tạo huyền phù trong MeCN (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C qua đêm, tiếp theo làm mát đến RT. *i*-PrOAc (10 mL) và bão hòa NH_4Cl (8 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Các lớp được tách, và pha nước được chiết bằng*i*-PrOAc. Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa hai lần bằng nước, tiếp theo làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (50% EtOAc/Hex đến 40% MeOH/EtOAc) để thu được ví dụ 159 (6 mg). 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,17 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 4H), 3,69 (d, J = 32,3 Hz, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 21,0 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,50 (td, J = 7,3, 4,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,09 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 5H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,41 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,06 (dd, J = 18,0, 10,9 Hz, 14H), 0,89 (ddd, J = 15,2, 8,9, 4,2 Hz, 6H), 0,15 - 0,06 (m, 4H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); được tìm thấy: 695,2 (M+H).

Ví dụ 160



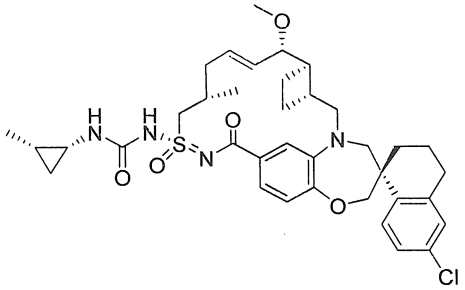
Ví dụ 160 được tổng hợp dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang theo cách giống như ví dụ 364, sử dụng ví dụ 109 và axit rac-(1S*,2S*)-2-metoxy xyclopropan-1-carboxylic. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; được tìm thấy: 710,68. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 2H), 6,10 – 5,92 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 2H), 3,90 – 3,71 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,55 – 2,28 (m, 3H), 2,26 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,67 (m, 7H), 1,41 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,86 – 0,76 (m, 1H).

Ví dụ 161



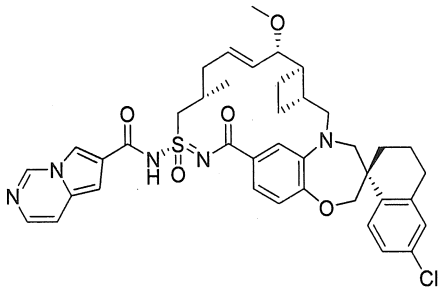
Ví dụ 161 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 364, sử dụng ví dụ 109 và axit (1R)-2,2-difloxyclopropancarboxylic. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{36}H_{43}ClF_2N_4O_5S$: 717,2684; được tìm thấy: 716,58. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 3H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 5,98 (dd, J = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 15,1, 6,2 Hz, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,59 (m, 4H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,64 (m, 2H), 2,56 - 2,25 (m, 3H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 6H), 1,52 – 1,34 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 162



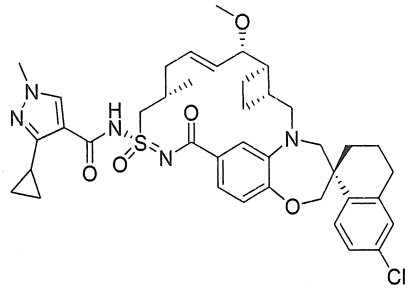
Ví dụ 162 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 159 sử dụng axit (1R,2S)-2-metylxyclopropan-1-carboxylic (0,014 mL, 0,147 mmol), diphenyl phosphoryl azit, trietylamin và ví dụ 109. LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_5S$: 695,3 (M+H); được tìm thấy: 695,2 (M+H).

Ví dụ 163



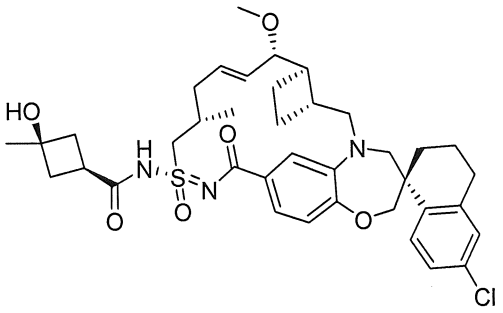
Ví dụ 163 được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 18 sử dụng axit pyrrolo[1,2-c]pyrimidin-6-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 8,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,03 – 5,90 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,79 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,74 – 3,64 (m, 2H), 3,30 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 2H), 2,85 – 2,66 (m, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 4H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 2,05 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 3H), 1,39 (dt, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 2H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{40}H_{44}ClN_5O_5S$: 742,28; được tìm thấy: 742,0.

Ví dụ 164



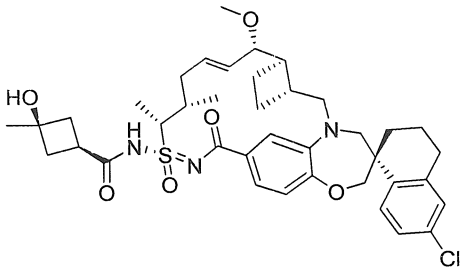
Ví dụ 164 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,28 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,19 – 6,05 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (s, 5H), 3,65 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 2,90 – 2,62 (m, 3H), 2,52 (d, *J* = 39,0 Hz, 3H), 2,28 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,01 – 0,79 (m, 5H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{48}ClN_5O_5S$: 746,3; được tìm thấy: 746,0.

Ví dụ 165



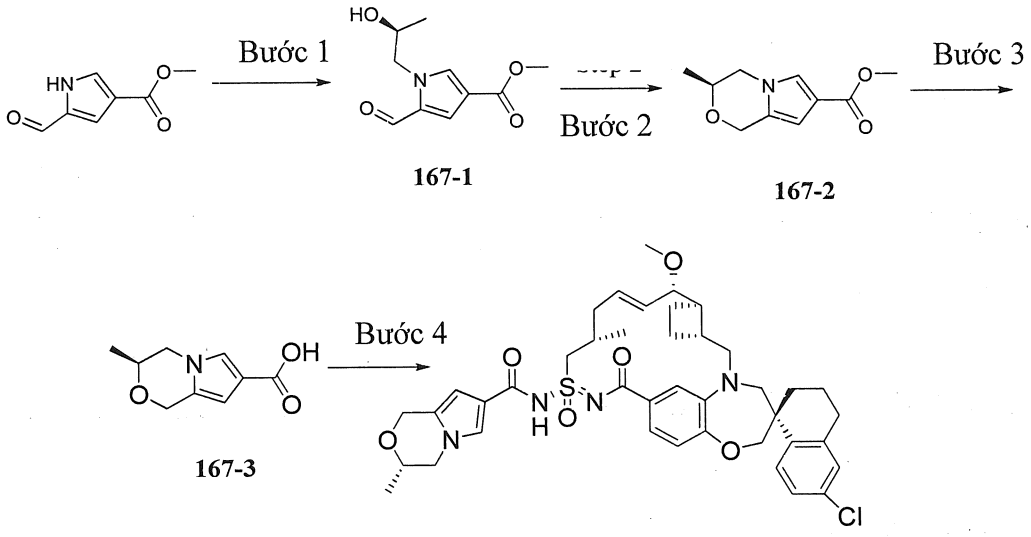
Ví dụ 165 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và axit cis-3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dt, J = 7,5, 2,0 Hz, 3H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 3H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 3H), 2,58 – 2,23 (m, 8H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,72 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{48}ClN_3O_6S$: 710,30; được tìm thấy: 710,05.

Ví dụ 166



Ví dụ 166 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 110 và axit cis-3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 – 5,92 (m, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,77 – 3,71 (m, 1H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,90 – 2,71 (m, 3H), 2,50 – 2,20 (m, 9H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,72 (m, 7H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,14 – 1,05 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{50}ClN_3O_6S$: 724,31; được tìm thấy: 723,99.

Ví dụ 167



Bước 1: Hỗn hợp đã khuấy kỹ của metyl 5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (500 mg, 3,27 mmol), (*S*)-2-metyloxiran (458 µL, 6,53 mmol), và xesi cacbonat (2,13 g, 6,53 mmol) trong axetonitril (6,0 mL) và metanol (2,0 mL) được gia nhiệt đến 60°C. Sau 45 phút, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và etyl axetat (60 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 40 mL), làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn

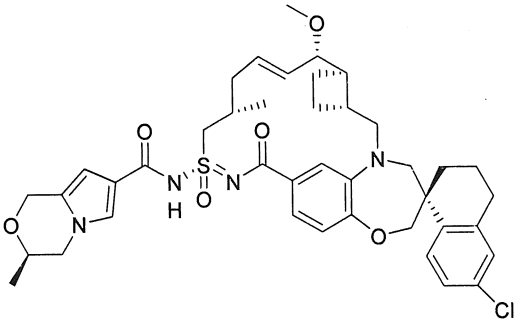
được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 70% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 167-1.

Bước 2: Axit trifloaxetic (163 µL, 2,13 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 167-1 (150 mg, 0,710 mmol) trong diclometan (40 mL) ở phòng 0°C. Sau 2 phút, trietylsilan (343 µL, 2,15 mmol) được bổ sung qua xylanh, và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 45 phút, trietylamin (1,0 mL) được bổ sung qua xylanh, và hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 40% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 167-2.

Bước 3: Dung dịch nước natri hydroxit (2,0 M, 800 µL, 1,6 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 167-2 (53,6 mg, 0,275 mmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL) và metanol (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60°C. Sau 3 giờ, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch nước hydro clorua (2,0 M, 1,0 mL) và etyl axetat (30 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 167-3.

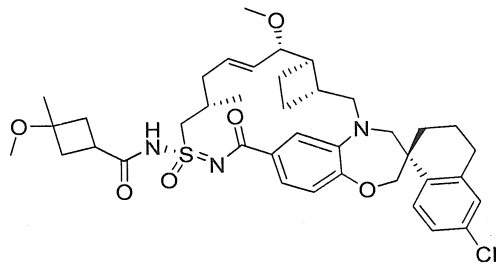
Bước 4: Điều chế ví dụ 167: Ví dụ 167 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 109 sử dụng 167-3 thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,21 (m, 4H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,32 - 5,99 (m, 2H), 5,70 - 5,58 (m, 1H), 4,89 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,23 - 3,59 (m, 9H), 3,43 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,85 - 1,17 (m, 19H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 761,0.

Ví dụ 168



Ví dụ 168 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 167 sử dụng (R)-2-metyloxiran ở bước 1 thay vì (S)-2-metyloxiran. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,24 – 6,11 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,4, 7,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,17 – 3,59 (m, 9H), 3,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,84 – 1,15 (m, 19H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 761,0.

Ví dụ 169

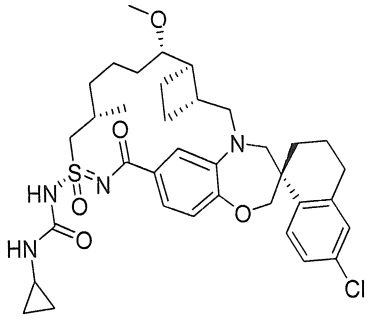


Điều chế axit 3-metoxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic: axit 3-hydroxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic (116 mg, 0,891 mmol) được hòa tan trong DMF (2,0 mL), dung dịch thu được được làm mát đến 0°C. Hỗn hợp đã khuấy trộn này được bổ sung natri hydrua 55% phân tán trong dầu khoáng (61,4 mg, 1,47 mmol). Hỗn hợp mới tạo ra được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi MeI (758 mg, 5,37 mmol) được bổ sung. Phản ứng sau đó được loại bỏ khỏi bể làm mát và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước đá, được phân vùng giữa EtOAc (15,0 mL) và nước (5,0 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (5,0 mL), làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc đến sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được hòa tan trong hỗn hợp của MeOH (2,0 mL) và THF (2,0 mL), và được xử lý bằng NaOH 1 N (4,45 mL, 4,45 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc. Cặn thu được được pha loãng bằng EtOAc (20,0 mL), được axit hóa bằng HCl 1N (5,0 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2x5,0 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 3,21 (s, 3H), 2,83 – 2,69 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 169 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và axit 3-metoxy-3-metyl-xyclobutancarboxylic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 9,2,

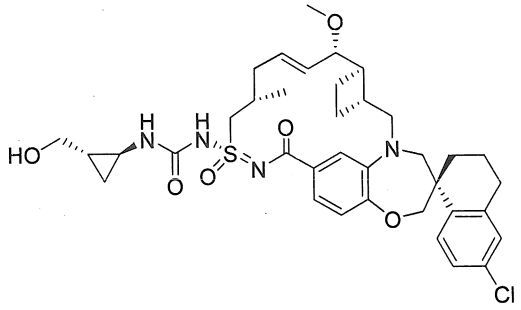
2,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 14,8, 6,8 Hz, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 3H), 3,84 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,70 (m, 3H), 2,54 – 2,24 (m, 6H), 2,22 – 2,05 (m, 4H), 2,00 – 1,72 (m, 7H), 1,39 (s, 4H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_3O_6S$: 724,35; được tìm thấy: 724,09.

Ví dụ 170



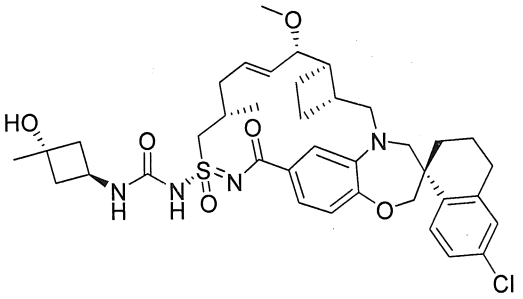
PtO_2 (1,33 mg) được tạo huyền phù trong dung dịch ví dụ 144 (20 mg) trong EtOH (5,0 mL), một giọt TFA từ đầu của pipet thủy tinh được bổ sung. Môi trường được trao đổi với hydro (bóng bay). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được khử khí và xả khí bằng nitơ, được lọc qua đĩa lọc Nalgene PTFE, và cô đặc. Cặn thu được sau đó được hòa tan trong DMF (1,2 mL), được lọc và được tinh chế bằng pha đảo Gilson HPLC chuẩn bị. Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc, được xử lý lại với hỗn hợp của ACN/H_2O, và được đông khô để tạo ra ví dụ 170 (6,30 mg). 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 3H), 3,88 – 3,80 (m, 1H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 5H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,88 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 1,86 (m, 5H), 1,81 – 1,61 (m, 4H), 1,60 – 1,29 (m, 7H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 0,60 – 0,49 (m, 2H). [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{47}ClN_4O_5S$: 683,30; được tìm thấy: 682,85.

Ví dụ 171



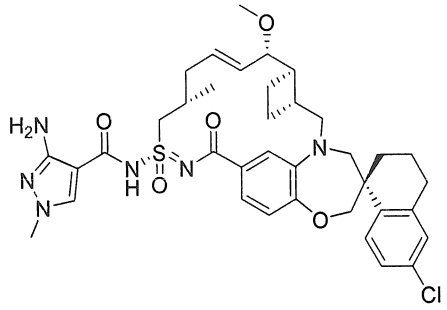
Ví dụ 171 được tổng hợp dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang theo cách giống như ví dụ 75, sử dụng ví dụ 109 và [rac-(1R*,2R*)-2-aminoxyclo propyl]metanol. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; được tìm thấy: 710,93. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 2H), 2,56 - 2,30 (m, 4H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,24 - 1,16 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 - 0,65 (m, 2H).

Ví dụ 172



Ví dụ 172 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và muối trans-3-amino-1-metylxyclobutan-1-ol HCl và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,12 – 6,01 (m, 1H), 5,71 – 5,58 (m, 1H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 3H), 3,65 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 5H), 2,33 – 1,74 (m, 13H), 1,45 – 1,35 (m, 4H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,80.

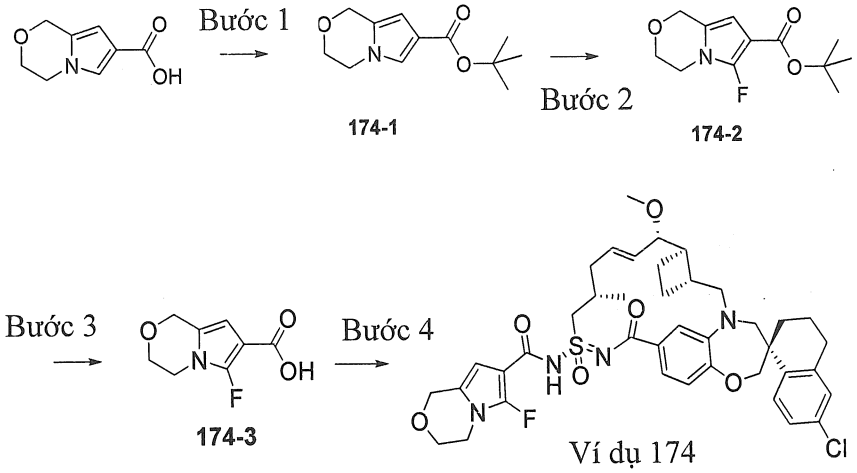
Ví dụ 173



Ví dụ 173 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 18 sử dụng axit 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 – 5,88 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 19,5, 8,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 – 3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,5 Hz, 1H), 2,88 – 2,64 (m, 3H), 2,59 – 2,33 (m, 3H), 2,18 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,03 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClN_6O_5S$: 721,29; được tìm thấy: 721,0.

Ví dụ 174

Bước 1: Điều chế 174-1: Dung dịch axit 3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7-carboxylic (1,1 g, 6,9 mmol) trong DCM (12 mL) được bổ sung từng giọt oxalyl clorua (1,3 g, 10,41 mmol) và tiếp theo là DMF (0,5 mL). Nhiệt độ hỗn hợp được duy trì ở 0°C. Sau khi quá trình thêm hoàn tất, tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 60 phút. Sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong dung dịch 2-metylpropan-2-ol (1,5 g, 20,8 mmol) trong DCM (5 mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn toàn, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (cột silica gel, 0-100% EtOAc/Hexan) để tạo ra 174-1.

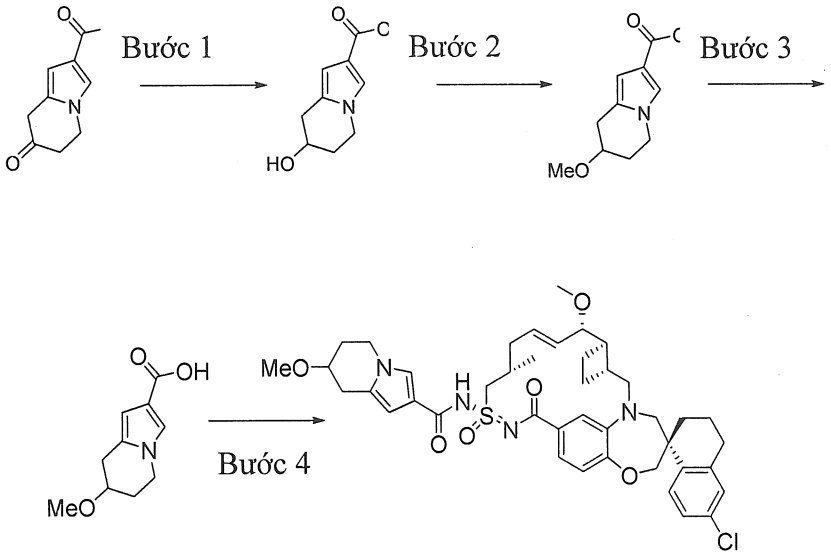


Bước 2: Điều chế 174-2: 174-1 (0,4 g, 1,79 mmol) trong ACN (10 mL) ở 0°C được bổ sung selectfluor (0,63 g, 1,79 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường (cột silica gel, 0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra 174-2.

Bước 3: Điều chế 174-3: 174-2 (40 mg, 0,16 mmol) trong DMC (4 mL) được bổ sung TFA (2 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được sử dụng như sản phẩm thô cho bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp ví dụ 174: Dung dịch đã khuấy của 174-3 (4,6 mg, 0,025 mmol) trong DCM (5 mL), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (5,1 mg, 0,033 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (4 mg, 0,033 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó ví dụ 109 (10 mg, 0,017 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc để thu được ví dụ 174. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 –7,14 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,06 – 5,89 (m, 1H), 5,61 (dd,J = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,17 – 3,99 (m, 3H), 3,98 – 3,68 (m, 5H), 3,29 (s, 1H),3,01 (dd, J = 15,1, 10,2 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 2,59 – 2,25 (m, 3H), 2,19 – 1,59 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{46}ClFN_4O_6S$: 765,27; được tìm thấy: 765,25.

Ví dụ 175



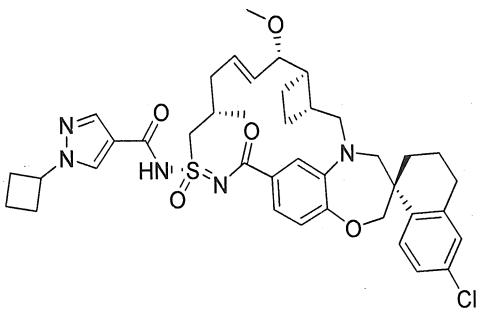
Bước 1: Metyl 7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat (50 mg, 0,26 mmol) được hòa tan trong MeOH (2,6 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C. Natri bohydrua (dư) được bổ sung một phần dưới dạng chất rắn. Phản ứng được điều khiển bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế qua sắc ký silica gel để thu được metyl 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat.

Bước 2: Metyl 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat (20 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong DMF và natri hydrua (60% phân tán trong dầu, 10 mg) được bổ sung một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút trước khi iodometan (dư) được bổ sung qua pipet. Quá trình phản ứng được điều khiển bằng TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (1x) tiếp theo là nước muối (2x). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Metyl 7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat được hòa tan trong hỗn hợp 1:1 của dioxan/NaOH 1 N. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trước khi nó được làm mát tới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1 N và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Ví dụ 175 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (dt, J = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 6H), 3,92 – 3,71 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,05 – 2,68 (m, 5H), 2,56 – 2,26 (m, 5H), 2,13 (m, 4H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,80 – 1,61 (m, 3H), 1,39 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{51}ClN_4O_6S$: 775; được tìm thấy: 774,9.

Ví dụ 176



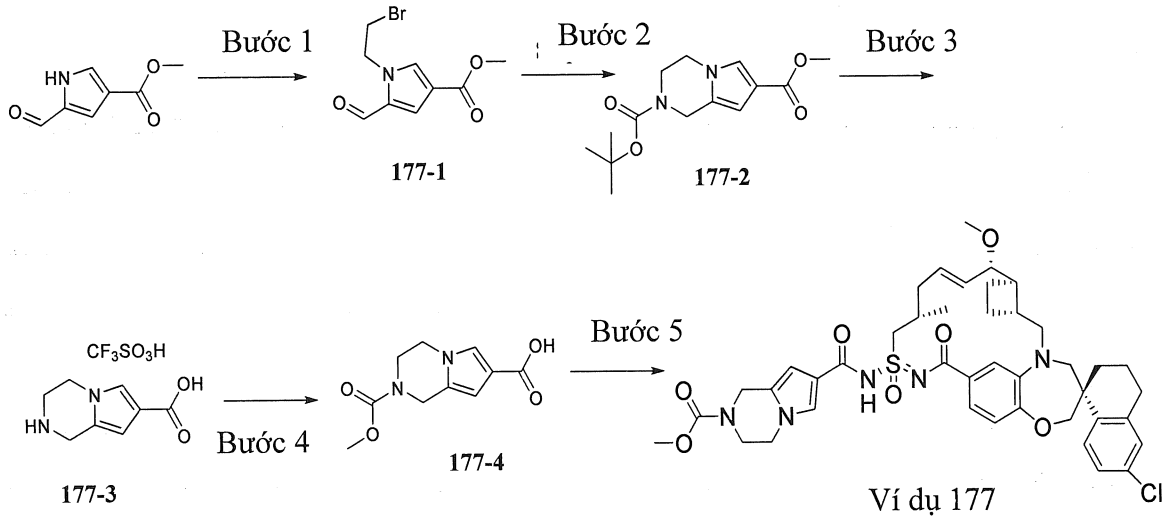
Ví dụ 176 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và axit 1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-carboxylic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,18 (dt, J = 13,9, 6,4 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,84 (, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 4H), 3,02 (dd, J = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 5H), 2,39 (m, 1H), 2,13 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 5H), 1,85 – 1,64 (m, 3H), 1,43 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_5O_5S$: 746,31 (M+H); được tìm thấy: 746,17 (M+H).

Ví dụ 177

Bước 1: Hỗn hợp đã khuấy kỹ của metyl 5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (1,50 g, 9,80 mmol), etylen bromua (10,0 mL, 188 mmol), và kali cacbonat (1,62 g, 11,8 mmol) trong axetonitril (20,0 mL) được gia nhiệt đến 80°C. Sau 60 phút, hỗn hợp phản

ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và etyl axetat (60 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 40 mL), làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 35% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 177-1.

Bước 2: Hỗn hợp đã khuấy kỹ của 177-1 (600 mg, 2,31 mmol) và natri azit (240 mg, 3,69 mmol) trong dimetylsulfoxit (3,0 mL) được gia nhiệt đến 85°C. Sau 45 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dietyl ete (120 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 × 100 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan tetrahydrofuran (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng. Dung dịch trimetylphosphin (1,0 M trong tetrahydrofuran, 3,46 mL, 3,5 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 39 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến 0°C. Natri bohydrua (349 mg, 9,23 mmol) và etanol (20 mL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 20 phút, dietyl ete (100 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được chiết bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 2 × 100 mL). Tetrahydrofuran (80 mL) và di-*tert*-butyl dicacbonat (1,51 g, 6,92 mmol) được bổ sung lần lượt vào lớp nước kết hợp được khuấy kỹ ở nhiệt độ phòng. Sau 60 phút, lớp nước được chiết bằng diclometan (4 × 150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 50% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 177-2.



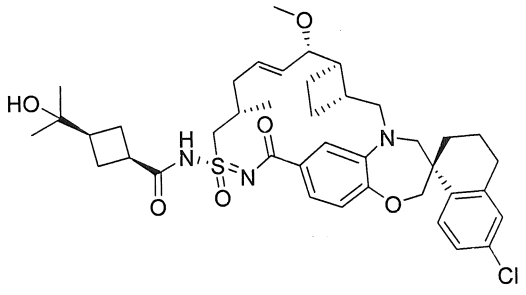
Bước 3: Dung dịch nước natri hydroxit (2,0 M, 1,47 mL, 2,9 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 177-2 (514 mg, 1,83 mmol) trong metanol (2,5

mL) và tetrahydrofuran (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. Sau 2 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch nước hydro clorua (2,0 M, 5 mL), nước muối (30 mL), và nước (10 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 × 60 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong benzen (30 mL), và hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (6 mL) ở nhiệt độ phòng, 2,6-lutidin (854 µL, 7,33 mmol) được bổ sung qua xylanh, và hỗn hợp thu được được khuấy. Trimetylsilyl triflometansulfonat (995 µL, 5,50 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 10 phút, metanol (10,0 mL) được bổ sung qua xylanh. Sau 10 phút, hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong benzen (10 mL). Hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 177-3.

Bước 4: Metyl cloformat (50,5 µL, 791 µmol) được bổ sung qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của 177-3 (50,0 mg, 158 µmol) và trietylamin (353 µL, 2,53 mmol) trong diclometan ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, axit trifloaxetic (0,2 mL) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 8% metanol trong diclometan) để tạo ra 177-4.

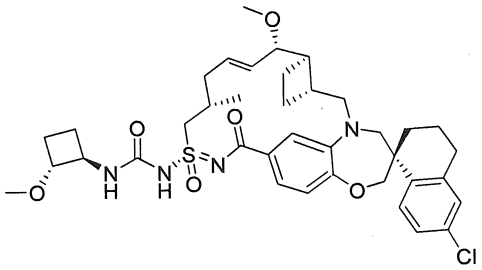
Bước 5: Điều chế ví dụ 177: Ví dụ 177 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 109 sử dụng 177-4 thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,21 - 6,07 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,65 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,89 - 1,21 (m, 16H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: 804,0.

Ví dụ 178



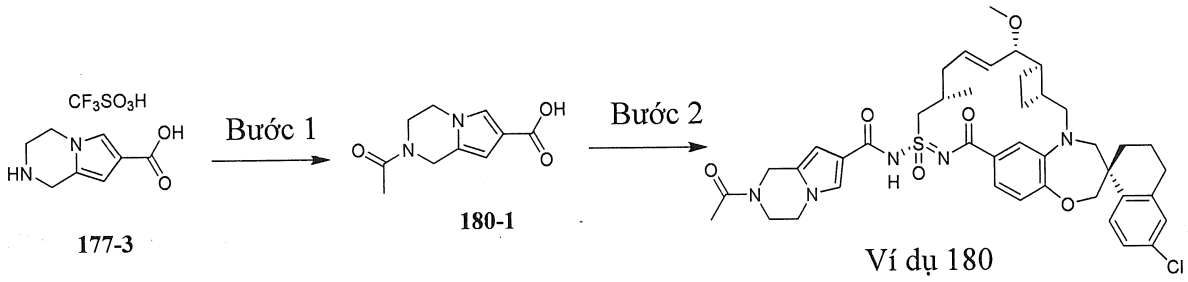
Ví dụ 178 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và axit 3-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)xyclobutancarboxylic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 14,7, 6,7 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 14,9, 5,2 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,51 – 2,40 (m, 3H), 2,36 – 2,23 (m, 4H), 2,18 – 2,06 (m, 4H), 2,01 – 1,72 (m, 7H), 1,49 – 1,40 (m, 1H), 1,14 – 1,09 (m, 9H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{40}H_{52}ClN_3O_6S$: 738,33; được tìm thấy: 738,03.

Ví dụ 179



Ví dụ 179 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ75 sử dụng ví dụ 109 và muối trans-2-metoxyxyclobutanamin HCl và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 8,1, 3,6 Hz, 1H), 6,11 – 5,99 (m, 1H), 5,60 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 3H), 3,88 – 3,64 (m, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,56 – 2,33 (m, 3H), 2,25 – 2,02 (m, 6H), 2,02 – 1,71 (m, 7H), 1,59 – 1,36 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,85.

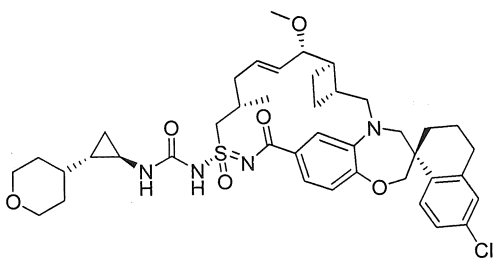
Ví dụ 180



Bước 1: Axetic anhydrit (74,7 µL, 791 µmol) được bổ sung qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của 177-3 (50,0 mg, 158 µmol) và trietylamin (353 µL, 2,53 mmol) trong diclometan ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng hplc chuẩn bị pha đảo (0,1% axit trifloaxetic trong axetonitril/nước) để tạo ra 180-1.

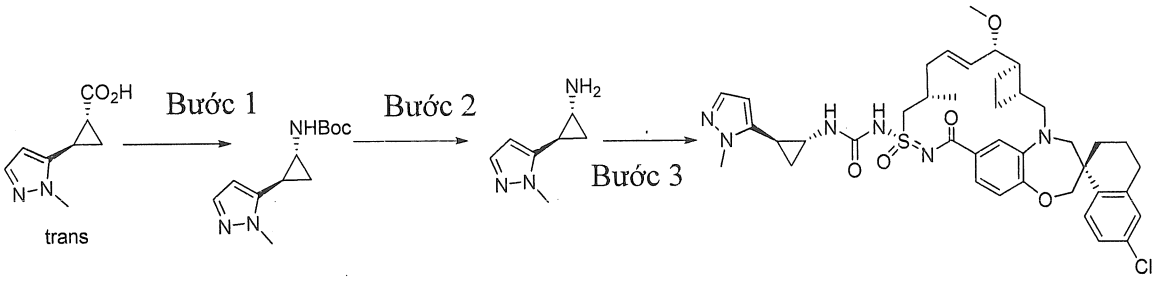
Bước 2: Ví dụ 180 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 109 sử dụng 180-1 thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,19 - 6,06 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,4, 7,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 0,92H), 4,69 (s, 1,08H), 4,34 - 3,60 (m, 10H), 3,44 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,90 - 1,23 (m, 19H), 1,18 - 1,09 (m, 3H). LCMS: 788,0.

Ví dụ 181



Ví dụ 181 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và muối (1R,2S)-2-tetrahydropyran-4-ylxyclopropanamin HCl và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 – 6,00 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,83 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 2H), 2,57 – 2,37 (m, 4H), 2,28 – 2,07 (m, 3H), 2,01 – 1,72 (m, 8H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,57 – 1,36 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 – 0,90 (m, 2H), 0,86 – 0,75 (m, 1H), 0,75 – 0,62 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{41}H_{53}ClN_4O_6S$: 765,34; được tìm thấy: 764,86.

Ví dụ 182



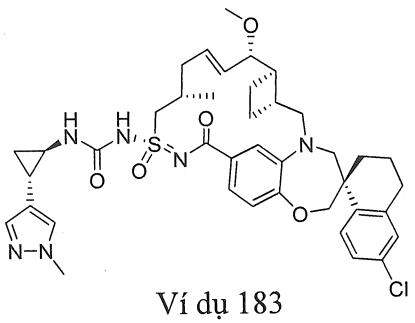
Bước 1: Điều chế rac-tert-butyl ((1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropyl)carbamat: Hỗn hợp phản ứng của trans-rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-carboxylic (70 mg, 0,42 mmol), diphenyl phosphoryl azit (0,095 mL, 0,44 mmol) và trietylamin (0,065 mL, 0,46 mmol) trong toluen (1,0 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 2 h. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt và hỗn hợp được bổ sung t-butanol (0,2 mL, 2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm (25 mg).

Bước 2: Điều chế rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin: Hỗn hợp phản ứng của rac-tert-butyl ((1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropyl)carbamat (85 mg, 0,36 mmol) trong DCM (2,0 mL) và TFA (0,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

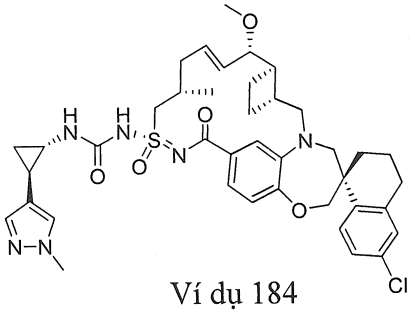
Bước 3: Điều chế ví dụ 182: Hỗn hợp phản ứng của ví dụ 109 (16 mg, 0,027 mmol), diphenyl cacbonat (36 mg, 0,168 mmol) và 4-dimetylaminopyridien (13,07 mg, 0,107 mol) trong ACN (1,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 h. Hỗn hợp được bổ sung trietylamin (0,19 mL, 1,34 mmol) và rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin (36,7 mg, 0,27 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (60-100% CAN/H2O, với TFA 0,1%) để tạo ra sản phẩm (10 mg). 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 1H), 6,19 - 5,94 (m, 2H), 5,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 22,8, 12,1 Hz, 3H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 3,08 (dd, J = 15,3, 9,9 Hz, 1H), 2,81 (q, J = 14,8, 11,3 Hz, 3H), 2,50 (d, J = 35,6 Hz, 3H), 2,34 - 2,14 (m, 2H), 2,14 - 1,87 (m, 5H),

1,80 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,56 - 1,18 (m, 5H), 1,23 - 1,03 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,32; được tìm thấy: 760,53.

Ví dụ 183 và ví dụ 184



Ví dụ 183



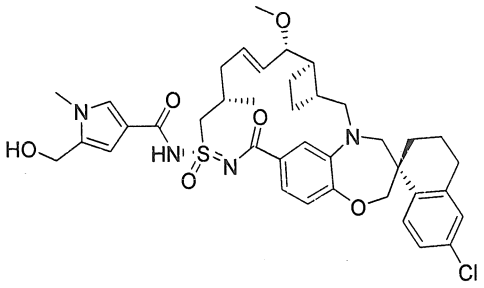
Ví dụ 184

Ví dụ 183 và ví dụ 184 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng rac-(1R,2S)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)xyclopropanamin thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. Hỗn hợp sản phẩm tinh khiết HPLC được tách bằng cách tách SFC bất đối xứng để tạo ra ví dụ 183 và ví dụ 184. Cấu trúc của mỗi hợp chất được phân bổ tùy ý.

Ví dụ 183: 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,0, 6,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (dd, J = 8,9, 3,6 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (ddd, J = 29,3, 20,8, 9,4 Hz, 4H), 1,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,04 (q, J = 6,3 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,32; được tìm thấy: 760,96.

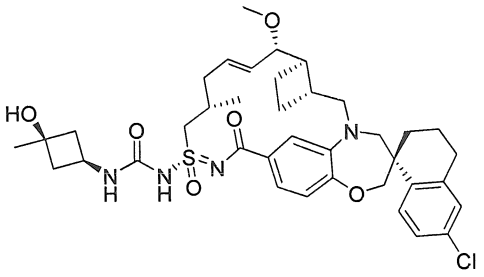
Ví dụ 184: 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 14,8, 8,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,72 (m, 4H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 2H), 2,66 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 30,1, 19,3 Hz, 3H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 2,14 - 1,93 (m, 4H), 1,93 - 1,66 (m, 4H), 1,50 - 1,23 (m, 4H), 1,23 - 1,09 (m, 3H), 1,04 (q, J = 6,3 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_6O_5S$: 761,32; được tìm thấy: 761,90.

Ví dụ 185



3-(Etyliminometylenamino)-N,N-dimetyl-propan-1-amin hydroclorua (9,6 mg, 0,050 mmol), và 4-(dimetylamino)pyridin (6,1 mg, 0,050 mmol) được bổ sung vào dung dịch axit 5-formyl-1-metyl-pyrrol-3-carboxylic (5,1 mg, 0,033 mmol) trong diclometan (1 mL). Sau 5 phút, ví dụ 109 (10 mg, 0,016 mmol) được bổ sung. Sau 17 h phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (8 mL) và rửa bằng nước (5 mL) và amoni clorua bão hòa (5 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong metanol (2 mL), và natri bohydrua (1,0 mg, 0,024 mmol) được bổ sung. Sau 3 h phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (8 mL) và rửa bằng bão hòa natri bicacbonat (5 mL) và amoni clorua bão hòa (5 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đem đi sắc ký nhanh (0-100% etyl axetat / hexan tiếp theo là rửa bằng metanol / etyl axetat 20%). Các phân đoạn sạch chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đồng bay hơi với axetonitril. Cặn được hấp thụ trong axetonitril (2 mL) và nước (2 mL). Dung dịch được đem đi đông khô, tạo ra ví dụ 185. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,16 (dt, J = 13,9, 6,5 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,48 – 4,30 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,96 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,04 (dd, J = 15,1, 9,5 Hz, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,12 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,04 – 1,86 (m, 2H), 1,77 (ddt, J = 24,2, 17,1, 9,1 Hz, 3H), 1,51 – 1,35 (m, 1H), 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_4O_6S$: 735,29 (M+H); được tìm thấy: 735,07 (M+H).

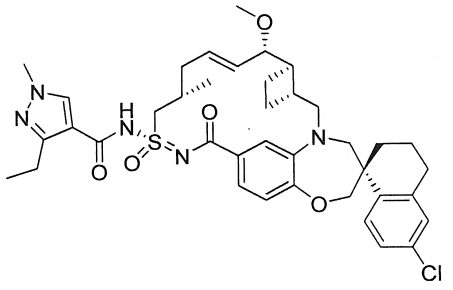
Ví dụ 186



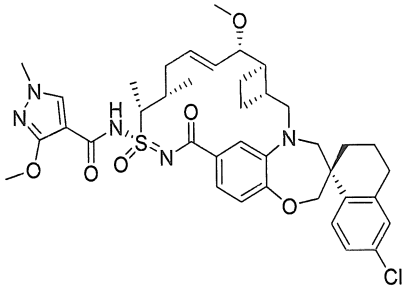
Ví dụ 186 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và cis-3-amino-1-metylxyclobutan-1-ol và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 – 5,97 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 4H), 3,64 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,86 – 2,71 (m, 2H), 2,52 – 2,36 (m, 5H), 2,23 – 1,90 (m, 9H), 1,81 – 1,70 (m, 3H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31, được tìm thấy: 724,78.

Ví dụ 187

Ví dụ 187 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,64 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,11 (dt, *J* = 15,0, 8,3 Hz, 1H), 2,80 (tdd, *J* = 22,6, 15,1, 8,6 Hz, 5H), 2,47 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,90 (d, *J* = 47,6 Hz, 4H), 1,38 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,26 – 1,10 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_5S$: 734,3; được tìm thấy: 734,0.



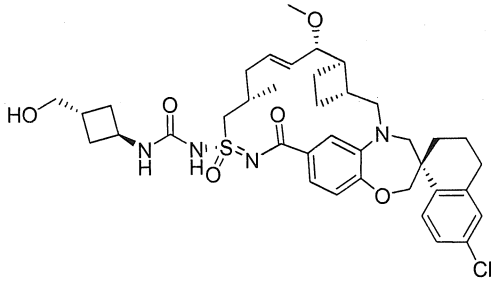
Ví dụ 188



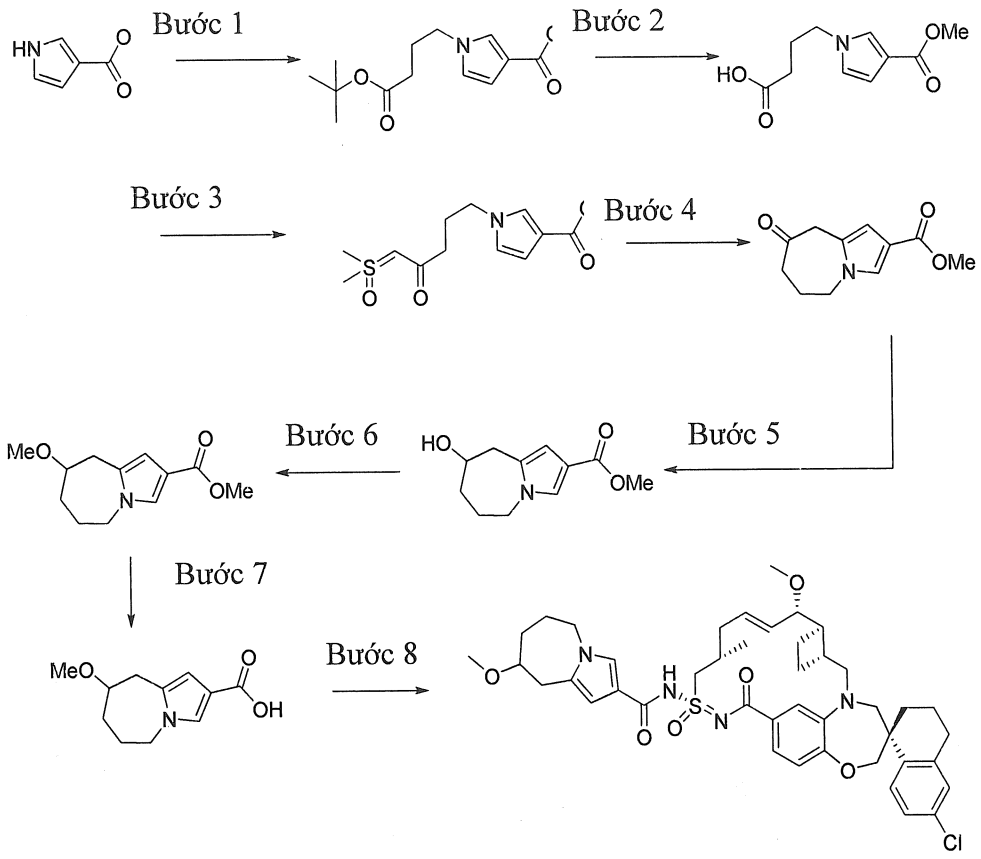
Ví dụ 188 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 110. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,58 (dd, *J* = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17 – 3,05 (m, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,52 – 2,06 (m, 6H), 2,05 – 1,70 (m, 6H), 1,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,3; được tìm thấy: 749,9.

Ví dụ 189

Ví dụ 189 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng *trans*-(3-aminoxyclobutyl)metanol và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,1 Hz, 4H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 4,18 - 3,95 (m, 3H), 3,90 - 3,65 (m, 4H), 3,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 2,78 (dt, J = 25,3, 16,7 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 33,4 Hz, 3H), 2,40 - 1,65 (m, 9H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{50}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,79.



Ví dụ 190



Bước 1: Metyl 1H-pyrrol-3-carboxylat (1,0 g, 7,99 mmol) được hòa tan trong DMF (15 mL), và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C qua bể nước đá. Natri hydrua (480 mg, 60% phân tán trong dầu, 12 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ đó trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt đến 55°C trong một giờ. *Tert*-butyl 4-brombutanoat (2,23 g, 10 mmol, 1,25 đương lượng) được bổ sung qua xylanh. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và quá trình phản ứng được điều khiển bằng TLC (1:2 EtOAc:Hexan). Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và rửa bằng nước (40 mL) sau đó nước muối (40 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột (100% hexan → 1:1 EtOAc:Hexan) để thu được metyl 1-(4-(tert-butoxy)-4-oxobutyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat.

Bước 2: Metyl 1-(4-(tert-butoxy)-4-oxobutyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat (1 g, 3,7 mmol) được hòa tan trong dung dịch tỉ lệ 1:3 của axit trifloaxetic (5 mL) và diclometan (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24

giờ sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đồng sôi với toluen (40 mL) để thu được axit 4-(3-(metoxycacbonyl)-1H-pyrrol-1-yl)butanoic (785 mg, 99%).

Bước 3: Hỗn dịch của axit 4-(3-(metoxycacbonyl)-1H-pyrrol-1-yl)butanoic (900 mg, 4,26 mmol) và HATU (1620 mg, 4,26 mmol, 1 đương lượng) trong THF (12 mL) được bổ sung trimetylamin (1293 mg, 12,78 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Trong bình riêng, hỗn dịch của trimetylsulfoxoni clorua (1,64 g, 12,78 mmol, 3 đương lượng) và kali tert-butoxit (1,43 g, 12,78 mmol, 3 đương lượng) được gia nhiệt đến 60°C qua khối kim loại trong 1,5 h. Khối gia nhiệt sau đó được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C trong 15 phút qua bể nước đá. Sản phẩm cộng HATU sau đó được bổ sung từng giọt qua xylanh trong 10 phút, trong khi đó hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu đỏ đậm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 h ở 0°C trước khi chúng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế qua sắc ký silica gel (5% MeOH/DCM) để thu được metyl 1-(5-(dimetyl(oxo)-λ^6-sulfanyliden)-4-oxopentyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat.

Bước 4: Metyl 1-(5-(dimetyl(oxo)-λ^6-sulfanyliden)-4-oxopentyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat (315 mg, 1,104 mmol) và clo(1,5-xyclooctadien) iridi (I) dime (74 mg, 0,11 mmol, 0,1 đương lượng) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được phun dòng khí argon trong 10 phút trước khi nó được gia nhiệt đến 80°C trong khoảng 10 phút, trong lúc này hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu xanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn thô được tinh chế qua sắc ký silica gel để thu được metyl 8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-2-carboxylat.

Bước 5: Metyl 8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-2-carboxylat (50 mg, 0,24 mmol) được hòa tan trong MeOH (2,4 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C. Natri bohydrua (dư) được bổ sung một phần dưới dạng chất rắn. Phản ứng được điều khiển bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế qua sắc ký silica gel thu được metyl 8-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-2-carboxylat.

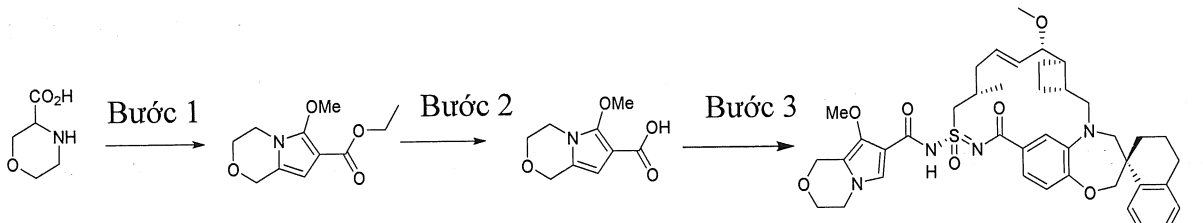
Bước 6: 8-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-2-carboxylat (23 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong DMF và natri hydrua (60% phân tán trong dầu, 10 mg) được bổ sung một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút trước khi

iodometan (dư) được bổ sung qua pipet. Quá trình phản ứng được điều khiển bằng TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (1x) tiếp theo là nước muối (2x). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7: Metyl 8-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-2-carboxylat được hòa tan trong hỗn hợp tỉ lệ 1:1 dioxan/NaOH 1 N. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trước khi nó được làm mát tới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1 N và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 8: Ví dụ 190 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 8-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-2-carboxylic và ví dụ 109. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{43}H_{53}ClN_4O_6S$: 789,3, được tìm thấy: 789,2.

Ví dụ 191



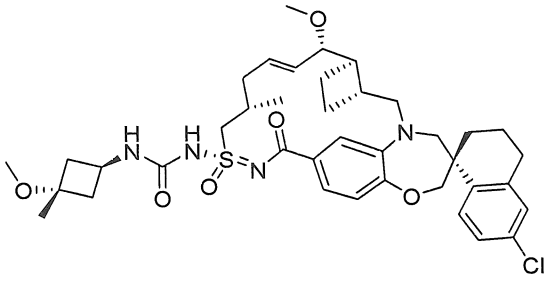
Bước 1: Etyl propiolat (421 µL, 4,16 mmol) được bổ sung trong 2 phút qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của axit morpholin-3-carboxylic (545 mg, 4,16 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,17 mL, 12,5 mmol) trong tetrahydrofuran (24 mL) và etanol (16 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 h, hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được làm khô đồng sôi từ toluen bằng cách cô đặc trong điều kiện áp suất giảm (2 × 20 mL). Cặn được hòa tan trong diclometan (77 mL). 4-(Dimetylamino)pyridin (254 mg, 2,08 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,59 mL, 9,14 mmol), và triphenylphosphin (1,28 g, 4,86 mmol) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được khuấy và làm mát đến 0°C. Iot (1,21 g, 4,78 mmol) được bổ sung. Sau 5 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 33 phút, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 50°C. Sau 1 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng,

và etyl axetat (250 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước hydro clorua (200 mL) và nước muối (150 mL), làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong axeton (30 mL), xesi cacbonat (5,42 g, 16,6 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Metyl sulfat (1,97 mL, 20,8 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 1 h, hỗn hợp thu được được lọc, và bánh lọc được chiết bằng diclometan (75 mL). Silica gel (12 g) được bổ sung dịch lọc kết hợp, và huyền phù thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 35% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 191-1.

Bước 2: Dung dịch natri hydroxit có nước (2,0 M, 5,22 mL, 10 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 191-1 (338,3 mg, 1,50 mmol) trong metanol (1,5 mL) và tetrahydrofuran (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. Sau 1 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch hydro clorua có nước (2,0 M, 6 mL) và nước muối (20 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết lần lượt bằng diclometan (2 × 30 mL) và etyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra 191-2.

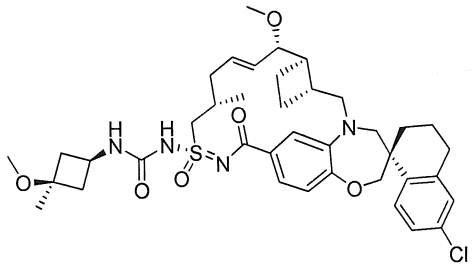
Bước 3: Ví dụ 191 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 109 sử dụng 191-2 thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,19 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,21 – 3,57 (m, 10H), 3,97 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,1, 11,0 Hz, 1H), 3,02 – 1,39 (m, 16H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 777,0.

Ví dụ 192



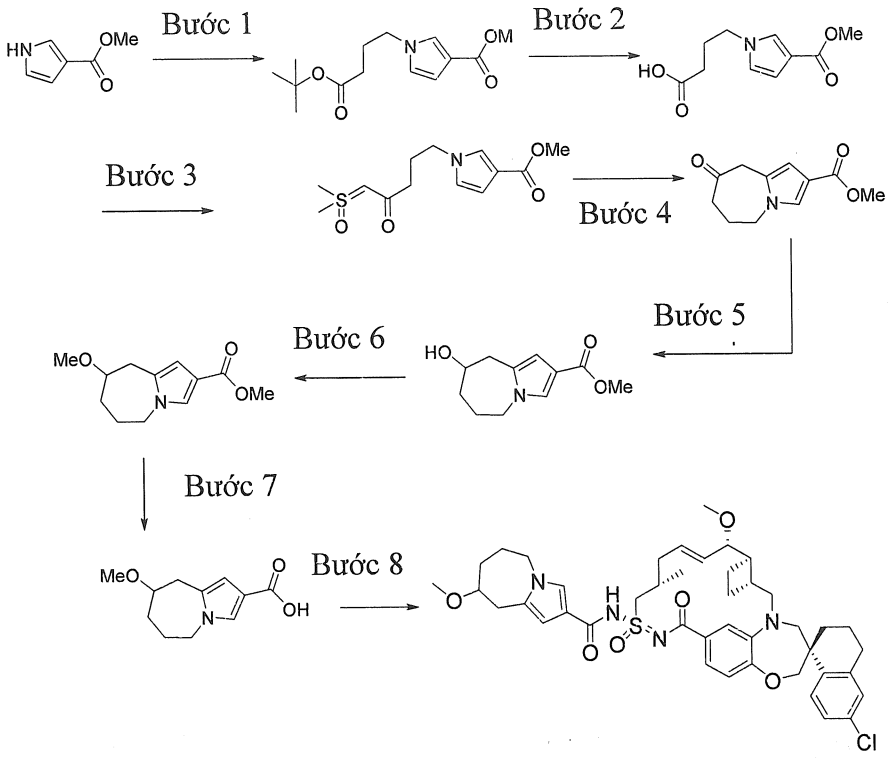
Ví dụ 192 được điều chế theo cùng trình tự như ví dụ 225 ngoại trừ ở bước 1 muối trans-3-amino-1-metyl-xyclobutanol HCl được sử dụng. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 – 6,01 (m, 1H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,57 – 2,43 (m, 5H), 2,26 – 1,77 (m, 12H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,36; được tìm thấy: 738,74.

Ví dụ 193



Ví dụ 193 được điều chế theo cùng trình tự ví dụ 225 ngoại trừ ở bước 2 iodometan được sử dụng thay cho iodoetan. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 15,2, 7,5 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,0, 6,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,96 – 3,73 (m, 4H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,55 – 2,32 (m, 5H), 2,26 – 1,91 (m, 9H), 1,80 (dt, J = 17,1, 9,2 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,36; được tìm thấy: 738,79.

Ví dụ 194

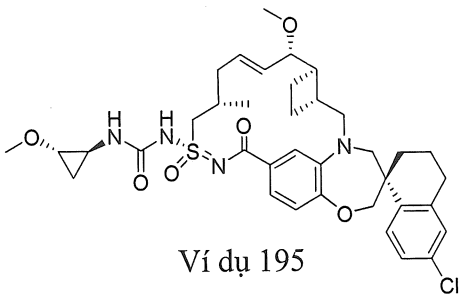


Bước 1: axit 3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (100 mg, 0,704 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và natri hydrua (60% phân tán, 84 mg, 2,1 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung một phần. Iodoetan (2,1 mmol, 328 mg, 3 đương lượng) được bổ sung qua pipet. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C đến khi TLC chỉ ra sự hấp thụ hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (3 mL) sau đó được pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột để thu được etyl 3-etoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat.

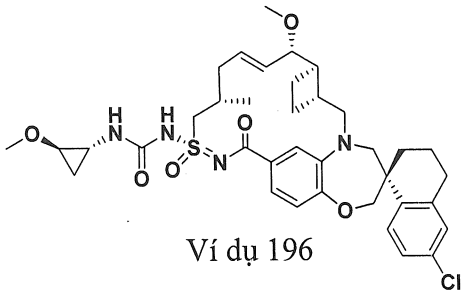
Bước 2: etyl 3-etoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (20 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp tỉ lệ 1:1 của 1,2-dioxan (1 mL) và dung dịch NaOH 1 N (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ (phản ứng được điều khiển bằng TLC và LCMS). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và dập bằng HCl 1 M (1,5 mL) sau đó pha loãng bằng EtOAc (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL) và nước muối (5 mL). Lớp hữu cơ này được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành axit 3-etoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Ví dụ 194 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-etoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,3; được tìm thấy: 750,1.

Ví dụ 195 và ví dụ 196



Ví dụ 195



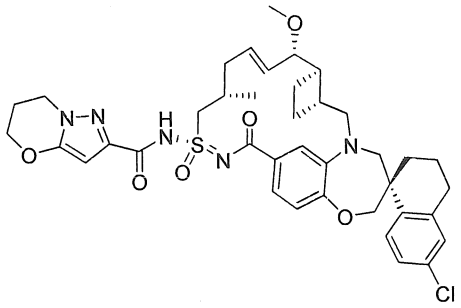
Ví dụ 196

Ví dụ 195 và ví dụ 196 được tinh chế từ ví dụ 160 bằng cách tách SFC bất đối xứng và hóa học lập thể được phân bổ tùy ý.

Ví dụ 195: 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 - 6,01 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,04 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,48 (ddd, J = 34,7, 22,9, 8,1 Hz, 3H), 2,17 (ddd, J = 33,0, 21,9, 10,5 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 14,6 Hz, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,43 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,02 (ddd, J = 8,9, 6,8, 3,8 Hz, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,29; được tìm thấy: 710,76.

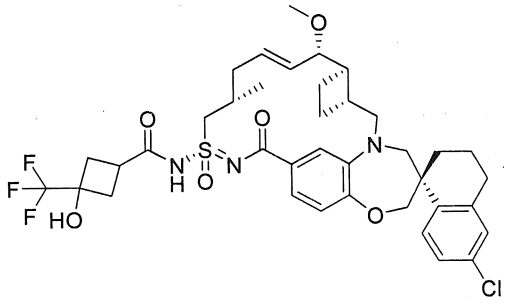
Ví dụ 196: 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,11 - 6,02 (m, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,6, 6,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,91 - 3,74 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,51 (d, J = 20,7 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,14 (t, J = 15,4 Hz, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,78 (tt, J = 16,9, 9,3 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,02 (ddd, J = 8,8, 6,7, 3,8 Hz, 1H), 0,85 - 0,78 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,29; được tìm thấy: 710,92.

Ví dụ 197



Ví dụ 197 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5 và axit 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,29 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H), 4,15 - 3,95 (m, 3H), 3,90 - 3,69 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,09 (dd, J = 15,2, 9,7 Hz, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (p, J = 5,9 Hz, 2H), 2,28 - 2,08 (m, 3H), 1,95 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,79 (q, J = 11,1, 9,0 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{46}ClN_5O_6S$: 748,29; được tìm thấy: 746,89.

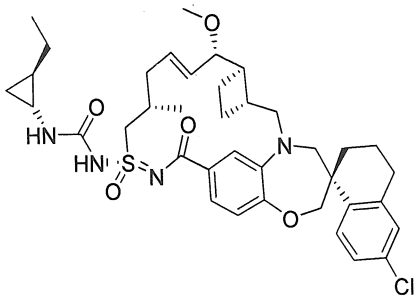
Ví dụ 198



Ví dụ 198 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 3H), 3,88 - 3,64 (m, 4H), 3,33 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,04 (dq, J = 17,7, 9,3, 8,7 Hz, 2H), 2,87 - 2,66 (m, 4H), 2,46 (dq, J = 24,9, 8,8, 7,2 Hz, 4H), 2,06 (s, 4H), 1,91 (t, J = 4,9

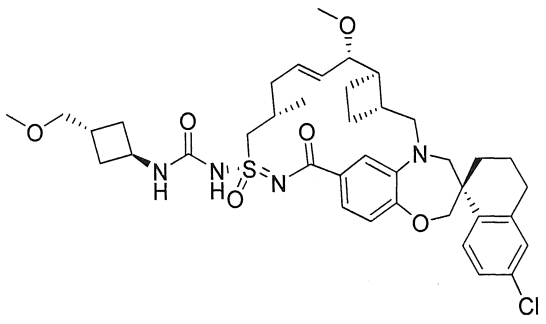
Hz, 3H), 1,84 - 1,63 (m,4H), 1,42 (dt, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{45}ClF_3N_3O_6S$: 764,26; được tìm thấy: 764,09.

Ví dụ 199



Ví dụ 199 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và *trans*-2-etylxyclopropan-1-amin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,20 – 6,04 (m, 1H), 5,52 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 2H), 3,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,03 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,22 (dt, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 1,77 (ddt, J = 25,7, 17,3, 9,2 Hz, 3H), 1,40 (dd, J = 14,0, 70 Hz, 2H), 1,23 (dt, J = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 1,12 – 1,06 (m, 3H), 1,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 0,89 – 0,77 (m, 1H), 0,69 – 0,55 (m, 2H), 0,50 (m, 2H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{50}ClN_4O_5S$: 709,31 (M+H); được tìm thấy: 709,38 (M+H).

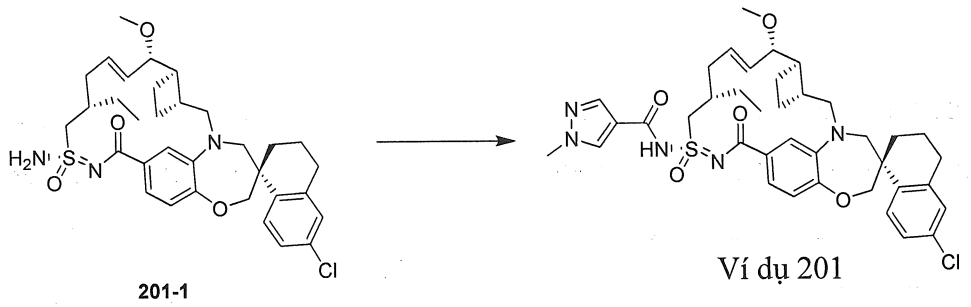
Ví dụ 200



Ví dụ 189 (6,0 mg) được xử lý bằng natri hydrua (75,0 mg, 60% phân tán trong dầu khoáng) và iodometan (12 mg, 0,008 mmol, 10 đương lượng) trong THF ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (30 mL) và tất cả được chiết bằng

EtOAc (30 mL). Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối (30 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng TLC chuẩn bị silica gel (5% MeOH / DCM, phát triển hai lần) để tạo ra ví dụ 200. 1H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,08 (m, 4H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,13 - 6,03 (m, 1H), 5,55 - 5,64 (m, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,00 - 2,10 (m, 19H), 2,00 - 1,64 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{52}ClN_4O_6S$: 739,32; được tìm thấy: 738,65.

Ví dụ 201



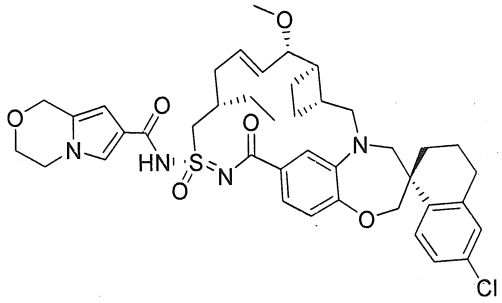
201-1 Ví dụ 201

Hợp chất trung gian 201-1 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 109-phương pháp 1 sử dụng (2S)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)-2-etylpent-4-en-1-sulfonimidamit (được chuẩn bị từ (S)-2-etylpent-4-en-1-sulfonamit) thay vì (4*S*)-5-[S-amino-N-[tert-butyl(dimetyl)silyl]sulfonimidoyl]-4-metyl-pent-1-en. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (dt, J = 14,8, 7,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,53 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,87 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 14,5, 3,6 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 15,0, 11,1 Hz, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,46 (dq, J = 20,6, 10,6, 9,1 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 14,3, 6,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,74 (dq, J = 33,7, 9,2, 8,8 Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (q, J = 13,3, 12,9 Hz, 1H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{33}H_{42}ClN_3O_4S$: 612,3; được tìm thấy: 612,5.

Ví dụ 201 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng hợp chất trung gian 201-1 và axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4)

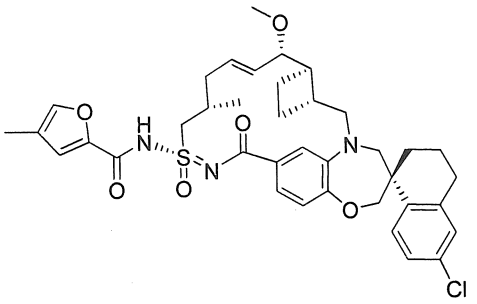
δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,17 (ddd, J = 14,6, 9,0, 5,1 Hz, 1H), 5,48 (dd, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,1, 9,3 Hz, 1H), 4,11 – 3,96 (m, 3H), 3,95 – 3,86 (m, 4H), 3,82 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,00 (dd, J = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,71 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,82 (m, 4H), 1,82 – 1,64 (m, 2H), 1,49 – 1,27 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClN_5O_5S$: 720,19 (M+H); được tìm thấy: 720,31 (M+H).

Ví dụ 202



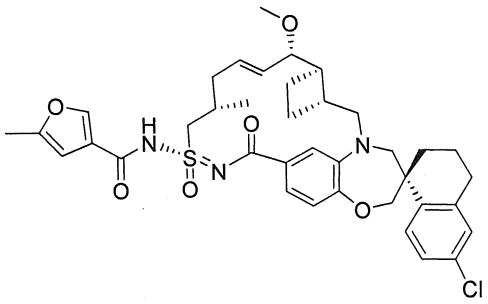
Ví dụ 202 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng hợp chất trung gian 201-1 và axit 3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7-carboxylic. ^{1}H 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,61 – 5,49 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,04 (m, 6H), 3,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 15,1, 9,4 Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,86 – 1,64 (m, 3H), 1,57 – 1,38 (m, 2H), .33 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{41}H_{50}ClN_4O_6S$: 761,31 (M+H); được tìm thấy: 761,34 (M+H).

Ví dụ 203



Ví dụ 203 được điều chế theo cách tương tự nhưví dụ 18 sử dụng axit 4-metylfuran-2-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 3H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 14,8, 8,8 Hz, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,38 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 15,1, 9,9 Hz, 1H), 2,93 - 2,67 (m, 2H), 2,61 - 2,36 (m, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 2H), 2,16- 2,07 (m, 3H), 2,08 (s, 3H) 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,46 (dt, J = 15,2, 7,5 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{45}ClN_3O_6S$: 706,26; được tìm thấy: 705,95.

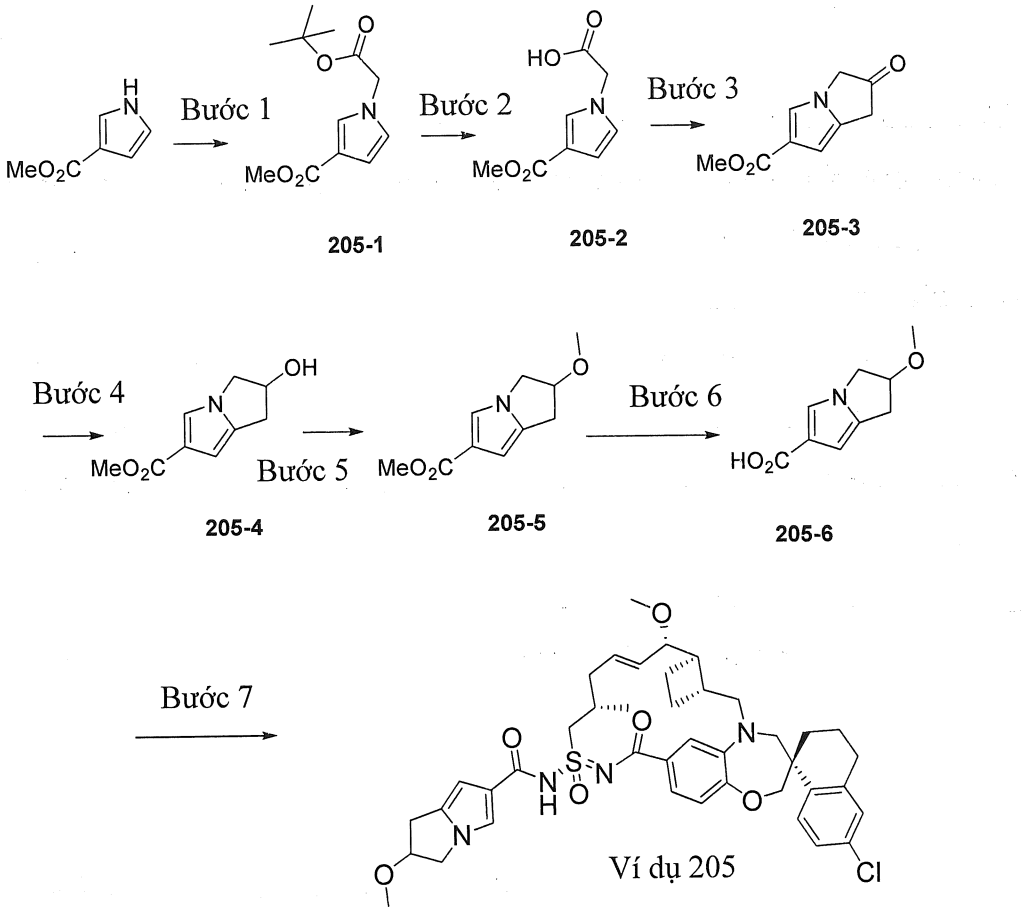
Ví dụ 204



Ví dụ 204 được điều chế theo cách tương tự nhưví dụ 18 sử dụng axit 5-metylfuran-3-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 8,4, 3,2 Hz, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,06 (dt, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,85 (t, J = 15,3 Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,38 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,3, 9,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 2H), 2,49 (d, J = 20,3 Hz, 4H), 2,31 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,29 - 2,07 (m, 3H), 2,09 (s, 4H), 2,02 - 1,89 (m, 3H), 1,77 (ddt, J = 25,6, 15,2, 7,9 Hz, 3H), 1,45 (dt, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{45}ClN_3O_6S$: 706,26; được tìm thấy: 706,06.

Ví dụ 205

Bước 1: Dung dịch metyl 1H-pyrrol-3-carboxylat (4,3 g, 0,034 mol) trong DMF khô (10 mL) được bổ sung từng giọt, trong môi trường nitơ, vào hỗn dịch được khuấy của NaH 60% (phân tán trong dầu) (1,6 g, 0,041 mol) trong DMF khô (40 mL). Nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì ở 0°C. Sau khi quá trình bổ sung hoàn tất, tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau đó dung dịch *tert*-butyl 2-bromaxetat (10,1 g, 0,052 mol) được bổ sung từng giọt và nhiệt độ được cho phép nâng lên đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 48 h. Sau đó nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sau đó cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường (cột silica gel, 0-100% EtOAc/Hexan) để tạo ra 205-1.



Bước 2: Dung dịch 205-1 (7,2 g, 0, 30 mol) trong DCM (45 mL) được bổ sung TFA (15 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó nước được bổ sung và các lớp được tách. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 205-2.

Bước 3: Hỗn dịch của 205-2 (4,3 g, 0,023 mol) và HATU (8,9 g, 0,023 mol) trong THF (60 mL) được xử lý bằng TEA (7,2 mL, 0,070 mol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 16 h. Riêng biệt, hỗn dịch của kali tert-butoxit (7,4 g, 0,066 mol) và trimetylsulfoxonium clorua (8,4 g, 0,066 mol) trong THF (70 mL) được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 2 h, và sau đó được làm mát trong bể nước đá trong khoảng 15 phút. Dung dịch este đã hoạt hóa sau đó được bổ sung từng giọt ở khoảng 0°C trong khoảng 45 phút. Hỗn hợp phản ứng còn được khuấy trong khoảng 1 h, sau đó phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tách giữa DCM và nước. Sau khi tách các lớp, pha hữu cơ được rửa bằng nước NaCl bão hòa, làm khô qua Mg_2SO_4, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế trên silica gel (80 g) sử dụng gradien của 0-100% EtOAc trong hexan. Dung dịch axit đã hoạt hóa và clo(l,5-xyclooctadien)iridi(I) dime (60 mg) trong DCE (80 mL) được khử khí. Hỗn hợp được gia nhiệt trong uw ở khoảng 80°C trong khoảng 10 phút, và sau đó được làm mát đến rt. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silica gel 5-80% EtOAc trong hexan để tạo ra 205-3.

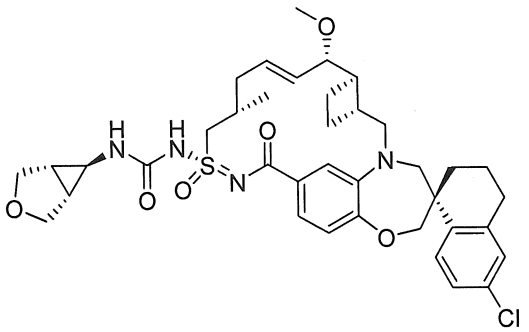
Bước 4: Dung dịch đã khuấy của 205-3 (50 mg, 0,27 mmol) trong metanol (5 mL) ở 0°C được bổ sung một phần nhỏ $NaBH_4$ (11 mg, 0,27 mmol) và khuấy ở 0°C trong 1 h và pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua 10%. Dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng việc sử dụng thiết bị bay hơi. Dung dịch nước còn lại được đem đi chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua natri sulfat và sau đó được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo ACN/nước 15-90% trong 15 phút bằng TFA 0,1% để tạo ra 205-4.

Bước 5: Điều chế 205-5: Dung dịch đã khuấy của 205-4 (32 mg, 0,17 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung NaH 60% (7 mg, 0,17 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được đem đi chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua natri sulfat và sau đó được cô đặc. Cặn được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 6: Dung dịch đã khuấy của 205-5 (30 mg, 0,15 mmol) trong metanol (3 mL) được bổ sung NaOH 1N (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl 1N (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 205-6.

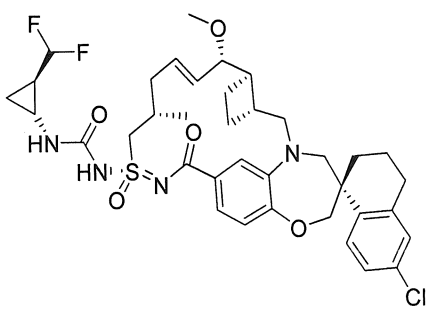
Bước 7: Ví dụ 205 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 174 sử dụng hợp chất trung gian 205-6 và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,75 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,00 (dt, J = 13,6, 6,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 11,9, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 4,14 – 3,95 (m, 3H), 3,93 – 3,65 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,20 – 2,66 (m, 5H), 2,58 – 2,26 (m, 3H), 2,19 – 1,61 (m, 6H), 1,28 (m, 5H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 – 0,63 (m, 2H).LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{49}ClN_4O_6S$: 761,31; được tìm thấy: 761,59.

Ví dụ 206



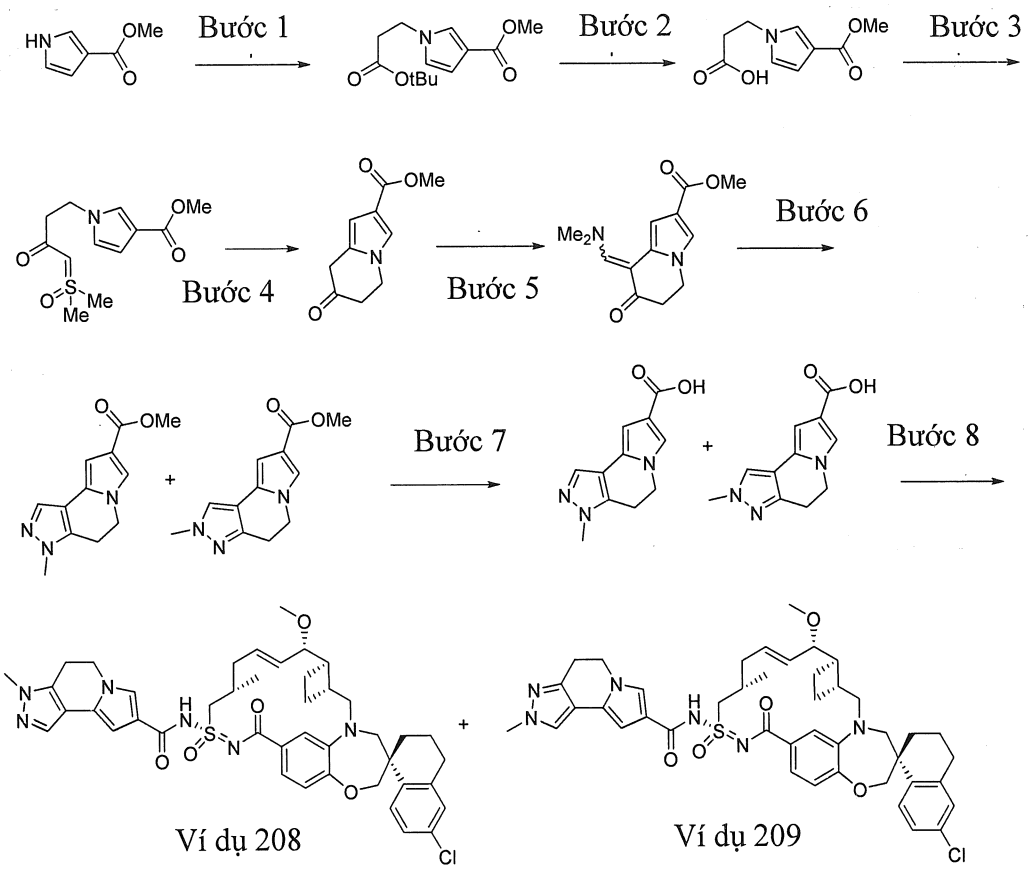
Ví dụ 206 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng (1*R*, 5*S*, 6R)-3-oxabixyclo[3,1,0]hexan-6-amin và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (br, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,35 – 3,32 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,45 (d, J = 28,6 Hz, 4H), 2,29 – 2,06 (m, 3H), 2,03 – 1,69 (m, 5H), 1,43 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClN_4O_6S$: 723,3; được tìm thấy: 722,9.

Ví dụ 207



Ví dụ 207 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và *trans*-2-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 – 5,99 (m, 1H), 5,99 – 5,67 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 22,7, 17,7, 9,6 Hz, 3H), 2,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,28 – 2,04 (m, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,69 – 1,49 (m, 1H), 1,44 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 0,95 (m, 2H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{46}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); được tìm thấy: 731,05 (M+H).

Ví dụ 208 và ví dụ 209



Bước 1: metyl 1H-pyrrol-3-carboxylat (2,0 g, 15,98 mmol) được hòa tan trong axetonitril (30 mL), và *tert*-butyl acrylat (2,46 g, 19,18 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung qua xylanh. 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (2,43 g, 15,98 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và quá trình phản ứng được điều khiển bằng TLC (1:2

EtOAc:Hexan). Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và rửa bằng amoni clorua bão hòa (40 mL) tiếp theo là nước muối (40 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột (100% hexan → 1:1 EtOAc:Hexan) để thu được metyl 1-(3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat (4,05 g, 94%).

Bước 2: metyl 1-(3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat (3,8 g, 15 mmol) được hòa tan trong dung dịch tỉ lệ 1:3 của axit trifloaxetic (10 mL) và diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đồng sôi bằng toluen (40 mL) để thu được axit 3-(3-(metoxycacbonyl)-1H-pyrrol-1-yl)propanoic (2,95 g, 99%).

Bước 3: Hỗn dịch của axit 3-(3-(metoxycacbonyl)-1H-pyrrol-1-yl)propanoic (2,00 g, 10,14 mmol) và HATU (3,86 g, 10,14 mmol, 1 đương lượng) trong THF (30 mL) được bổ sung trimetylamin (3,91 g, 30,43 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Trong bình riêng, hỗn dịch của trimetylsulfoxoni clorua (3,91 g, 30,43 mmol, 3 đương lượng) và kali tert-butoxit (3,41 g, 30,43 mmol, 3 đương lượng) được gia nhiệt đến 60°C qua khối kim loại trong 1,5 h. Khối gia nhiệt sau đó được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C trong 15 phút qua bể nước đá. Sản phẩm cộng HATU sau đó được bổ sung từng giọt qua xylanh trong 10 phút, trong khi đó hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu đỏ đậm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 h ở 0°C trước khi chúng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế qua sắc ký silica gel (5% MeOH/DCM) để thu được metyl 1-(4-(dimetyl(oxo)-λ^6-sulfanyliden)-3-oxobutyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat.

Bước 4: Metyl 1-(4-(dimetyl(oxo)-λ^6-sulfanyliden)-3-oxobutyl)-1H-pyrrol-3-carboxylat (150 mg, 0,553 mmol) và clo(1,5-xyclooctadien) iridi (I) dime (37 mg, 0,00553 mmol, 0,1 đương lượng) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được phun dòng khí argon trong 10 phút trước khi nó được gia nhiệt đến 80°C trong khoảng 10 phút, trong lúc này hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu xanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn thô được tinh chế qua sắc ký silica gel để tạo thành metyl 7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat.

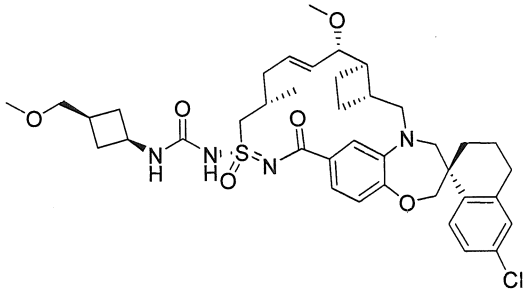
Bước 5: Metyl 7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat (40 mg, 0,207 mmol) được hòa tan trong DMF-DMA/EtOH (0,5 mL/0,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 80°C trong 16 giờ trước khi nó được làm mát đến nhiệt độ phòng, và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Metyl 8-((dimetylamino)metylen)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylat (15 mg) được hòa tan trong EtOH (0,5 mL) và metylhydrazin (0,1 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ trước khi nó được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được metyl 2-metyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-g]indolizin-8-carboxylat và metyl 3-metyl-4,5-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-g]indolizin-8-carboxylat.

Bước 7: Metyl 2-metyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-g]indolizin-8-carboxylat và metyl 3-metyl-4,5-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-g]indolizin-8-carboxylat (10 mg) hòa tan trong hỗn hợp 1:1 của dioxan/NaOH 1 N. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trước khi nó được làm mát tới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1 N và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

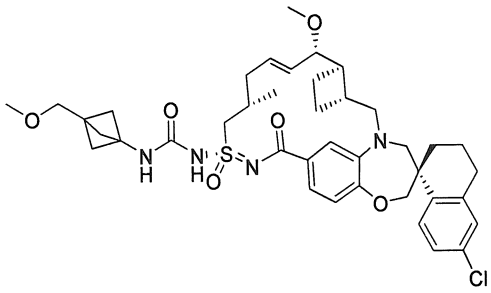
Bước 8: Hỗn hợp của đồng phân cấu tạo, metyl 2-metyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-g]indolizin-8-carboxylat và metyl 3-metyl-4,5-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-g]indolizin-8-carboxylat được ghép đôi với ví dụ 109 theo cách giống như ví dụ 18 và được tách bằng sắc ký pha đảo để tạo ra ví dụ 208 và ví dụ 209 tương ứng. Vùng phản ứng hóa học được dự kiến chỉ định. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{43}H_{49}ClN_6O_5S$: 797,3; được tìm thấy: 797,0.

Ví dụ 210



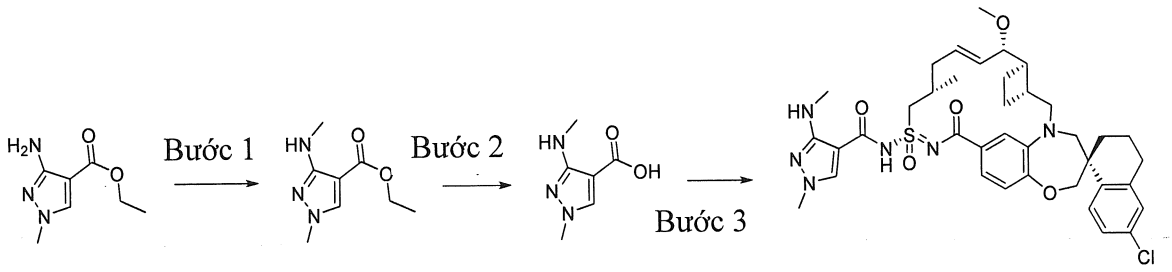
Ví dụ 210 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit *cis*-3-(metoxymetyl)xyclobutan-1-amin clohydric và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (br, 1H), 7,09 (br, 3H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,63 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 - 3,96 (m, 4H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,71 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,67 (m, 3H), 2,61 - 2,07 (m, 9H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,42 (s, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{52}ClN_4O_6S$: 739,32; được tìm thấy: 738,87.

Ví dụ 211



Ví dụ 211 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit 3-(metoxymetyl)bixyclo[1,1,1]pentan-1-amin clohydric và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 7,05 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,66 (dd, J = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,92 (m, 3H), 3,89 -3,62 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,42 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,06 (m, 11H), 1,99 (s, 6H), 1,97 - 1,67 (m, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_4O_6S$: 751,32; được tìm thấy: 750,72.

Ví dụ 212



Bước 1: Điều chế etyl 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat: Bình đáy tròn được nạp etyl 3-amino-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (267 mg, 1,58 mmol). Bình được đặt trong chân không cao trong 5 phút sau đó được nạp đầy lại bằng nitơ.

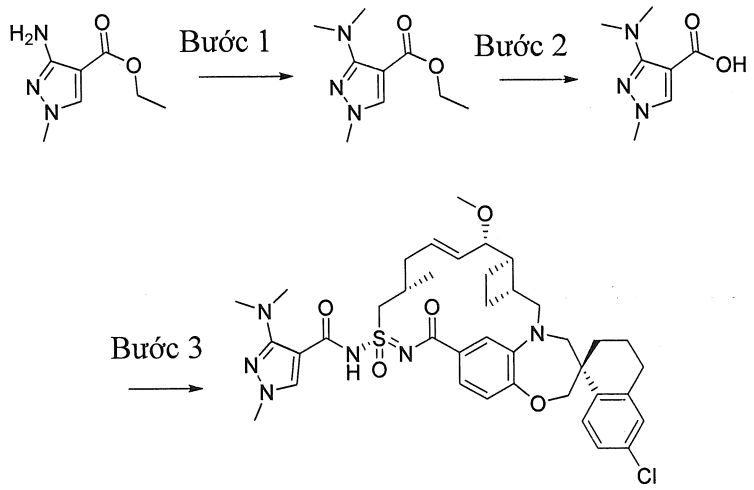
THF (thuốc thử giới hạn 8 mL, 0,2 M) được bổ sung, sau đó natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 73 mg, 1,89 mmol) ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 45 phút, và sau đó iodometan (0,20 mL, 3,1 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 20°C trong 19 h. Iodometan (0,10 mL, 1,6 mmol) được bổ sung nhiều hơn. Thiết bị ngưng hồi lưu được lắp đặt trong môi trường nitơ và phản ứng được làm ấm đến 70°C trong khối kim loại gia nhiệt trong 2 h. Phản ứng được điều khiển bằng LCMS đến khi sự tạo thành etyl 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat và etyl 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat quan sát được. Phản ứng được loại bỏ khỏi khối gia nhiệt và được phép làm mát đến 20°C. Phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết thành etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong diclometan và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 24 g, 0 đến 100% etyl axetat trong hexan). Sản phẩm hoạt động với tia UV đầu tiên được rửa giải ở etyl axetat 40%, sản phẩm hoạt động với tia UV thứ hai được được rửa giải ở etyl axetat 50%, và sản phẩm hoạt động với tia UV thứ ba được rửa giải ở etyl axetat 70%. Các đoạn chứa sản phẩm hoạt động với tia UV thứ hai được gom lại và cô đặc trong chân không để thu được etyl 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat (135 mg). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,53 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế axit 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylic: Lọ thủy tinh có nắp vặn được nạp etyl 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat (135 mg, 0,74 mmol) được bổ sung THF (7 mL), sau đó metanol (3,5 mL), sau đó natri hydroxit (2 M trong nước, 1,8 mL, 3,6 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy kỹ ở 20°C trong 16 h. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước, sau đó nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong THF (3,8 mL), sau đó natri hydroxit (2 M trong nước, 0,96 mL, 1,92 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy kỹ ở 20°C trong 21 h. Natri hydroxit (2 M trong nước, 0,96 mL, 1,92 mmol) được bổ sung nhiều hơn, tiếp theo là metanol (0,1 mL). Phản ứng được làm ấm đến 60°C trong khối kim loại gia nhiệt trong 4 h. Phản ứng được điều khiển bằng silica gel TLC (hexan:etyl axetat tỉ lệ 1:1) đến khi sự hấp thụ hoàn toàn este ban đầu quan sát được. Lọ nhỏ được loại bỏ khỏi khối gia nhiệt và được cho phép làm mát đến 20°C. Phản ứng được dập tắt

bằng HCl 2 N, được bổ sung từng giọt đến khi độ pH <3 bằng giấy chỉ thị pH. Hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc trong chân không. NMR phù hợp với axit 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylic, độ tinh khiết ít nhất 95% (50 mg). 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Bước 3: Ví dụ 212 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 8,18 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 – 5,93 (m, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,95 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 – 2,57 (m, 3H), 2,48 – 2,33 (m, 2H), 2,29 – 2,05 (m, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,66 (m, 7H), 1,33 (dd, J = 14,6, 8,2 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z) : $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClN_6O_5S$: 735,31; được tìm thấy: 735,05.

Ví dụ 213



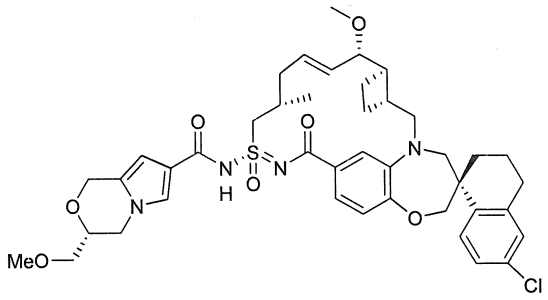
Bước 1: Điều chế etyl 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat: Bình đáy tròn được nạp etyl 3-amino-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (267 mg, 1,58 mmol). Bình này được đặt trong chân không cao trong 5 phút, sau đó được làm đầy lại bằng nitơ. THF (thuốc thử giới hạn 8 mL, 0,2 M) được bổ sung, tiếp theo là natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 73 mg, 1,89 mmol) ở 20°C. Bình được khuấy ở 20°C trong 45 phút, sau đó iodometan (0,20 mL, 3,1 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 20°C trong 19 h. Iodometan (0,10 mL, 1,6 mmol) được bổ sung nhiều hơn. Thiết bị

ngưng hồi lưu được lắp đặt trong môi trường nitơ và phản ứng được làm ấm đến 70°C trong khối kim loại gia nhiệt trong 2 h. Phản ứng được điều khiển bằng LCMS đến khi sự tạo thành etyl 1-metyl-3-(metylamino)-1H-pyrazol-4-carboxylat và etyl 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat quan sát được. Phản ứng được loại bỏ khỏi khối gia nhiệt và được phép làm mát đến 20°C. Phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết thành etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong diclometan và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 24 g, 0 đến 100% etyl axetat trong hexan). Sản phẩm hoạt động với tia UV đầu tiên được rửa giải ở etyl axetat 40%, sản phẩm hoạt động với tia UV thứ hai được được rửa giải ở etyl axetat 50%, và sản phẩm hoạt động với tia UV thứ ba được rửa giải ở etyl axetat 70%. Các đoạn chứa chủ yếu sản phẩm hoạt động với tia UV đầu tiên được gom lại và cô đặc trong chân không để thu được etyl 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (35 mg). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,69 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế axit 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol -4-carboxylic: Lọ thủy tinh có nắp vặn được nạp nguyên liệu ban đầu được bổ sung THF, tiếp theo là metanol, natri hydroxit (2 M trong nước). Hỗn hợp thu được được khuấy kỹ ở 20°C trong 16 h. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung cẩn thận HCl 2 N đến khi độ pH <3 theo giấy chỉ thị pH. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và rửa bằng nước, sau đó nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được hòa tan lại trong THF (1,4 mL), sau đó natri hydroxit (2 M trong nước, 0,34 mL) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy kỹ ở 20°C trong 18 h. Sau đó natri hydroxit (2 M trong nước, 0,34 mL) được bổ sung nhiều hơn, tiếp theo là metanol (100 µL). Phản ứng được làm ấm đến 60°C trong khối kim loại gia nhiệt trong 12 h. Phản ứng được điều khiển bằng silica gel TLC (hexan:etyl axetat tỉ lệ 1:1) đến khi tất cả nguyên liệu ban đầu được hấp thụ. Phản ứng được dập tắt bằng HCl 2 N, được bổ sung từng giọt đến khi độ pH <3 theo giấy chỉ thị pH. Hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra axit 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (20 mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,93 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (s, 6H).

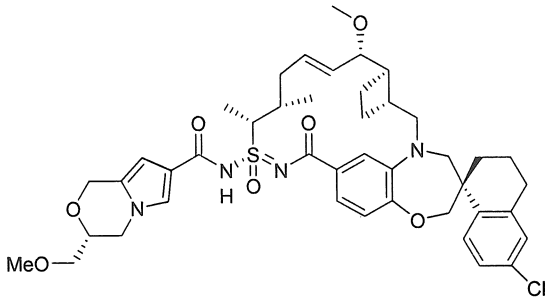
Bước 3: Ví dụ 213 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,90 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 15,0, 6,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (dd, J = 15,0, 4,0 Hz, 2H), 3,72 – 3,59 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,5 Hz, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 2H), 2,51 – 2,31 (m, 2H), 2,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,05 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,81 – 1,61 (m, 4H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_6O_5S$: 749,32; được tìm thấy: 749,18.

Ví dụ 214



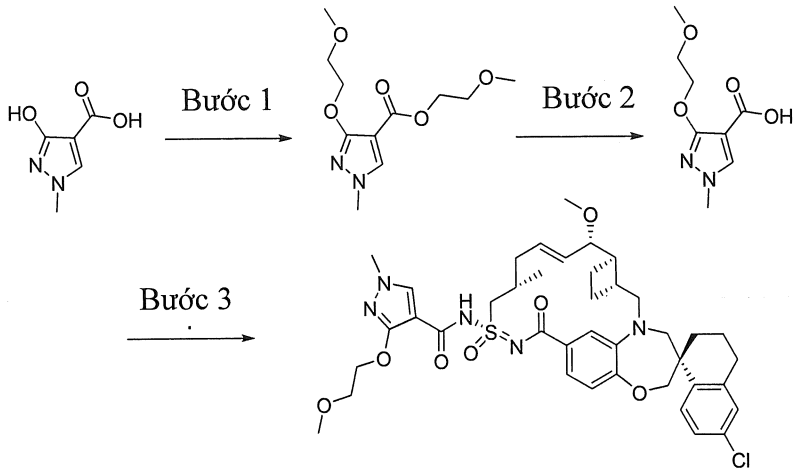
Ví dụ 214 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 167 sử dụng (R)-2-(metoxymetyl)oxiran thay vì (S)-2-metyloxiran và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,26 - 6,00 (m, 1H), 5,70 - 5,56 (m, 1H), 4,95 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,26 - 3,68 (m, 9H), 3,64 (dd, J = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,90 - 1,40 (m, 16H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: 813,2 (M+Na)+.

Ví dụ 215



Ví dụ 215 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 214 sử dụng ví dụ 110 thay vì 109. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 6,09 - 5,95 (m, 1H), 5,63 - 5,53 (m, 1H), 4,91 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,64 - 3,60 (m, 10H), 3,54 (dd, J = 10,5, 4,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,11 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,93 - 0,81 (m, 21H). LCMS: 827,1 (M+Na)+.

Ví dụ 216

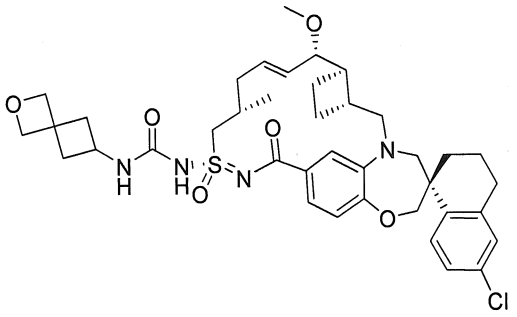


Bước 1: axit 3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (100 mg, 0,704 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và natri hydrua (60% phân tán, 84 mg, 2,1 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung một phần. 1-Iodo-2-metoxyetan (2,1 mmol, 391 mg, 3 đương lượng) được bổ sung qua pipet. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C đến khi TLC chỉ ra sự hấp thụ hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (3 mL), sau đó pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột để thu được 2-metoxyetyl 3-(2-metoxyetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Bước 2: 2-metoxyetyl 3-(2-metoxyetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (20 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp tỉ lệ 1:1 của 1,2-dioxan (1 mL) và dung dịch NaOH 1 N (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ (phản ứng được điều khiển bằng TLC và LCMS). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và dập bằng HCl 1 M (1,5 mL) sau đó pha loãng bằng EtOAc (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL) và nước muối (5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 3-(2-metoxyetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

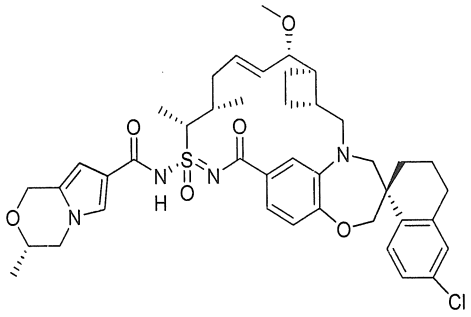
Bước 3: Ví dụ 216 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(2-metoxyetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_5O_7S$: 780,3; được tìm thấy: 780,0.

Ví dụ 217



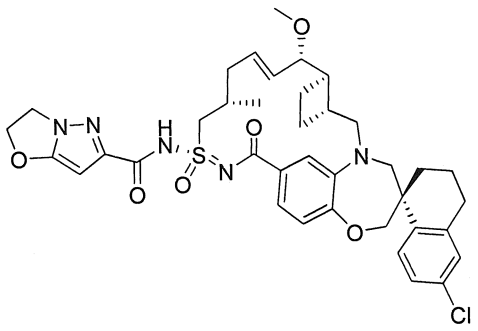
Ví dụ 217 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-amin clohydric và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 - 4,47 (AB q, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,08 (m, 12H), 2,02 - 1,67 (m, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 737,05.

Ví dụ 218



Ví dụ 218 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 167 sử dụng ví dụ 110 thay vì ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,04 - 5,95 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 14,3, 0,9 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 14,4, 1,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 3H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,91 - 1,67 (m, 15H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 775,0.

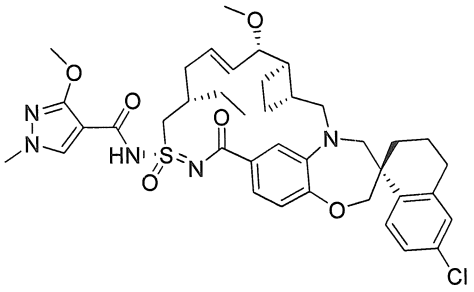
Ví dụ 219



Ví dụ 219 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5 và axit 2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazole-6-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (dt, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 15,0, 6,3 Hz, 2H), 4,15 - 3,94 (m, 3H), 3,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 15,3, 9,6 Hz, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,88 (m, 3H), 1,81 (dd, J = 21,4, 8,9 Hz,

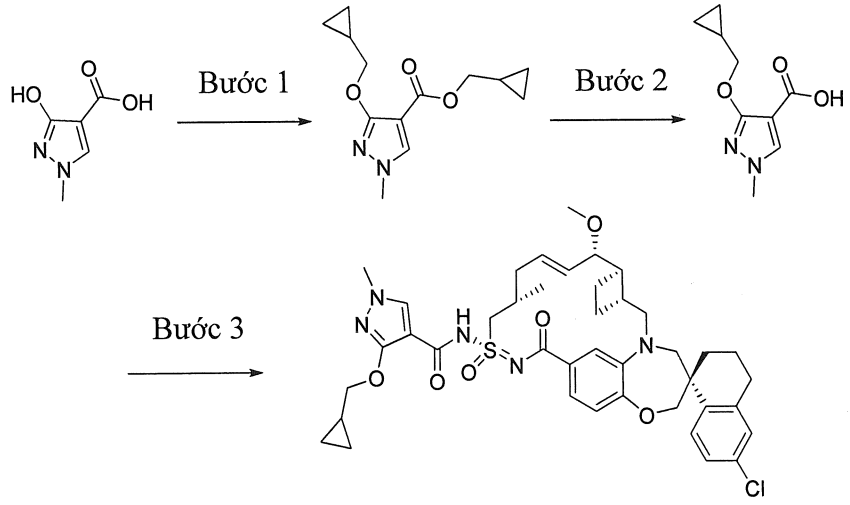
3H), 1,46 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 734,27; được tìm thấy: 733,75.

Ví dụ 220



Ví dụ 220 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng hợp chất trung gian 201-1 và axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,95 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,84 – 3,79 (m, 1), 3,77 (s, 3H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,07 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,69 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,97 (m, 3H), 1,76 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,53 – 1,32 (m, 4), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_5O_6S$: 750,30 (M+H); được tìm thấy: 750,80 (M+H).

Ví dụ 221



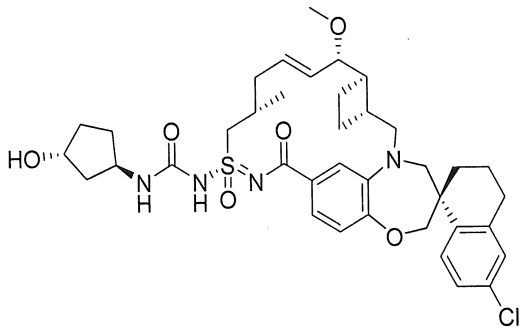
Bước 1: axit 3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (100 mg, 0,704 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và natri hydrua (60% phân tán, 84 mg, 2,1 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung một phần. (Iodometyl)xyclopropan (2,1 mmol, 382 mg, 3 đương lượng) được bổ sung qua pipet. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C đến

khi TLC chỉ ra sự hấp thụ hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (3 mL), sau đó pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột để thu được xyclopropylmetyl 3-(xyclopropylmetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat.

Bước 2: Xyclopropylmetyl 3-(xyclopropylmetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (20 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp tỉ lệ 1:1 của 1,2-dioxan (1 mL) và dung dịch NaOH 1 N (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ (phản ứng được điều khiển bằng TLC và LCMS). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được dập tắt bằng HCl 1 M (1,5 mL), sau đó được pha loãng bằng EtOAc (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL) và nước muối (5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 3-(xyclopropylmetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Ví dụ 221 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-(xyclopropylmetoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. LCMS-ESI+ (m/z) $[M+H]^+$: được tính toán cho $C_{41}H_{50}ClN_5O_6S$: 776,3, được tìm thấy: 776,0.

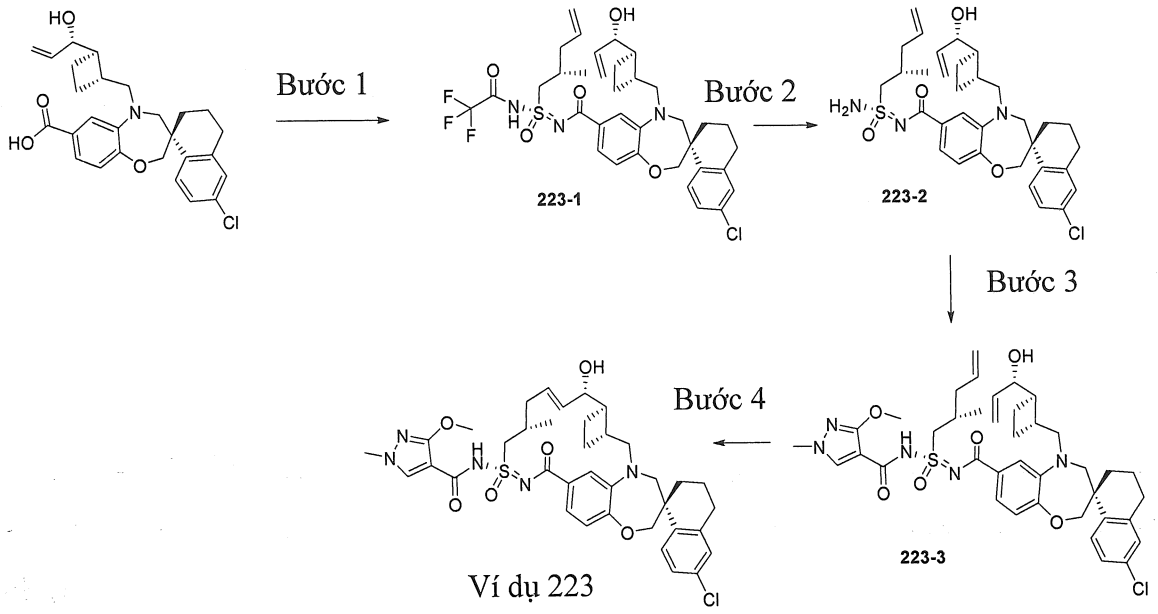
Ví dụ 222



Ví dụ 222 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng (1R,3R)-3-aminoxyclopentan-1-ol, trietylamin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,06 - 5,86 (m, 1H), 5,47 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 4H), 3,92 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz,1H), 3,73 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,20 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,05 - 2,92 (m,

1H), 2,86 - 2,58 (m, 3H), 2,43 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 1,55 (m, 8H), 1,55 - 1,24 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,82.

Ví dụ 223



Bước 1: Dung dịch đã khuấy của axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (1140 mg, 2,4 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung 109-2-2 (703 mg, 2,55 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbo diimit HCl (756 mg, 4,87 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (595 mg, 4,87 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất trung gian 223-1.

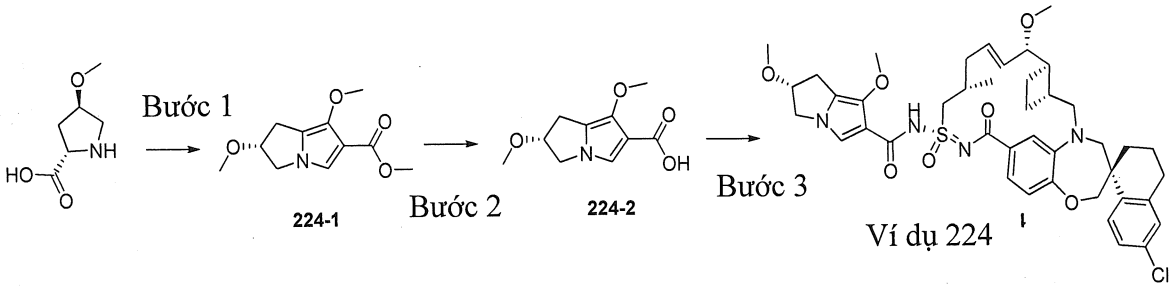
Bước 2: Dung dịch đã khuấy của 223-1 (1300 mg, 1,83 mmol) trong metanol (50 mL) được bổ sung nước (5 mL), K_2CO_3 (899 mg, 9,17 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 24 h. Nước được bổ sung nhiều hơn và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm thu được 223-2.

Bước 3: Dung dịch đã khuấy của 223-2 (1000 mg, 1,63 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (280 mg, 1,79 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (507 mg, 3,26 mmol) và 4-

(dimetylamino)pyridin (399 mg, 3,26 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc, và được tinh chế trên sắc ký pha thường DCM/MeOH 0-10% thu được 223-3.

Bước 4: Dung dịch đã khuấy của 223-3 (1000 mg, 1,33 mmol), Hoveyda-Grubbs II (339 mg, 0,40 mmol) và TFA (455 mg, 3,99 mmol) trong 1,2-dicloetan (370 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 223. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,21 – 4,01 (m, 4H), 3,96 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,86 – 3,63 (m, 4H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 15,3, 9,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 10,0, 5,3 Hz, 2H), 2,67 – 2,48 (m, 2H), 2,45 – 2,21 (m, 5H), 1,46 (td, J = 14,8, 6,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 4H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 0,96 – 0,77 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_6S$: 722,27; được tìm thấy: 722,33.

Ví dụ 224



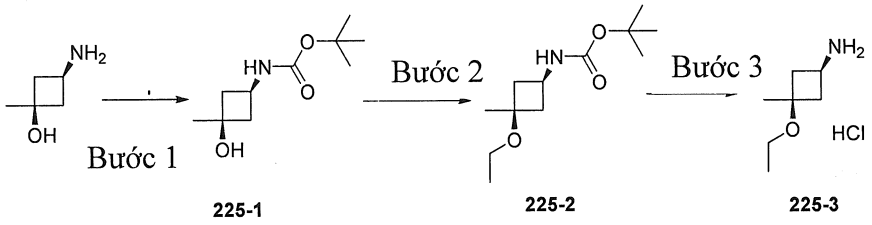
Bước 1: Dung dịch đã khuấy của axit (2S,4R)-4-metoxypyrrolidin-2-carboxylic (1,5 g, 10,33 mmol), DIPEA (5,4 mL, 31,0 mmol) trong THF (48 mL) và EtOH (32 mL) được bổ sung etyl propiolat (1,0 g, 10,33 mmol) trong 2 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được hòa tan với 150 mL DCM và sau đó DMAP (0,63 g, 5,2 mmol), DIPEA (3,9 mL, 22,7 mmol) và triphenyl phosphin (3,1 g, 12,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm mát xuống 0°C và iot (3,0 g, 11,9 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp đã khuấy kỹ trong 40 phút để đạt đến nhiệt độ phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 1 h. DCM, HCl 0,2M, và nước muối được bổ sung, pha hữu cơ được chiết, làm khô qua

Mg_2SO_4, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong axeton (60 mL) và kết hợp với Cs_2CO_3 (13,5 g, 41,3 mmol) và metyl sulfat (6,5 g, 51,7 mmol), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Chất rắn được lọc ra và lớp hữu cơ được tinh chế trên sắc ký pha thường (0 đến 35% EtOAc/hexan) để thu được 224-1.

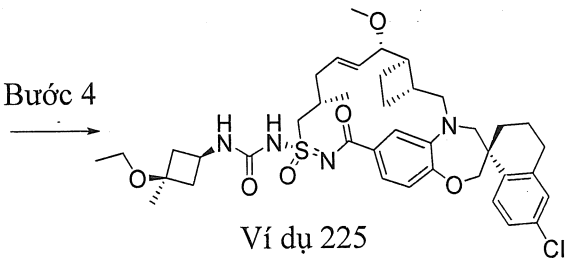
Bước 2: Dung dịch đã khuấy của 224-1 (120 mg, 0,53 mmol) trong metanol (3 mL) được bổ sung THF (3 mL) và NaOH 2 N (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 h. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl 2 N (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 224-2.

Bước 3: Ví dụ 224 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 174 (bước 3) sử dụng axit (R)-2,7-dimetoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-6-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 3H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 14,0, 6,6 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,6, 7,8 Hz, 1H), 4,53 (tt, J = 6,2, 3,5 Hz, 1H), 4,22 – 3,92 (m, 6H), 3,91 – 3,68 (m, 3H), 3,43 (m, 3H), 3,37 – 3,22 (m, 6H), 3,18 – 2,92 (m, 3H), 2,90 – 2,70 (m, 2H), 2,66 – 2,27 (m, 4H), 2,23 – 1,61 (m, 6H), 1,28 (m, 4H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 – 0,72 (m, 1H)..LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{51}ClN_4O_7S$: 791,32; được tìm thấy: 791,35.

Ví dụ 225



225-1 225-2 225-3



Ví dụ 225

Bước 1: Tổng hợp 225-1: Muối *cis*-3-amino-1-metyl-xyclobutanol HCl (340 mg, 3,36 mmol) được xử lý bằng DCM (3,0 mL) và DMF (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng. DIEA

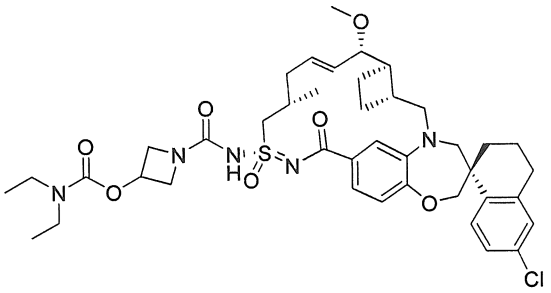
(1,303 g, 10,1 mmol) được bổ sung tiếp theo là di-*tert*-butyl dicacbonat (880 mg, 4,03 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc (15,0 mL), rửa bằng HCl 1 N (3,0 mL), sat. $NaHCO_3$ (3,0 mL), nước muối (3,0 mL), làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 225-1 thô để sử dụng trực tiếp.

Bước 2: Tổng hợp 225-2: 225-1 (147 mg, 0,73 mmol) trong hỗn hợp của THF (1,5 mL) và DMF (1,5 mL) được làm mát đến 0°C, NaH (60 wt% phân tán trong dầu khoáng, 42 mg, 1,10 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 20 phút, EtI (137 mg, 0,876 mmol) được bổ sung. Phản ứng được làm ấm từ từ đến rt và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Phản ứng sau đó được tách giữa EtOAc (15,0 mL) và nước (3,0 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3,0 mL), làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng combiflash (4 g silica gel, 0-43% EtOAc/Hexan). Đỉnh được rửa giải thứ hai là sản phẩm mong muốn. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 4,71 – 4,61 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,44 – 2,35 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Bước 3: Điều chế 225-3: 225-2 từ bước trước được hòa tan trong DCM (2,4 mL) ở nhiệt độ phòng, HCl 4 N trong 1,4-dioxan (0,8 mL) được bổ sung từng giọt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Phản ứng được cô đặc, và đồng bay hơi với EtOAc (3x) để tạo ra 225-3.

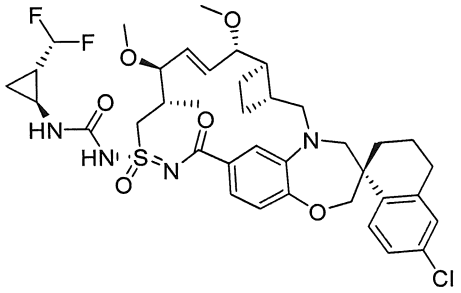
Bước 4: Ví dụ 225 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 với ví dụ 109 và 225-3 và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 – 5,99 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,57 – 2,31 (m, 6H), 2,28 – 2,02 (m, 7H), 1,86 – 1,73 (m, 4H), 1,41 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H). [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{53}ClN_4O_6S$: 753,39; được tìm thấy: 752,79.

Ví dụ 226



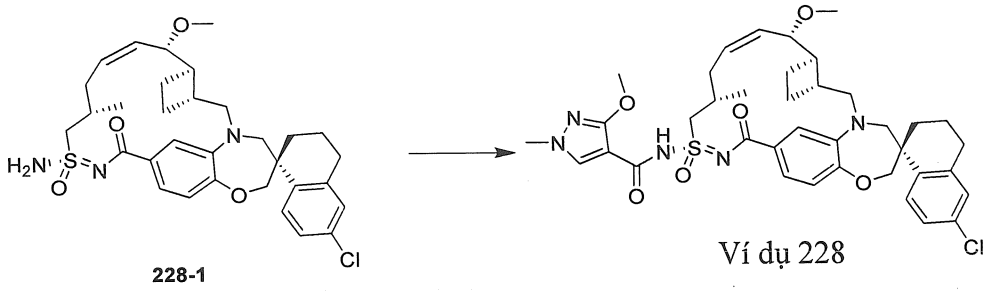
Ví dụ 226 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit *trans*-3-aminoxyclobutyl dietylcarbamat tetrakis-trifloaxetic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 5,95 (dt, J = 14,3, 6,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 4,45 - 4,22 (m, 3H), 4,15 - 3,89 (m, 4H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,27 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,66 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 6H), 1,43 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6).

Ví dụ 227



Ví dụ 227 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng hợp chất trung gian 375-2 và (1S,2R)-2-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,02 – 5,91 (m, 1H), 5,86 – 5,66 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 15,1, 3,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,95 – 3,76 (m, 2H), 3,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 1,2 Hz, 7H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,92 – 2,69 (m, 3H), 2,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,68 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 0,93 (m, 2H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClF_2N_4O_6S$: 761,29 (M+H); được tìm thấy: 761,26 (M+H).

Ví dụ 228

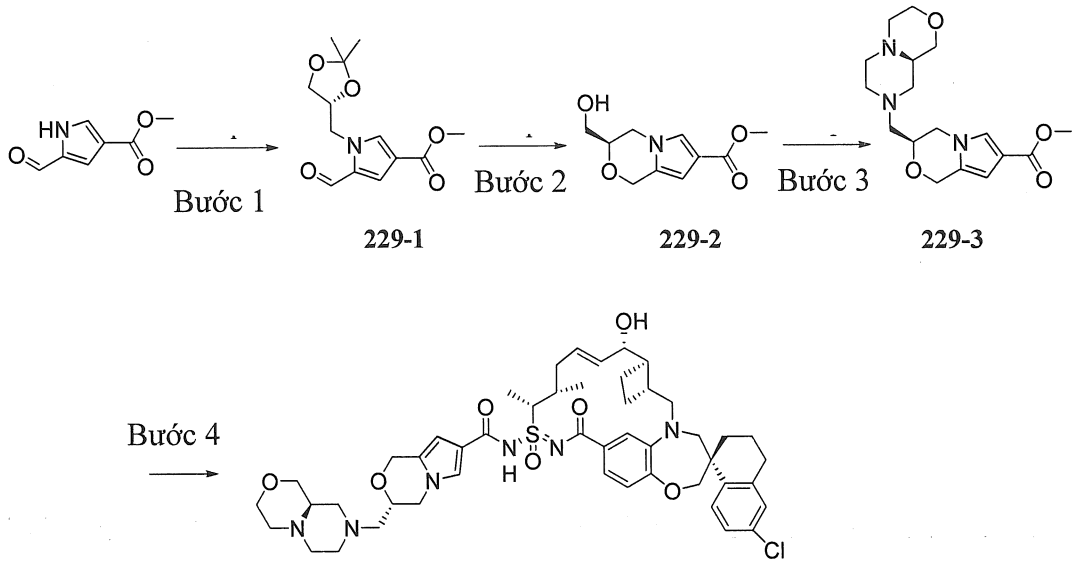


Điều chế Hợp chất trung gian 228-1: Hỗn hợp đã khuấy của 106-2 (2,14 g, 3,42 mmol), magie oxit (413 mg, 10,3 mmol), và (1,3-bis-(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(*o*-isopropoxyphenylmetylen)ruteni (449 mg, 717 µmol) trong 1,2-dicloetan (485 mL) được gia nhiệt 80°C. Sau 18,5 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc qua celit, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp của etyl axetat (50 mL) và toluen (100 mL). Silica gel (40 g) được bổ sung, và huyền phù đặc thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (etyl axetat từ 0 đến 65% trong hexan) để tạo ra hỗn hợp của hợp chất trung gian 106-4 và hợp chất trung gian 228-1. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra hợp chất trung gian 228-1. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,82 (td, J = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 5,54 - 5,43 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 4,11 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 14,3, 3,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 14,3, 8,1 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 15,2, 10,7 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,88 - 1,27 (m, 15H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 598,2.

Ví dụ 228 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng hợp chất trung gian 228-1 và axit 3-metoxy-1-metyl-pyrazol-4-carboxylic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,14 (s, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,88 – 5,76 (m, 1H), 5,55 – 5,45 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 6H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 – 3,66 (m, 2H), 3,48 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,57 – 2,35 (m, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 3H), 1,89 – 1,79 (m, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; được tìm thấy: 736,08.

Ví dụ 229



Bước 1: Hỗn hợp đã khuấy của metyl 5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (700 mg, 4,57 mmol), (S)-4-(iodometyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (2,12 g, 8,76 mmol), và kali cacbonat (1,58 g, 11,4 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (18 mL) được gia nhiệt đến 85°C. Sau 16 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dietyl ete (250 mL), etyl axetat (150 mL), và dung dịch amoni clorua có nước bão hòa (20 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 × 400 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 45% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 229-1.

Bước 2: Dung dịch hydro clorua có nước (6,0 M, 2,87 mL, 17 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 229-1 (766 mg, 2,87 mmol) trong metanol (11,5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, dung dịch natri cacbonat có nước bão hòa (9 mL), nước muối (30 mL), và nước (20 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 × 60 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (200 mL) và metanol (1,16 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Axit trifloaxetic (2,19 mL, 28,7 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 1 phút, trietylsilan (4,81 mL, 30,1 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 40 phút, axit trifloaxetic (4,38 mL,

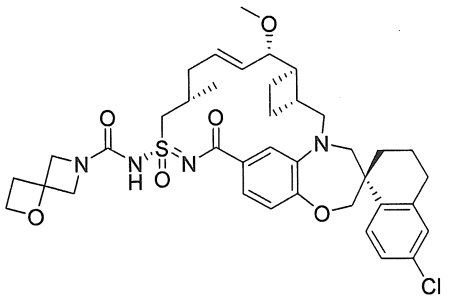
57,4 mmol) và trietylsilan (9,6 mL, 60,2 mmol) được bổ sung lần lượt qua xylanh. Sau 30 phút, dung dịch natri cacbonat có nước bão hòa (43 mL) và nước muối (100 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 75% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 229-2.

Bước 3: Iot (37,7 mg, 148 µmol) được bổ sung hỗn hợp đã khuấy của 229-2 (15 mg, 71 µmol), triphenylphosphin (38,9 mg, 148 µmol), và imidazol (14,5 mg, 213 µmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 50 phút, (R)-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin dihydroclorua (153 mg, 710 µmol), kali cacbonat (294 mg, 2,13 mmol), và axetonitril (1,0 mL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60°C. Sau 135 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và nước (15 mL) và nước muối (15 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết lần lượt bằng diclometan (30 mL) và etyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (metanol từ 0 đến 9% trong diclometan) để tạo ra 229-3.

Bước 4: Điều chế ví dụ 229: Dung dịch natri hydroxit có nước (2,0 M, 54 µL, 108 µmol) được bổ sung qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của 229-3 (3,0 mg, 14 µmol) trong tetrahydrofuran (0,7 mL) và metanol (0,2 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80°C. Sau 17,5 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được làm khô đồng sôi từ toluen bằng cách cô đặc trong điều kiện áp suất giảm (2 mL). Dung dịch tetrahydrofuran (2 mL) và hydro clorua (2,0 M trong 1,4-dioxan, 27,2 µL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được làm khô đồng sôi từ toluen bằng cách cô đặc trong điều kiện áp suất giảm (2 mL). Hợp chất trung gian 359-4 (6,5 mg, 11 µmol), 4-dimetylaminpyridin (4,0 mg, 33 µmol), trimetylamin (6,1 µL, 43 µmol) và diclometan (1,0 mL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. 3-(((Etylimino)metylen)amino)-N,N-dimetylpropan-1-amin hydroclorua (2,7 mg, 14 µmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 45°C. Sau 60 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong

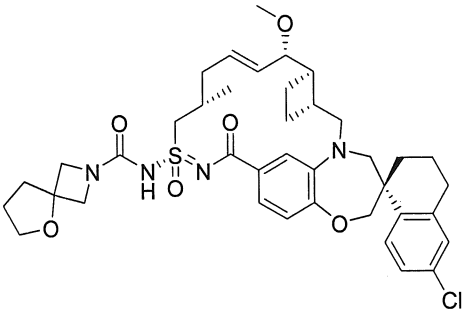
axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 229. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,93 – 5,79 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,54 – 1,66 (m, 40H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 – 1,43 (m, 1H), 1,10 – 0,98 (m, 3H). LCMS: 901,3.

Ví dụ 230



Ví dụ 230 được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 75 sử dụng 1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan, trietylamin và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,27 – 3,91 (m, 5H), 3,86 – 3,53 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 13,7, 10,6 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,58 (m, 4H), 2,41 – 2,29 (m, 3H), 2,29 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,59 (m, 7H), 1,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClN_4O_6S$: 723,21; được tìm thấy 722,71.

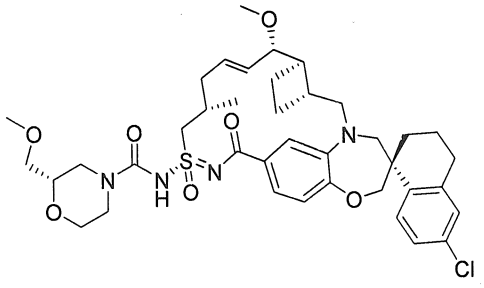
Ví dụ 231



Ví dụ 231 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng 5-oxa-2-azaspiro[3,4]octan, trietylamin và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,89 (dt, J = 14,3,

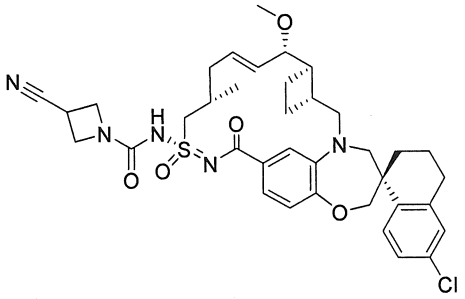
6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,14 – 3,84 (m, 5H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 3,20 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,86 – 2,60 (m, 3H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 2,29 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,91 (m, 4H), 1,84 (dq, J = 11,3, 5,4, 4,1 Hz, 4H), 1,70 (ddt, J = 23,7, 15,0, 7,1 Hz, 3H), 1,48 – 1,17 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy 736,84.

Ví dụ 232



Ví dụ 232 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 với ví dụ 109 và (2S)-2-(metoxymetyl)morpholin;hydroclorua và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,00 – 5,90 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,02 (m, 4H), 3,89 (dd, J = 28,9, 13,1 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,41 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,23 (m, 4H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 3H), 2,00 – 1,69 (m, 7H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 755,32; được tìm thấy: 754,99.

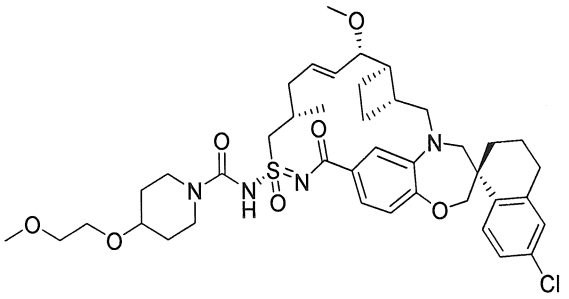
Ví dụ 233



Ví dụ 233 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 3-xyanoazetidin hydro clorua và trietylamin. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,71

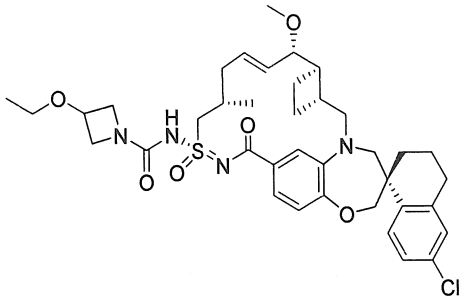
(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dt, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,05 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,55 (tt, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 15,0, 4,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 15,4, 10,3 Hz, 1H), 2,85 – 2,66 (m, 2H), 2,42 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 14,3, 5,9 Hz, 1H), 2,22 (p, J = 9,4 Hz, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 3H), 1,90 – 1,61 (m, 6H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{44}ClN_5O_5S$: 706,28; được tìm thấy: 705,8.

Ví dụ 234



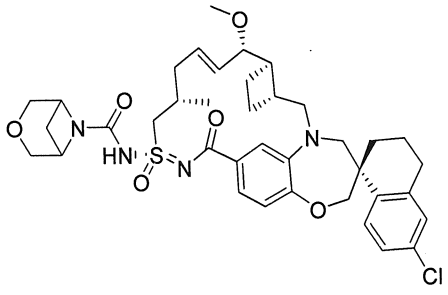
Ví dụ 234 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 với ví dụ 109 và 4-(2-metoxyetoxy)piperidin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,02 – 5,89 (m, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,80 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,71 – 3,51 (m, 7H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 2,55 – 2,40 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 2,01 – 1,68 (m, 8H), 1,61 – 1,29 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{41}H_{55}ClN_4O_7S$: 783,35; được tìm thấy: 783,61.

Ví dụ 235



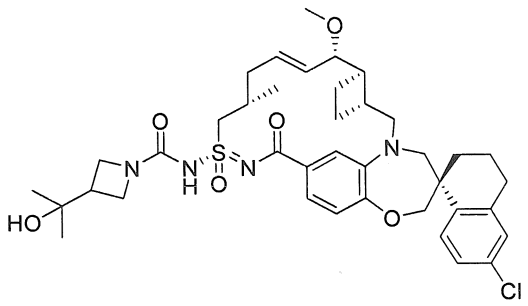
Ví dụ 235 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng 3-etoxyazetidin thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,04 (m, 3H), 7,01 - 6,77 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,54 (dd, J = 15,1, 9,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,10 (m, 4H), 4,06 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 9,1, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,1, 10,3 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,36 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,77 (tt, J = 17,9, 9,5 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,71.

Ví dụ 236



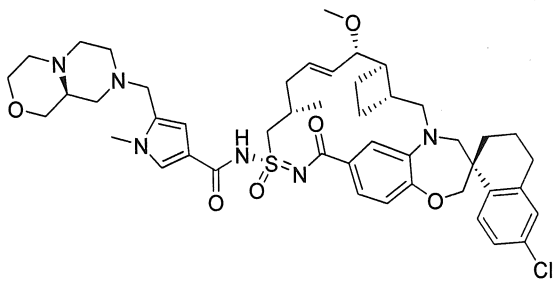
Ví dụ 236 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 3-oxa-6-azabixyclo[3,1,1]heptan tosylat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,98 (dd, J = 14,8, 7,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,27 (m, 3H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 3,89 – 3,80 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,08 (dd, J = 15,4, 10,3 Hz, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,66 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 3H), 2,35 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 4H), 2,04 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_4O_6S$: 723,29 (M+H); được tìm thấy: 722,97 (M+H).

Ví dụ 237



Hỗn hợp của ví dụ 109 (10 mg, 0,017 mmol) trong diclometan (2 mL) được bổ sung 4-nitrophenyl clorofomat (6,7 mg, 0,033 mmol), DMAP (8 mg, 0,067 mmol), và trietylamin. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, 2-(azetidin-3-yl)propan-2-ol (6,7 mg, 0,059 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được tiếp tục khuấy trong 30 phút. Phản ứng được cô đặc, hòa tan trong MeOH (2 mL), được lọc, và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo, được rửa giải với ACN/H2O 60-100% với TFA 0,1% để thu được ví dụ 237. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,02 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,95 (dd, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 7H), 3,85 – 3,69 (m, 2H), 3,63 (t, J = 15,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14 – 2,98 (m, 1H), 2,88 – 2,54 (m, 3H), 2,54 – 2,23 (m, 3H), 2,23 – 2,00 (m, 3H), 2,00 – 1,62 (m, 7H), 1,42 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,20 – 1,06 (m, 9H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,33; được tìm thấy 738,98.

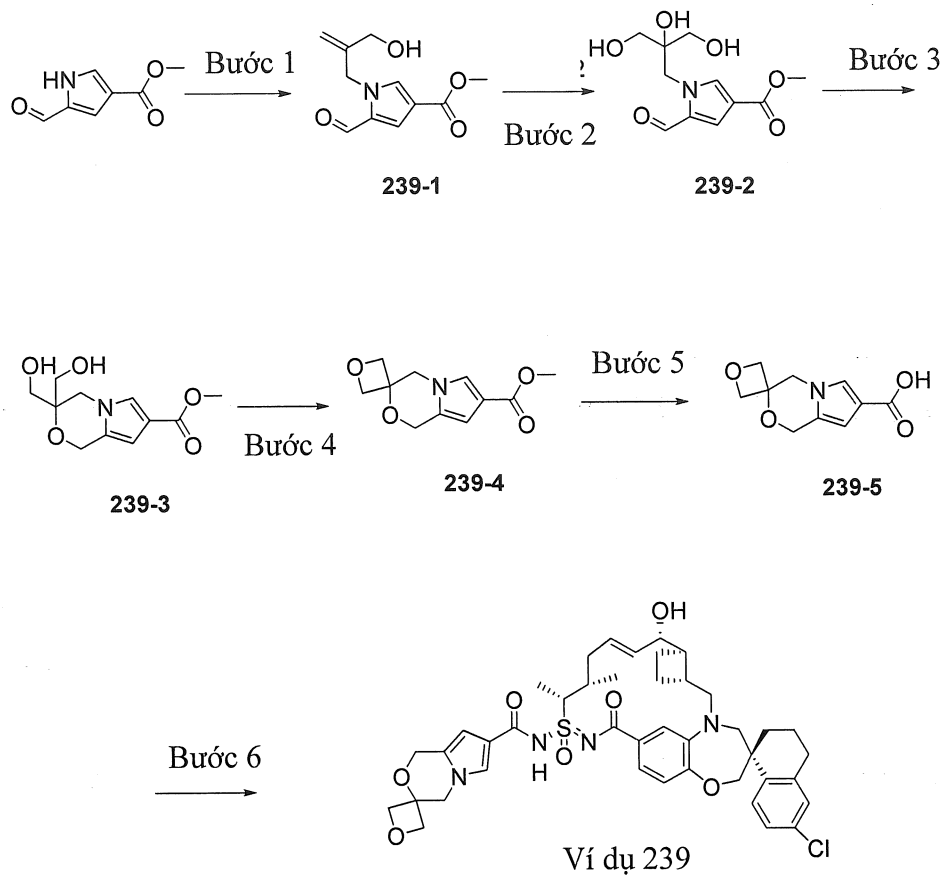
Ví dụ 238



Ví dụ 238 được tổng hợp theo cùng trình tự như ví dụ 284 ngoại trừ ở bước 1 (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin;dihydroclorua được sử dụng và trietyl amin (2 eq) cũng được bổ sung hỗn hợp phản ứng trước khi bổ sung STAB. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 2H), 6,86 – 6,75 (m, 3H), 6,22 – 6,11 (m, 1H), 5,69 (dd, J = 15,4, 8,2 Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 4,05 – 3,90

(m, 7H), 3,84 – 3,73 (m, 7H), 3,63 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 5H), 3,05 – 2,68 (m, 8H), 2,59 – 2,38 (m, 4H), 2,34 – 2,21 (m, 3H), 2,07 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 3H), 1,40 – 1,30 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{46}H_{59}ClN_6O_6S$: 859,39; được tìm thấy: 859,15.

Ví dụ 239



Bước 1: Di-*tert*-butyl-diazen-1,2-dicarboxylat (4,51 g, 19,6 mmol) được bổ sung ba phần bằng nhau trong 5 phút vào hỗn hợp đã khuấy của metyl 5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (2,00 g, 13,1 mmol), 2-metylenpropan-1,3-diol (5,32 mL, 65,3 mmol), và triphenylphosphin (6,17 g, 23,5 mmol) trong tetrahydrofuran (120 mL) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 42 h, hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 43% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 239-1.

Bước 2: AD-mix-β (14,9 g) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy kỹ của 239-1 (2,06 g, 9,24 mmol) trong rượu *tert*-butyl (55 mL) và nước (55 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 21 h, dung dịch natri bisulfit có nước bão hòa (34 mL) được bổ sung. Sau 30 phút,

nước muối (50 mL) và nước (20 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết lần lượt bằng etyl axetat (2 × 200 mL) và diclometan (200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Metanol (300 mL) được bổ sung lớp nước, và hỗn hợp thu được không đồng nhất được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dịch lọc được kết hợp với cặn từ việc cô đặc lớp hữu cơ kết hợp, và hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Metanol (300 mL) và tetrahydrofuran (200 mL) được bổ sung lần lượt, và lớp thu được không đồng nhất được nghiền nhỏ thật kỹ và sau đó khuấy kỹ. Sau 15 phút, hỗn hợp thu được được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Metanol (100 mL) và tetrahydrofuran (200 mL) được bổ sung lần lượt. Silica gel (24 g) được bổ sung, và huyền phù đặc thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (metanol từ 0 đến 20% trong diclometan) để tạo ra 239-2.

Bước 3: Axit trifloaxetic (3,65 mL, 47,7 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 239-2 (1,23 g, 4,77 mmol) trong diclometan (300 mL) và metanol (3,87 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 phút, trietylsilan (8,00 mL, 50,1 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 7 phút, axit trifloaxetic (9,13 mL, 119 mmol) và trietylsilan (19,0 mL, 119 mmol) được bổ sung lần lượt qua xylanh. Sau 7 h, nhôm oxit bazơ (35 g) được bổ sung, và huyền phù thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (metanol từ 0 đến 9% trong diclometan) để tạo ra 239-3.

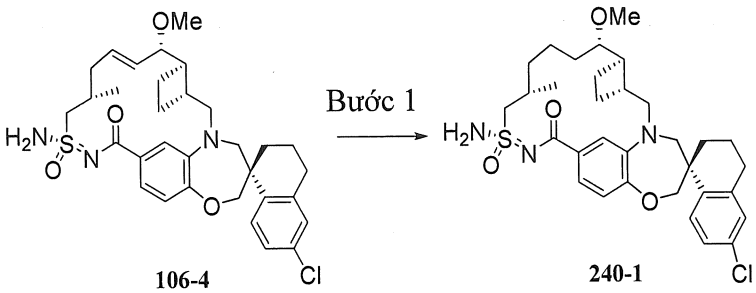
Bước 4: Di-*iso*-propyl-diazen-1,2-dicarboxylat (147 µL, 746 µmol) được bổ sung qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của 239-3 (60,0 mg, 249 µmol) và triphenylphosphin (209 mg, 796 µmol) trong toluen (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 140°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (etyl axetat từ 0 đến 48% trong hexan) để tạo ra 239-4.

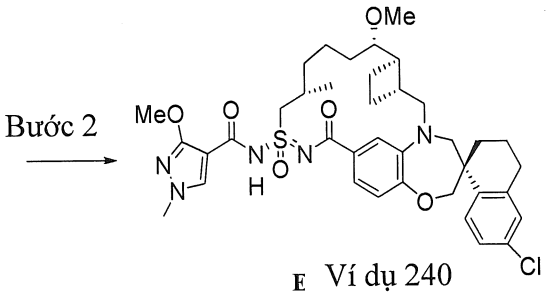
Bước 5: Dung dịch natri hydroxit (2,0 M, 400 µL, 800 µmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 239-4 (16 mg, 69 µmol) trong tetrahydrofuran (0,6 mL) và metanol (0,4 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 75°C. Sau 110 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch hydro clorua có nước (2,0 M, 0,7 mL) và nước muối (5 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp

nước được chiết lần lượt bằng diclometan (2 × 15 mL) và etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 239-5.

Bước 6: Ví dụ 239 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì ví dụ 109 và sử dụng 239-5 thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,93 - 5,80 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,71 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,51 (dd, J = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 4,47 - 4,04 (m, 5H), 3,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 2,97 - 1,63 (m, 15H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,12 - 0,99 (m, 3H). LCMS: 789,0.

Ví dụ 240





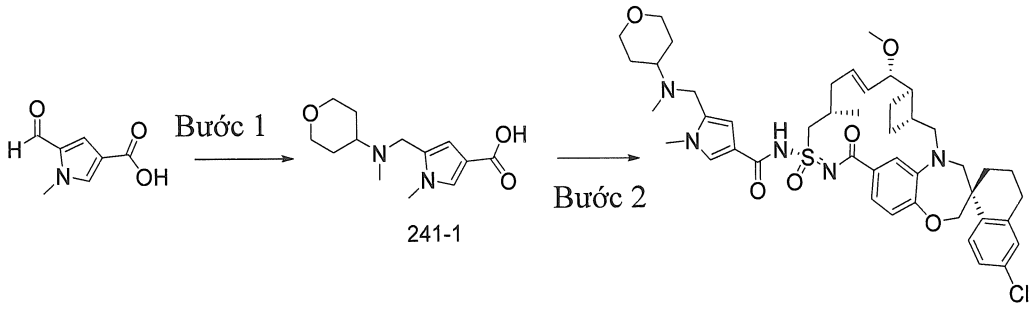
E Ví dụ 240

Bước 1: Hỗn hợp đã khuấy kỹ của 106-4 (30,0 mg, 50,2 µmol) và platin (IV) oxit (5,7 mg, 25,1 µmol) trong etanol (1,5 mL) được đặt trong môi trường khí hydro (1 atm) ở nhiệt độ phòng. Sau 220 phút, hỗn hợp thu được được lọc qua celit và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 240-1.

Bước 2: Ví dụ 240 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng 240-1 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H),

7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (t, J = 16,3 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,1, 9,7 Hz, 1H), 3,07 - 1,33 (m, 20H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 738,1.

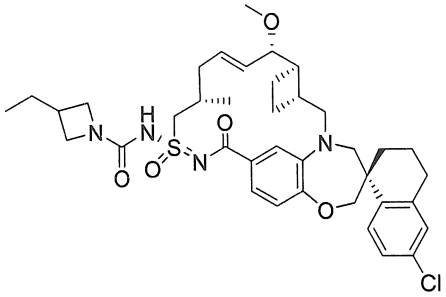
Ví dụ 241



Bước 1: Hỗn hợp của axit 5-formyl-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic (150 mg, 0,98 mmol), N-metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin (118 mg, 1,03 mmol) và axit axetic (0,11 mL, 1,96 mmol) trong DCE (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai ngày. Natri bohydrua (74 mg, 1,96 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 16 h. Bổ sung 5 ml nước để dập phản ứng. Hỗn hợp sau đó được cô đặc đến khô. Cặn thô được nạp trên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH 10-50% trong DCM để thu được hợp chất trung gian 241-1. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{13}H_{20}N_2O_3$: 253,16; được tìm thấy: 252,82.

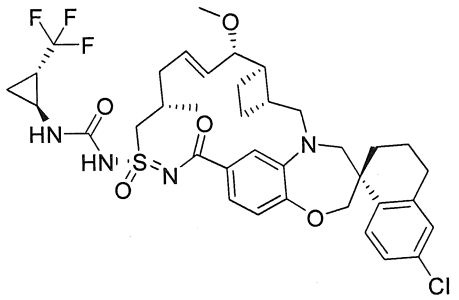
Bước 2: Ví dụ 241 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng hợp chất trung gian 241-1 và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 5,65 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,11 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 0,98 – 0,85 (m, 2H). LCMS-ESI+ $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{45}H_{58}ClN_5O_6S$: 832,39; được tìm thấy: 832,40.

Ví dụ 242



Ví dụ 242 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 3-etylazetidin. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,94 – 6,89 (m, 2H), 5,92 (dt, J = 13,6, 6,4 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,18 – 4,01 (m, 4H), 3,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,96 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 2H), 2,63 – 2,21 (m, 2H), 2,18 – 1,89 (m, 5H), 1,78 (dq, J = 17,1, 9,6 Hz, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 3H), 1,38 (q, J = 12,9, 11,5 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_5S$: 709,31; được tìm thấy: 708,95.

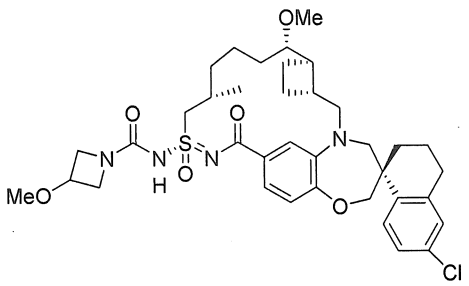
Ví dụ 243



Ví dụ 243 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và (1*S*,2*S*)-2-(triflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,1, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,87 – 3,68 (m, 2H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,12 – 3,06 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 2,10 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,80 (q, J = 6,8, 5,7 Hz, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 25,6, 13,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,20 (dt, J = 7,6, 6,1 Hz, 1H),

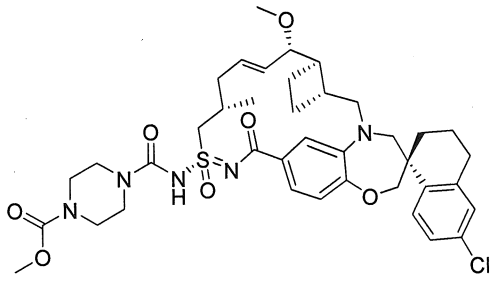
1,15 (m, 4H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClF_3N_4O_5S$: 749,27 (M+H); được tìm thấy: 749,40 (M+H).

Ví dụ 244



Diphenyl cacbonat (29,4 mg, 137 µmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy của 240-1 (9,5 mg, 16 µmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (9,7 mg, 79 µmol) trong axetonitril (0,6 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 21 h, 4-metoxyazetidin hydroclorua (48,9 mg, 396 µmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (152 µL, 871 µmol) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 55°C. Sau 150 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 244. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,35 - 3,78 (m, 7H), 3,73 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,22 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 2,92 - 1,25 (m, 16H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS: 713,1.

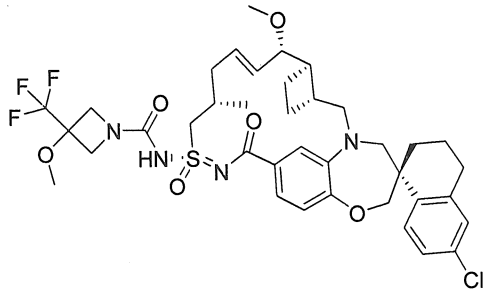
Ví dụ 245



Ví dụ 245 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và metyl piperazin-1-carboxylat. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,00 – 5,89 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 4H), 3,70 – 3,56 (m, 5H), 3,53 – 3,43 (m, 4H), 3,27 – 3,24 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m,

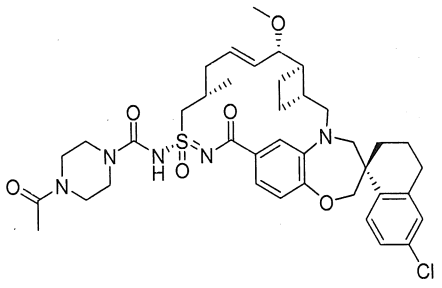
3H), 2,00 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,68 (m, 4H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{50}ClN_5O_7S$:768,31; được tìm thấy: 767,73.

Ví dụ 246



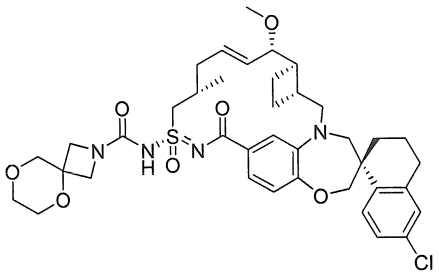
Ví dụ 246 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 3-metoxy-3-(triflometyl)azetidin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 24,8 Hz, 5H), 4,09 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 23,7, 14,6 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,65 (m, 2H), 2,46 (dd, J = 14,8, 5,5 Hz, 2H), 2,33 (p, J = 9,1 Hz, 1H), 2,19 (dt, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 1H), 1,79 (tt, J = 17,7, 9,6 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClF_3N_4O_6S$: 779,28 (M+H); được tìm thấy: 779,62 (M+H).

Ví dụ 247



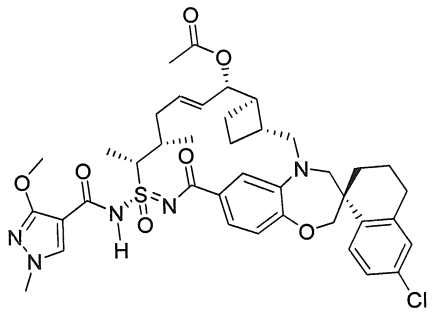
Ví dụ 247 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 237 sử dụng 1-(piperazin-1-yl)etan-1-on, trietylamin và ví dụ 109. LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_5O_6S$: 752,32; được tìm thấy 751,80.

Ví dụ 248



Ví dụ 248 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 237 sử dụng 5,8-dioxa-2-azaspiro[3,5]nonan, trietylamin và ví dụ 109. LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_7S$: 753,30; được tìm thấy 752,88.

Ví dụ 249

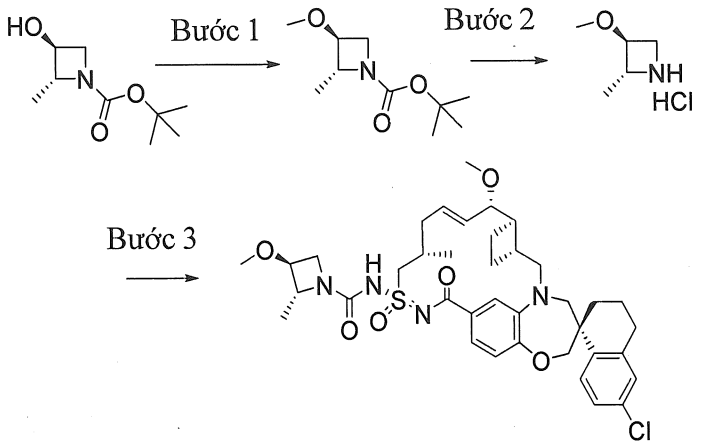


Dung dịch đã khuấy của ví dụ 359 (60 mg, 0,081 mmol) trong axetic anhydrit (10 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% thu được ví dụ 249. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,86 – 7,61 (m, 3H), 7,35 – 7,15 (m, 3H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4, 6,7 Hz, 1H), 5,37 – 5,17 (m, 1H), 4,21 – 3,96 (m, 5H), 3,92 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 3,26 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 15,6, 7,5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 10,7, 5,1 Hz, 2H), 2,63 – 2,46 (m, 2H), 2,16 (d, J = 16,3 Hz, 3H), 2,01 – 1,82 (m, 4H), 1,82 – 1,63 (m, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 13,1 Hz, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{48}ClN_5O_7S$: 778,30; được tìm thấy: 778,35.

Ví dụ 250

Bước 1: Dung dịch tert-butyl (2R,3S)-3-hydroxy-2-metylazetidin-1-carboxylat (50 mg, 0,267 mmol) trong THF khô (1,3 mL), được bổ sung natri hydrua 60% (phân

tán trong dầu) (15 mg, 0,401 mmol). Nhiệt độ hỗn hợp được duy trì ở 0°C. Sau khi quá trình bổ sung hoàn tất, tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Sau đó iodometan (0,02 mL, 0,321 mmol) được bổ sung từng giọt và nhiệt độ được cho phép tăng lên tới rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ này trong 1 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl (2R,3S)-3-metoxy-2-metylazetidin-1-carboxylat.

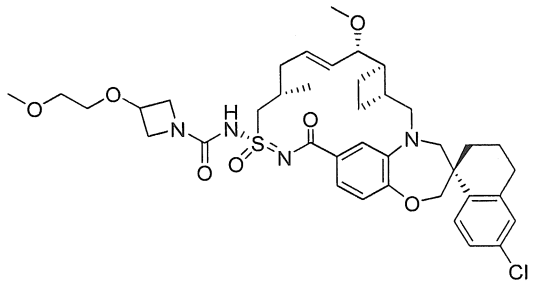


Bước 2: Dung dịch tert-butyl (2R,3S)-3-metoxy-2-metylazetidin-1-carboxylat (53,7 mg, 0,267 mmol) trong rượu isopropyl (1,65 mL), được bổ sung vào dung dịch hydro clorua trong dioxan (4 M, 0,2 mL, 0,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 25 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2R,3S)-3-metoxy-2-metylazetidin hydroclorua.

Bước 3: Dung dịch ví dụ 109 (10 mg, 0,0167 mmol), nitrophenyl cloformat (4,04 mg, 0,0201 mmol), và DMAP (4,08 mg, 0,0334 mmol) trong DCM (0,4 mL), được bổ sung trietylamin (0,04 mL, 0,29 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Dung dịch (2R,3S)-3-metoxy-2-metylazetidin hydroclorua (11,5 mg, 0,0836 mmol) và trietylamin (0,05 mL, 0,359 mmol) trong DCM (0,4 mL) được bổ sung, và khuấy trong 1 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, cặn được hòa tan lại trong DMSO (2 mL) và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson, và được rửa giải bằng ACN/H_2O 50-100% với TFA 0,1% để thu được ví dụ 250. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (dt, J = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,8, 6,2 Hz, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 2H), 4,06 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,77 – 3,71 (m, 3H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,62 (m, 2H), 2,54 – 2,39

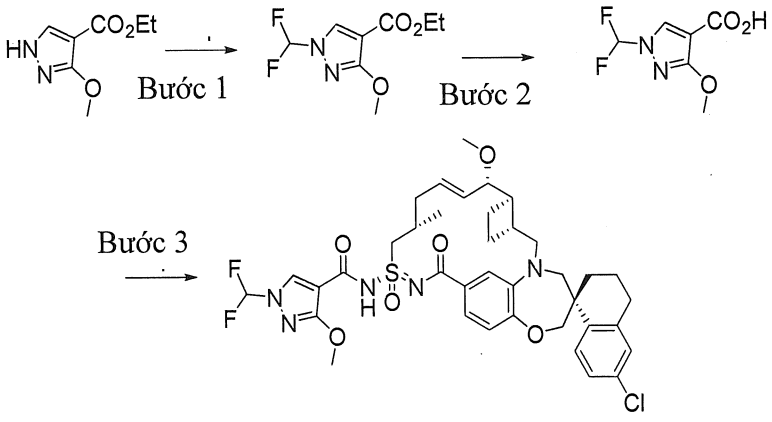
(m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,02 (m, 3H), 1,97 – 1,63 (m, 6H), 1,50 – 1,38 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,92.

Ví dụ 251



Ví dụ 251 được điều chế theo cách giống như ví dụ 362 với ví dụ 109 và 3-(2-metoxyetoxy)azetidin hydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 755,3240; được tìm thấy: 754,79. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,13 (m, 4H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,32 (p, J = 8,6, 7,9 Hz, 1H), 2,24 - 2,04 (m, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 252



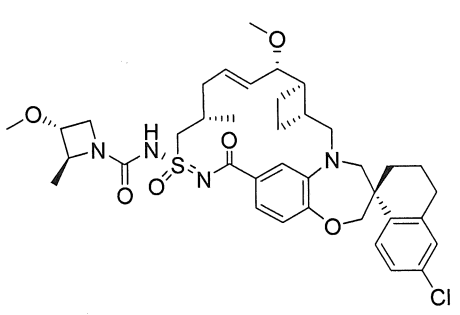
Bước 1: Hỗn dịch của etyl 3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylat (350 mg, 2,05 mmol) trong dioxan (1 mL) và nước (0,7 mL), được bổ sung KOH (346 mg, 6,17 mmol). Hỗn hợp đã khuấy được sục khí $CHIF_2$ trong 30 phút. Hai sản phẩm đồng phân cấu tạo

được tạo ra với cùng khối lượng là 221 (RT = 0,39 và 0,49). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete (50 mL), rửa bằng nước tiếp theo là dung dịch nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô qua natri sulfat để tạo ra sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_8H_{11}F_2N_3O_2$: 220,08; được tìm thấy 220,90.

Bước 2: Hỗn dịch của etyl 1-(diflometyl)-3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylat (300 mg, 1,36 mmol) trong MeOH (3 mL), THF (10 mL) được bổ sung vào dung dịch NaOH 2 N (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50^{0}C trong 90 phút. Dung môi được cô đặc, và cặn thô được hòa tan trong nước (30 mL). Dung dịch được axit hóa bằng HCl 1,5 N bằng cách bổ sung từng giọt để duy trì độ pH ~2-3 và khuấy trong 5 phút. Sản phẩm được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô. Sản phẩm thô axit 1-(diflometyl)-3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS –ESI+ (m/z): [M+H] được tính toán cho $C_6H_6F_2N_2O_3$: 193,03; được tìm thấy 193,02.

Bước3: Ví dụ 252 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 1-(diflometyl)-3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,50 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,23 (m, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (dt, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,0 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 2,4 Hz, 5H), 3,99 – 3,62 (m, 5H), 3,36 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,79 (dddd, J = 22,7, 16,7, 11,7, 5,2 Hz, 2H), 2,60 – 2,33 (m, 2H), 2,32 – 2,04 (m, 3H), 2,03 – 1,86 (m, 3H), 1,78 (qd, J = 9,4, 8,5, 5,3 Hz, 3H), 1,44 (ddd, J = 14,2, 11,7, 3,1 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{44}ClF_2N_5O_6S$: 772,27; được tìm thấy: 772,04.

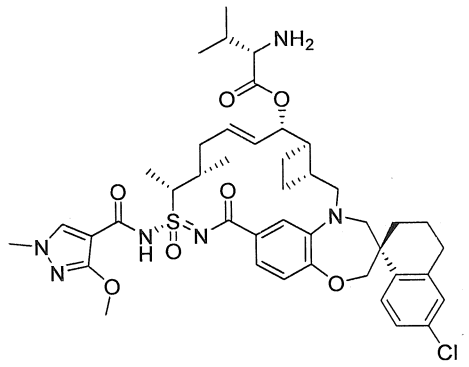
Ví dụ 253



Ví dụ 253 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 250 sử dụng tert-butyl (2S,3R)-3-hydroxy-2-metylazetidin-1-carboxylat và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz,

metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,94 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,06 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 3H), 3,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,16 – 2,99 (m, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,66 (s, 0H), 2,52 – 2,37 (m, 1H), 2,33 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 – 2,02 (m, 3H), 2,00 – 1,64 (m, 4H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44 – 1,24 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,93.

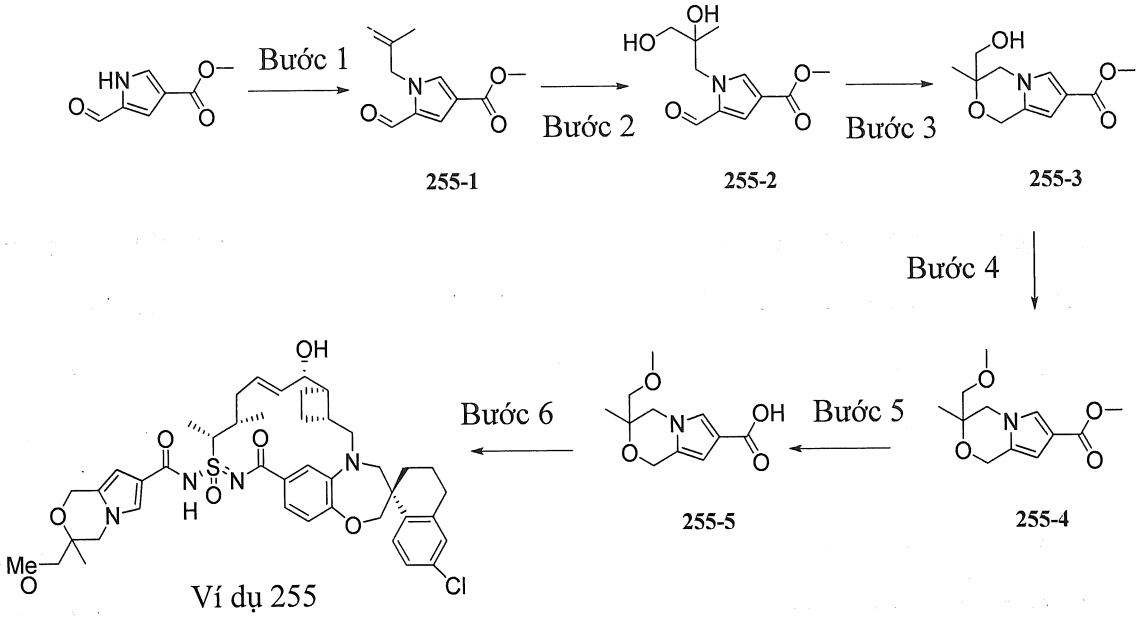
Ví dụ 254



Ví dụ 359 (10 mg, 0,14 mmol), (((9H-floren-9-yl)metoxy)cacbonyl)-L-valin (9,21 mg, 0,02 mmol), EDCI.HCl (6,5 mg, 0,034 mmol), và DMAP (3,3 mg, 0,027 mmol) được kết hợp trong lọ 8 mL, và DCM (3 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm trong 3 phút để hòa tan hoàn toàn và khuấy ở 0°C trong 2 h. Dung môi được cô đặc, và sản phẩm thô được bổ sung 20% piperidin trong DMF (2 mL). Dung dịch được khuấy ở RT trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo, được rửa giải bằng ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1% để thu được ví dụ 254. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,98 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 15,1, 8,7 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 4,15 – 3,94 (m, 3H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,25 – 2,94 (m, 2H), 2,85 – 2,59 (m, 2H), 2,35 (d, J = 35,9 Hz, 1H), 2,21 – 1,60 (m, 10H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,96 (dd, J = 12,0, 6,9 Hz, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,35; được tìm thấy: 834,95.

Ví dụ 255

Bước 1: Hỗn hợp đã khuấy của 5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (500 mg, 3,27 mmol), 1-clo-2-metyl-2-propen (639 µL, 6,53 mmol), và xesi cacbonat (2,03 g, 6,24 mmol) trong axetonitril (6 mL) được gia nhiệt đến 65°C. Sau 150 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và nước (30 mL), nước muối (20 mL), và dung dịch amoni clorua có nước bão hòa (10 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 × 60 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 25% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 255-1.



Bước 2: Dung dịch osmi tetroxit (2,5% wt. trong rượu tert-butyl, 234 µL, 19 µmol) được bổ sung trong 1 phút qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của 255-1 (387 mg, 1,87 mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (6,9 mg, 56 µmol), và 4-metylmorpholin-*N*-oxit (328 mg, 2,80 mmol) trong rượu tert-butyl (3,0 mL), nước (1,0 mL), và tetrahydrofuran (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 74 phút, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90°C. Sau 76 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và natri sulfit (471 mg) và nước (1,0 mL) được bổ sung lần lượt. Sau 20 phút, hỗn hợp thu được được lọc qua celit, và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Dịch lọc kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (etyl axetat từ 0 đến 100% trong diclometan) để tạo ra 255-2.

Bước 3: Axit trifloaxetic (1,43 mL, 18,7 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 255-2 (451 mg, 1,87 mmol) trong diclometan (117 mL) và

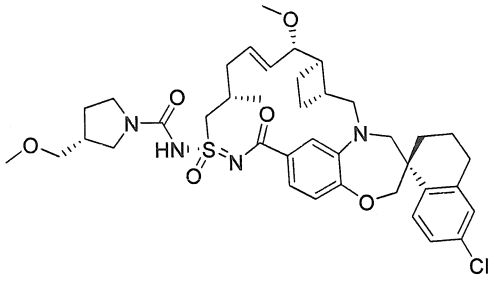
metanol (1,52 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 phút, trietylsilan (3,14 mL, 19,6 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 19 phút, axit trifloaxetic (3,58 mL, 46,8 mmol) và trietylsilan (7,48 mL, 46,7 mmol) được bổ sung lần lượt qua xylanh. Sau 55 phút, dung dịch natri cacbonat có nước bão hòa (55 mL) được bổ sung, và hỗn hợp hai pha được khuấy kỹ. Sau 15 phút, nước muối (30 mL) được bổ sung, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng diclometan (60 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 70% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 255-3.

Bước 4: Dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong tetrahydrofuran, 466 µL, 466 µmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 255-3 (35,0 mg, 155 µmol) trong tetrahydrofuran ở 0°C. Sau 6 phút, iodometan (48,5 µL, 777 µmol) được bổ sung qua xylanh, và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 25 phút, dung dịch amoni clorua có nước bão hòa (5 mL) và etyl axetat (30 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 40% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 255-4.

Bước 5: Dung dịch natri hydroxit có nước (2,0 M, 900 µL, 1,80 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 255-4 (37,0 mg, 155 µmol) trong tetrahydrofuran (0,65mL) và metanol (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. Sau 16 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch hydro clorua có nước (2,0 M, 1,0 mL) và nước muối (10 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết lần lượt bằng diclometan (2 × 15 mL) và etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 255-5.

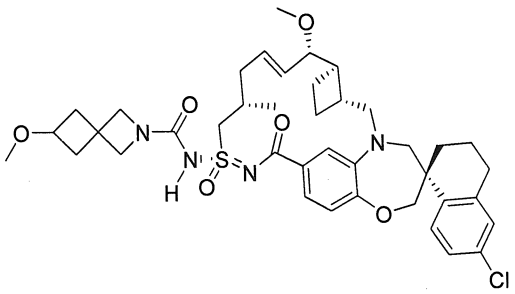
Bước 6: Điều chế ví dụ 255: Ví dụ 255 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì 106-4 và sử dụng 255-5 thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,99 - 5,83 (m, 1H), 5,83 - 5,69 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24 - 3,38 (m, 11H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 2,98 - 1,14 (m, 21H), 1,14 - 1,04 (m, 3H). LCMS: 805,1.

Ví dụ 256



Ví dụ 256 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và (R)-3-(metoxymetyl)pyrrolidin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 3,8, 1,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 14,1, 6,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,8, 5,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,63 – 3,52 (m, 2H), 3,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,70 (m, 2H), 2,59 – 2,40 (m, 4H), 2,35 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,17 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{52}ClN_4O_6S$: 739,32 (M+H); được tìm thấy: 739,80 (M+H).

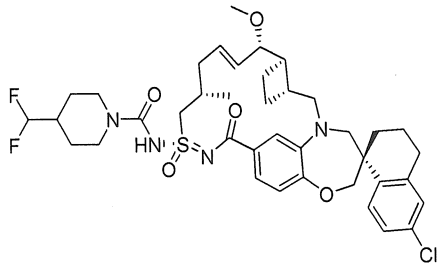
Ví dụ 257



Ví dụ 257 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 6-metoxy-2-azaspiro[3,3]heptan hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,98 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 9,1, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,57 – 2,42 (m, 4H), 2,35 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 3H), 1,93 (m, 3H), 1,77 (m,

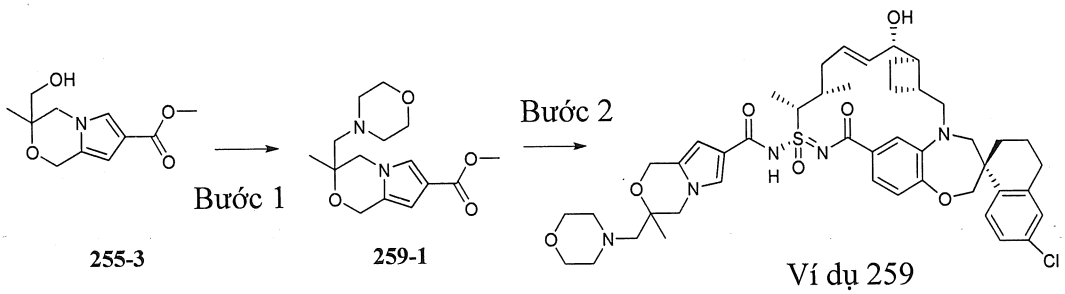
4H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_4O_6S$: 752,32 (M+H); được tìm thấy: 751,53 (M+H).

Ví dụ 258



Ví dụ 258 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 4-(diflometyl)piperidin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,89 – 5,61 (m, 1H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 14,9, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (m, 6H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 2,46 (dd, J = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 2,32 (p, J = 9,2 Hz, 1H), 2,19 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,65 (m, 7H), 1,52 – 1,28 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClF_2N_4O_5S$: 759,31 (M+H); được tìm thấy: 759,33 (M+H).

Ví dụ 259

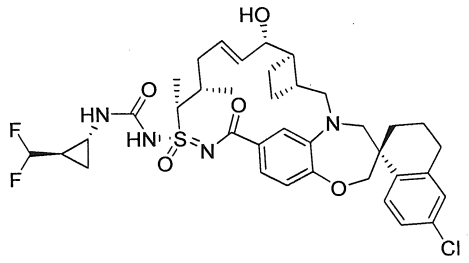


Bước 1: Dess–Martin periodinan (85,4 mg, 201 µmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy của 255-3 (32,4 mg, 144 µmol) trong diclometan (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 45 phút, dung dịch natri thiosulfat có nước (1,0 M, 1,0 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5,0 mL), dietyl ete (60 mL), và etyl axetat (60 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (50 mL), hỗn hợp của nước và dung

dịch natri bicacbonat bão hòa (1:1 v:v, 50 mL), và nước (50 mL), làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (2,0 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng. Morpholin (88,1 µL, 1,01 mmol) axit axetic (57,6 µL, 1,01 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (213 mg, 1,01 mmol) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 45°C. Sau 45 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch natri cacbonat bão hòa (6,0 mL) và etyl axetat (75 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp nước và nước muối (3:1 v:v, 50 mL), làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (metanol từ 0 đến 9% trong diclometan) để tạo ra 259-1.

Bước 2: Điều chế ví dụ 259: Ví dụ 259 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 229 sử dụng 259-1 thay vì 229-3. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 2H), 4,48 - 3,59 (m, 16H), 3,40 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 3,10 - 1,42 (m, 15H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H). LCMS: 860,1.

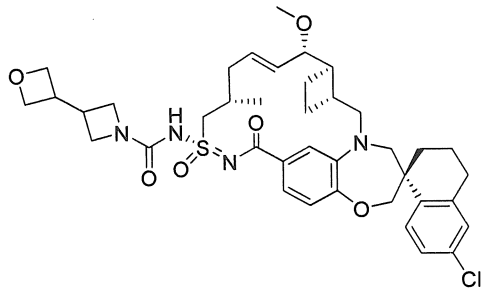
Ví dụ 260



Ví dụ 260 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 359 và (1R,2R)-2-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 5,99 – 5,79 (m, 2H), 5,79 – 5,65 (m, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,68 (m, 3H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,31 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,75 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 1,66 – 1,42 (m, 5H), 1,23 – 1,00 (m,

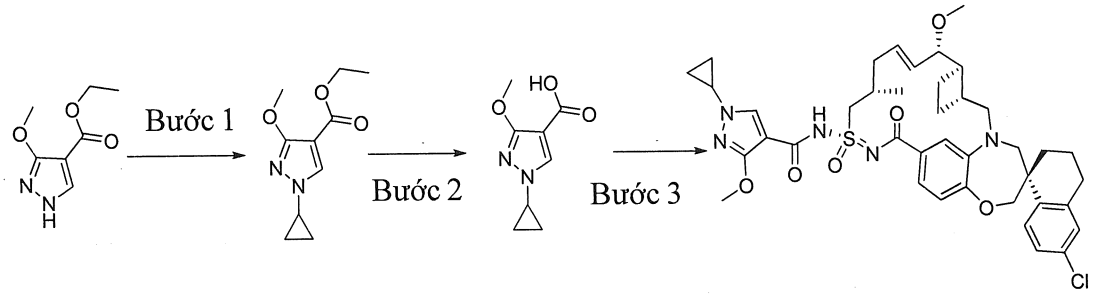
4H), 1,00 – 0,88 (m, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{46}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); được tìm thấy: 731,11 (M+H).

Ví dụ 261



Ví dụ 261 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng 3-(oxetan-3-yl)azetidin thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 4,3, 1,9 Hz, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 5,98 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,37 - 4,12 (m, 3H), 4,08 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,92 - 3,71 (m, 3H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,91 - 2,66 (m, 3H), 2,47 (dd, J = 12,2, 7,9 Hz, 2H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,78 (tt, J = 17,1, 9,5 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,31 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 737,06.

Ví dụ 262



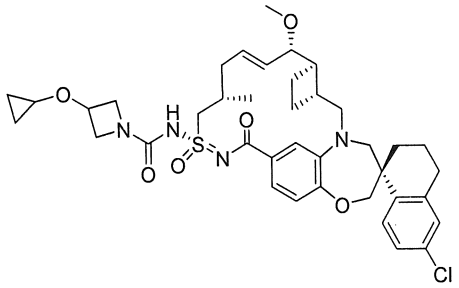
Bước 1: Điều chế etyl 1-xyclopropyl-3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylat: Hỗn hợp phản ứng của etyl 3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylat (113 mg, 0,66 mmol), axit xyclopropylboronic (114 mg, 1,33 mmol), đồng(II) axetat (120,61 mg, 0,66 mmol), 2,2'-bipyridyl (103,71 mg, 0,66 mmol) và natri cacbonat (140,76 mg, 1,33 mmol) trong toluen (5 mL) được gia nhiệt ở 60°C qua đêm có tiếp xúc với không khí. Hỗn hợp phản

ứng được làm mát và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (được rửa giải với EtOAc/hexan 0-100%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (105 mg).

Bước 2: Điều chế axit 1-xyclopropyl-3-metoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic: Hỗn hợp phản ứng của etyl 1-xyclopropyl-3-metoxy-pyrazol-4-carboxylat (12 mg, 0,057 mmol), NaOH 2 M (0,057 mL) trong MeOH (1,0 mL) và nước (0,5 mL) được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Ví dụ 262 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5, và axit 2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazole-6-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3, 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 3,95 (m, 6H), 3,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 8,1, 3,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,63 (tt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,0, 9,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,71 (m, 3H), 2,51 (ddd, J = 22,6, 9,8, 5,5 Hz, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 13,6 Hz, 3H), 1,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,17 - 1,07 (m, 5H), 1,07 - 1,00 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{48}ClN_5O_6S$: 762,30; được tìm thấy: 760,83.

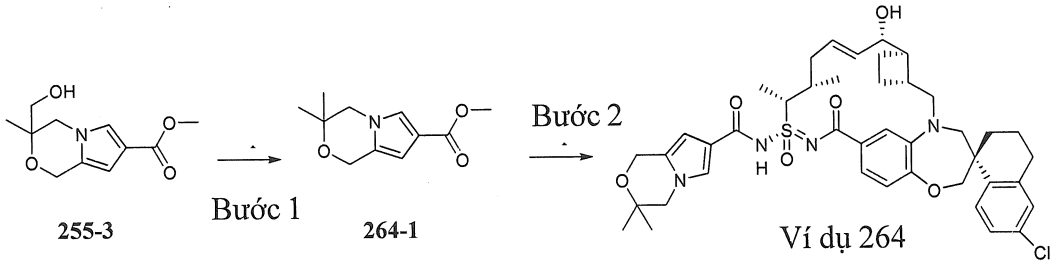
Ví dụ 263



Ví dụ 263 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng 3-(xyclopropoxy)azetidin hydroclorua thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 4,3, 2,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,97 (dt, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,15 (m, 3H), 4,08 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,3,

10,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,35 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,69 (m, 5H), 1,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 1H), 0,68 - 0,58 (m, 2H), 0,58 - 0,46 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 735,76.

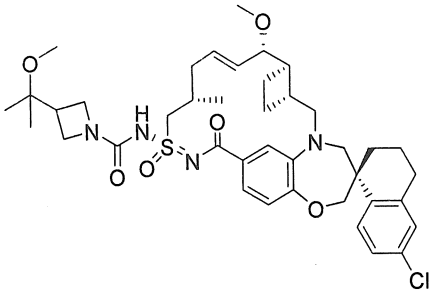
Ví dụ 264



Bước 1: Di(1H-imidazol-1-yl)metanthion (58,6 mg, 329 µmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy của 255-3 (37,0 mg, 164 µmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (10 mg, 82 µmol) trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ phòng. Sau 5 phút, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 65°C. Sau 35 phút, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80°C. Sau 23 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua celit. Bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (20 mL), và dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan lại trong toluen (14 mL) và 1,4-dioxan (12 mL), tributylstannan (221 µL, 821 µmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy và gia nhiệt đến 100°C. Dung dịch 2,2'-(diazen-1,2-diyl)bis(2-metylpropannitril) (8,1 mg, 49 µmol) trong toluen (1,6 mL) được bổ sung qua bơm xylanh trong 30 phút. Sau 20 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 27% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 264-1.

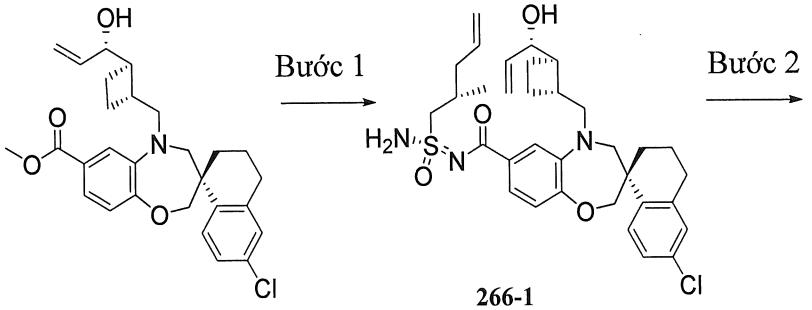
Bước 2: Ví dụ 264 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 255 sử dụng 264-1 thay vì 255-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 - 7,10 (m, 4H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,91 - 3,81 (m, 12H), 3,74 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 3,09 - 1,13 (m, 24H), 1,05 (s, 3H). LCMS: 775,1.

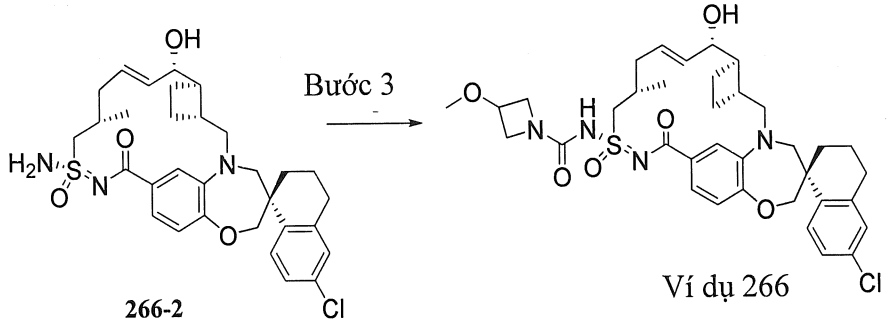
Ví dụ 265



Ví dụ 265 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 250 sử dụng tert-butyl 3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-carboxylat và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,97 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,03 – 3,87 (m, 5H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 3,15 – 2,97 (m, 1H), 2,74 (ddd, J = 28,0, 14,0, 7,8 Hz, 3H), 2,52 – 2,40 (m, 2H), 2,34 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 – 2,05 (m, 3H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,76 (tt, J = 17,1, 9,4 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 9H). LCMS-ESI$^+$ (m/z) : $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{40}H_{53}ClN_4O_6S$: 753,34; được tìm thấy: 752,98.

Ví dụ 266





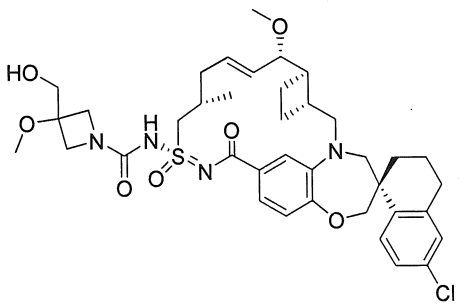
Bước 1: Dung dịch natri hydroxit có nước (2,0 M, 3,1 mL, 6,2 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của metyl (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylat (500 mg, 1,04 mmol) trong metanol (14,8 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60°C. Sau 27,5 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch hydro clorua (1,0 M), và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô qua magie sulfat khan, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (52 mL), 109-2-2 (536 mg, 2,08 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (423 mg, 3,46 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. 3-(((Etylimino)metylen) amino)-N,N-dimetylpropan-1-amin hydroclorua (498 mg, 2,60 mmol) được bổ sung. Sau 18 h, etyl axetat và dung dịch hydro clorua (1,0 M) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat khan, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,5 mL), metanol (29 mL), và nước (0,16 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Kali cacbonat (2,39 g, 17,3 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60°C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và nước muối (8 mL) và hỗn hợp của axit xitric (1,0 g) trong nước (10 mL) được bổ sung. Lớp nước được chiết lần lượt bằng diclometan (30 mL) và etyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (etyl axetat từ 0 đến 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất trung gian 266-1.

Bước 2: Hỗn hợp đã khuấy của hợp chất trung gian 266-1 (500 mg, 817 μmol) và (1,3-bis-(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(*o*-isopropoxyphenyl metylen)ruteni (102 mg, 163 μmol) trong 1,2-dicloetan (272 mL) được gia nhiệt đến 75°C. Sau 2,5 ngày, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel để tạo ra hợp chất trung gian 266-2. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 – 5,95 (m, 2H), 6,06 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,49 –

3,25 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 2,92 – 1,56 (m, 15H), 1,42 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 584,2.

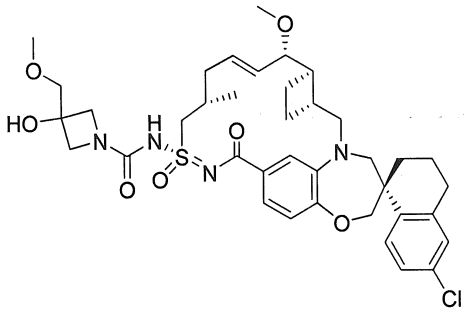
Bước 3: Lọ nhỏ dung tích 4-dram được nạp hợp chất trung gian 266-2 (1 đương lượng, 0,041 mmol, 24 mg), diphenyl cacbonat (1,3 đương lượng, 0,053 mmol, 11 mg), N,N-dimetylaminopyridin (2,5 đương lượng, 0,103 mmol, 13 mg), CH_2Cl_2 (2 mL) và trietylamin (10 đương lượng, 0,411 mmol, 57 mL), sau đó được bịt kín và được khuấy ở 50°C trong 15 giờ. Trong lọ riêng biệt, 3-metoxyazetidin hydroclorua (10 đương lượng, 0,411 mmol, 51 mg) được xử lý bằng CH_2Cl_2 (0,5 mL) và trietylamin (20 đương lượng, 0,822 mmol, 115 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được kết hợp và gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế một phần bằng HPLC chuẩn bị (MeCN 10-100% trong nước, TFA 0,1%). Các đoạn chứa sản phẩm mong muốn bằng LCMS được cô đặc, được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được chiết xuất ngược lại bằng EtOAc và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC chuẩn bị trong EtOAc:MeOH tỉ lệ 5:1, được lọc qua Celit (được rửa giải bằng EtOAc:MeOH 4:1) sau đó được cô đặc và được tinh chế lại bằng HPLC chuẩn bị (MeCN 10-100% trong nước, TFA 0,1%). Đoạn sạch kết hợp được đông khô để thu được sản phẩm mong muốn ví dụ 266. LCMS-ESI+ (m/z): $(M)^+$ được tính toán cho $C_{36}H_{45}ClN_4O_6S$: 696,2748; được tìm thấy: 695,92. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,92 (dt, J = 14,0, 6,7 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 15,2, 8,5 Hz, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 5H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 3H), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 2,19 - 1,78 (m, 8H), 1,72 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 267



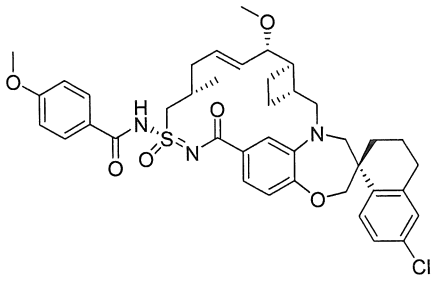
Ví dụ 267 được điều chế theo cách giống như ví dụ 362 với ví dụ 109 và (3-metoxyazetidin-3-yl)metanol hydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $(M)^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$: 740,3010; được tìm thấy: 739,79. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 4,02 - 3,79 (m, 5H), 3,78 - 3,71 (m, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,68 (m, 6H), 1,43 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 268



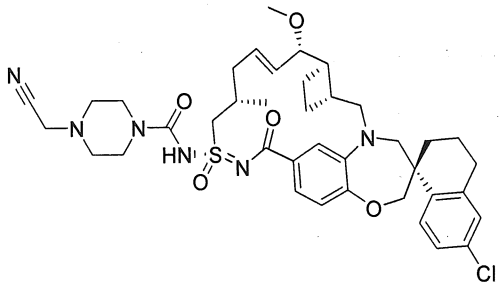
Ví dụ 268 được điều chế theo cách giống như ví dụ 362 với ví dụ 109 và axit 3-(metoxymetyl)azetidin-3-ol trifloaxetic. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$: 741,3083; được tìm thấy: 740,83. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 4H), 3,93 - 3,70 (m, 4H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,48 - 3,46 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 269



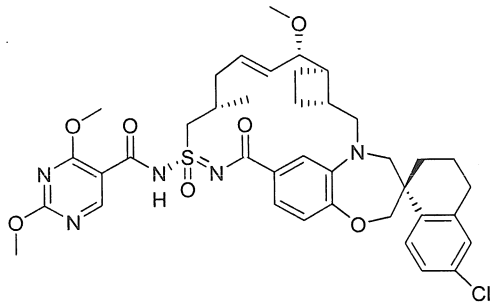
Ví dụ 269 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 4-metoxybenzoic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,18 – 7,99 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 8,6, 3,6, 2,1 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,03 (dt, *J* = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 14,8, 6,1 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 – 3,82 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,91 – 2,70 (m, 2H), 2,48 (td, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 2H), 2,39 (q, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28 – 2,07 (m, 3H), 2,05 – 1,70 (m, 5H), 1,44 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{46}ClN_3O_6S$: 732,3; được tìm thấy: 732,2.

Ví dụ 270



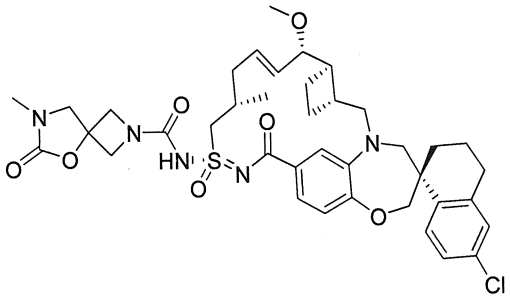
Ví dụ 270 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 2-(piperazin-1-yl)axetonitril. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (dt, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,92 – 3,80 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,91 – 2,71 (m, 3H), 2,61 (s, 4H), 2,47 (dd, J = 14,1, 5,3 Hz, 2H), 2,33 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 2,20 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 3H), 2,04 – 1,85 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_6O_5S$: 749,32 (M+H); được tìm thấy: 749,26 (M+H).

Ví dụ 271



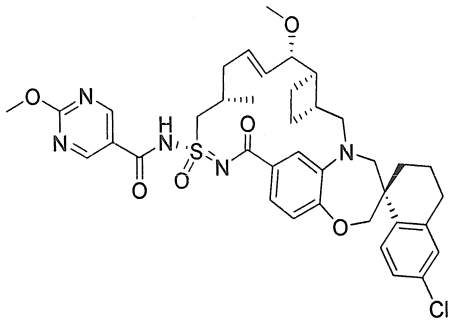
Ví dụ 271 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng axit 2,4-dimetoxypyrimidin-5-carboxylic thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 9,00 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 15,6, 7,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,72 (m, 4H), 3,49 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 15,1, 11,0 Hz, 1H), 2,97 - 1,37 (m, 16H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 764,1.

Ví dụ 272



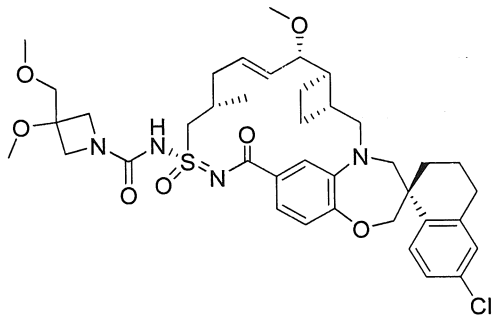
Ví dụ 272 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 7-metyl-5-oxa-2,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,1, 9,2 Hz, 1H), 4,43 – 4,15 (m, 6H), 4,09 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,55 – 2,42 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,27 – 2,06 (m, 3H), 1,94 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_5O_7S$: 766,30 (M+H); được tìm thấy: 766,10 (M+H).

Ví dụ 273



Ví dụ 273 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 2-metoxypyrimidin-5-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,21 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,99 (dd, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,94 – 5,85 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,69 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,83 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,98 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 16,4, 11,7 Hz, 3H), 2,53 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,99 (m, 1H), 1,95 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,63 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán cho H+$C_{38}H_{44}ClN_5O_6S$: 733,27; được tìm thấy: 734,050 (M+H).

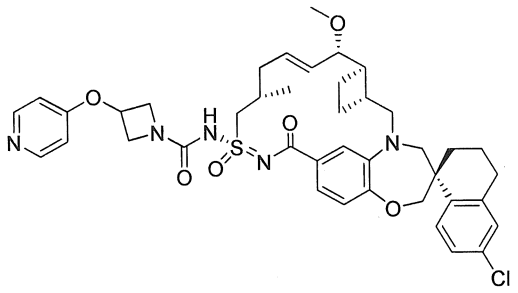
Ví dụ 274



Lọ nhỏ dung tích 2-dram được nạp ví dụ 267 (1 đương lượng, 0,013 mmol, 10 mg) và THF (0,5 mL). Natri hydrua (60% phân tán trong dầu, 2 đương lượng, 0,027 mmol, 1,1 mg) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Iodometan (5 đương lượng, 0,067 mmol, 4,2 mL) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 30 phút tại thời điểm được dập tắt bằng metanol, được cô đặc sau đó được hòa tan lại trong metanol, và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị (MeCN 60-100% trong nước, TFA 0,1%). Đoạn sạch kết hợp được đông khô để thu được sản phẩm mong muốn

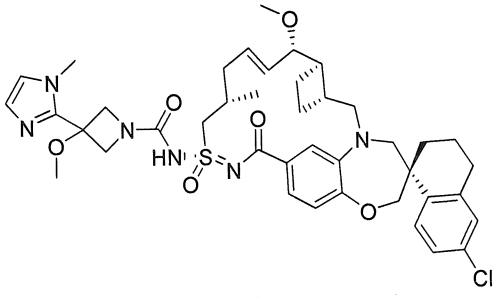
ví dụ 274. LCMS-ESI+ (m/z): $(M)^+$ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_7S$: 754,3167; được tìm thấy: 754,07. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 3,9, 1,9 Hz, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 4,01 - 3,78 (m, 5H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 2,32 (p, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 6H), 1,43 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 275



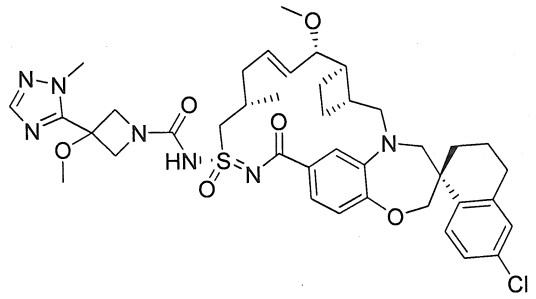
Ví dụ 275 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và 4-(azetidin-3-yloxy)pyridin dihydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{41}H_{48}ClN_5O_6S$: 774,3087; được tìm thấy: 773,81. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,39 (tt, J = 6,6, 3,5 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,32 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,26 - 3,96 (m, 4H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 2H), 2,32 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 3H), 2,01 - 1,66 (m, 6H), 1,43 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 276



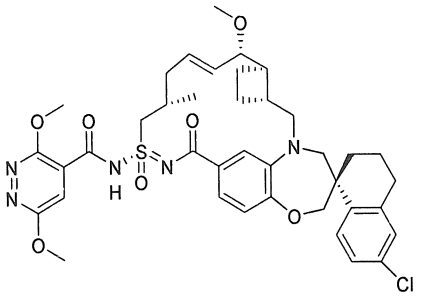
Ví dụ 276 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 2-(3-metoxyazetidin-3-yl)-1-metyl-1H-imidazol dihydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,49 – 4,28 (m, 3H), 4,09 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,87 – 2,63 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,33 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,27 – 2,08 (m, 3H), 2,07 – 1,86 (m, 3H), 1,79 (tt, J = 17,4, 9,5 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{41}H_{52}ClN_6O_6S$: 791,33 (M+H); được tìm thấy: 791,43 (M+H).

Ví dụ 277



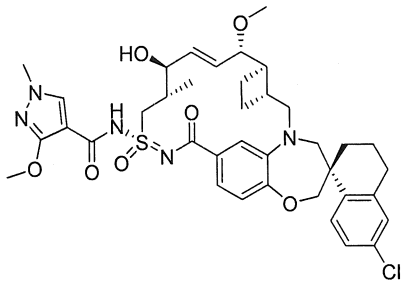
Ví dụ 277 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 237 sử dụng ví dụ 109 và 5-(3-metoxyazetidin-3-yl)-1-metyl-1H-1,2,4-triazol dihydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,56 (m, 4H), 4,34 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,56 – 2,42 (m, 3H), 2,34 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 4H), 2,05 – 1,86 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{41}H_{52}ClN_6O_6S$: 792,32 (M+H); được tìm thấy: 792,25 (M+H).

Ví dụ 278



Ví dụ 278 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng axit 3,6-dimetoxypyridazin-4-carboxylic thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,23 - 6,08 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 15,3, 7,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,07 - 3,57 (m, 5H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,95 - 1,54 (m, 15H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 764,2.

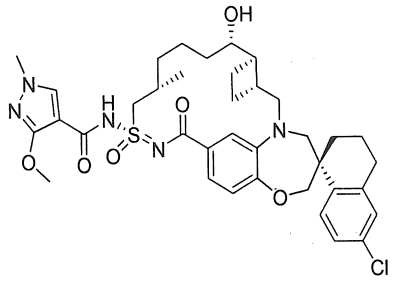
Ví dụ 279



Ví dụ 154 (500 mg, 0,68 mmol) được kết hợp với selen dioxit (377 mg, 5 đương lượng) và 1,4-dioxan (7 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu và quá trình phản ứng được điều khiển bằng LCMS. Sau 4 giờ (chuyển hóa khoảng 50%), phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 50-100% với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,15 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 15,5, 5,3 Hz, 1H), 5,83 (ddd, J = 15,5, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,05 (m, 7H), 3,90 – 3,82 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,92 – 2,69 (m, 2H), 2,51 (br, 2H), 2,44 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 3H), 1,88

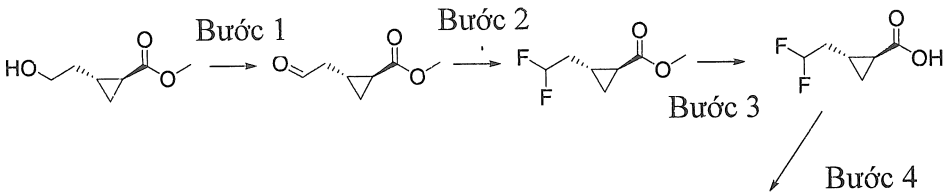
– 1,74 (m, 3H), 1,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_7S$: 752,3; được tìm thấy: 751,9.

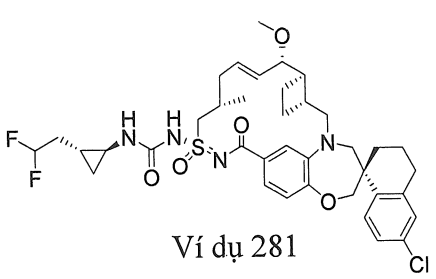
Ví dụ 280



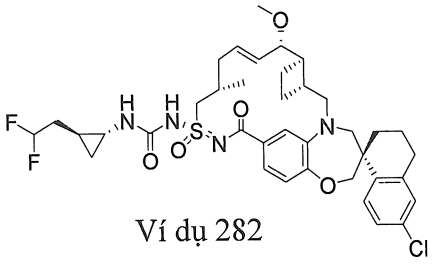
Ví dụ 223 (10 mg, 0,014 mmol) được kết hợp với PtO_2 (15 mg, 0,028 mmol) và etanol (0,5 mL) được bổ sung. Bình khí hydro (1 atm) được gắn với bộ điều hợp thủy tinh được gắn với bình đáy tròn. Phản ứng được khuấy trong môi trường khí hydro trong 5 giờ và quá trình phản ứng được điều khiển bằng LCMS. Sau khi hoàn thành, bình phản ứng được làm sạch bằng dòng khí argon. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa bằng etanol bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 50-100% với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 280. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 5H), 4,01 – 3,84 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,58 – 2,21 (m, 3H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 4H), 1,88 – 1,41 (m, 11H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{46}ClN_5O_6S$: 724,3; được tìm thấy: 724,1.

Ví dụ 281 và ví dụ 282





Ví dụ 281



Ví dụ 282

Bước 1: Dung dịch đã khuấy đều của metyl (1S,2R)-2-(2-hydroxyetyl) xyclopropan-1-carboxylat (0,5 g, 3,46 mmol) trong DCM (23 mL) ở 0°C trong argon được bổ sung Dess Martin periodinan (1,76 g, 4,16 mmol) một lần, được làm ấm đến nhiệt độ phòng (20 phút), và được khuấy trong 2 h. Phản ứng được làm mát đến 0°C, và được dập tắt bằng hỗn hợp tỉ lệ 1:1 của dung dịch có nước $Na_2S_2O_3$ 1 N và $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL). Dung dịch có nước được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Dung dịch DCM kết hợp được bổ sung hỗn hợp dung dịch có nước $Na_2SO_2O_3$ 1 N và $NaHCO_3$ bão hòa khác với tỉ lệ 1:1 (20 mL). Các lớp DCM được kết hợp và được rửa bằng dung dịch nước muối một lần, được làm khô qua Na_2SO_4, được cô đặc và được sử dụng ở bước tiếp theo.

Bước 2: Dung dịch của metyl (1S,2R)-2-(2-oxoetyl)xyclopropan-1-carboxylat trong DCM (17,5 mL) ở -78°C được bổ sung dietylaminosulfua triflorua (DAST) (1,7 g, 10,55 mmol) từng giọt và bể làm mát được loại bỏ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng Na_2HCO_3, một phần bằng nước và DCM. Dung dịch có nước được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Dung dịch DCM kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, được cô đặc và được sử dụng ở bước tiếp theo.

Bước 3: Metyl (1S,2R)-2-(2,2-difloetyl)xyclopropan-1-carboxylat (300 mg, 1,82 mmol) thô được bổ sung THF (15 mL), MeOH (3 mL) và LiOH 1 N (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 90 phút. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được hòa tan trong nước (20 mL), và axit hóa bằng việc bổ sung từng giọt HCl 1,5 N để duy trì độ pH ~2-3 và được khuấy trong 5 phút. Kết tủa được tạo thành, được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để tạo ra sản phẩm thô axit (1S,2R)-2-(2,2-difloetyl)xyclopropan-1-carboxylic được sử dụng ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s,

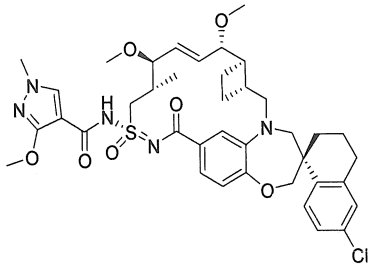
1H), 6,09 (tt, J = 56,5, 4,5 Hz, 1H), 1,84 (tdd, J = 17,5, 7,2, 4,5 Hz, 2H), 1,43 (ddt, J = 13,1, 9,8, 7,3 Hz, 2H), 0,97 (dt, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 0,77 (dddd, J = 17,6, 8,1, 6,2, 3,9 Hz, 1H).

Bước 4: Hỗn hợp của axit trans-2-(2,2-difloetyl)xyclopropan-1-carboxylic (40 mg, 0,26 mmol) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung trietylamin (118 uL, 0,84 mmol) và diphenyl phosphoryl azit (73,6 mg, 0,26 mmol). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được bổ sung ví dụ 109 một lần và được khuấy ở 60°C trong 24 h. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan trong MeOH (3 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo, được rửa giải bằng ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1% để thu được hai đồng phân ví dụ 281 và ví dụ 282 và hóa học lập thể được phân bổ tùy ý.

Ví dụ 281: ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 6,15-5,87 (m, 2H), 5,61 (dt, J = 15,6, 8,8 Hz, 1H), 4,18 (td, J = 16,0, 6,9 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,87 – 3,70 (m, 4H), 3,63 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 3,05 (dd, J = 15,2, 9,8 Hz, 1H), 2,90 – 2,64 (m, 2H), 2,49 (d, J = 38,4 Hz, 4H), 2,31 – 1,63 (m, 5H), 1,52 – 1,22 (m, 3H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 0,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 0,83 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 0,70 (q, J = 6,2 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,29; được tìm thấy: 744,75.

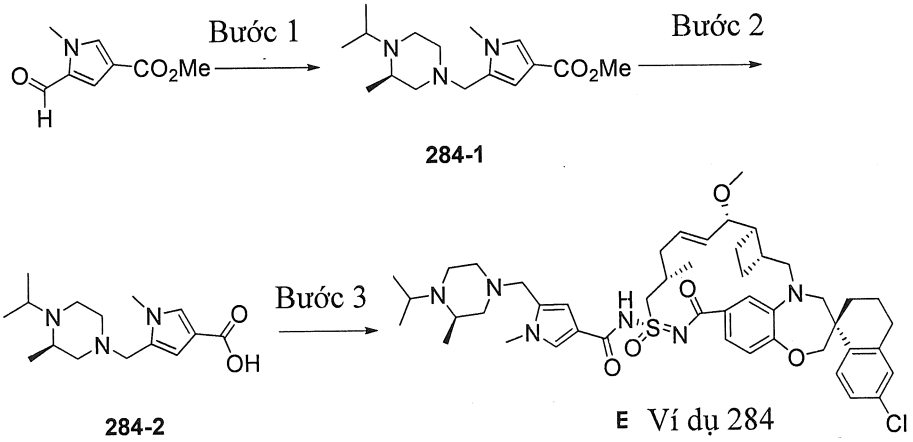
Ví dụ 282: ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 – 7,52 (m, 1H), 7,40 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 6,91 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,22 – 5,76 (m, 1H), 5,67 – 5,51 (m, 1H), 4,16 (ddd, J = 25,1, 15,0, 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 – 3,70 (m, 2H), 3,63 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,15 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,62 (m, 2H), 2,61 – 1,63 (m, 15H), 1,33 (d, J = 39,5 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 1H), 0,69 (q, J = 6,3 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,29; được tìm thấy: 744,76.

Ví dụ 283



Ví dụ 279 (200 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong DMF (2,7 mL) và natri hydrua (60% phân tán trong dầu, 22 mg, 0,53 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung một phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút trước khi iodometan (76 mg, 0,53 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 50°C và quá trình phản ứng được điều khiển bằng LCMS. Sau khi quan sát được sự chuyển hóa đáng kể (sản phẩm: nguyên liệu ban đầu tỉ lệ khoảng 4:1), phản ứng được làm mát đến 0°C và nước được bổ sung (khoảng 5 giọt). Cặn sau đó được tinh chế trực tiếp bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 283. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 15,4, 7,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,06 (m, 6H), 3,9 – 3,8 (m, 7H), 3,73 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,52 (br, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_7S$: 766,3; được tìm thấy: 766,0.

Ví dụ 284



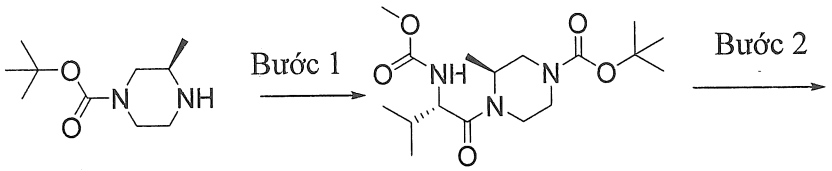
Bước 1: Tổng hợp muối metyl 5-[[(3R)-4-isopropyl-3-metyl-piperazin-1-yl]metyl]-1-metyl-pyrrol-3-carboxylatbis TFA: Hỗn hợp của metyl 5-formyl-1-metyl-pyrrol-3-carboxylat (50,0 mg, 0,299 mmol) và (2R)-1-isopropyl-2-metyl-piperazin

(42,5 mg, 0,299 mmol) trong DCE (0,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trước khi natri triaxetoxybohydrua (95,1 mg, 0,449 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong hỗn hợp nước:DMF (tỉ lệ thể tích V:V 5:1), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson, được rửa giải bằng ACN/H_2O 2-50% với TFA 0,1%. Các đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô để tạo ra metyl 5-[[(3R)-4-isopropyl-3-metyl-piperazin-1-yl]metyl]-1-metyl-pyrrol-3-carboxylat; axit 2,2,2-trifloaxetic (60,0 mg). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{16}H_{27}N_3O_2$:294,21; được tìm thấy: 293,99.

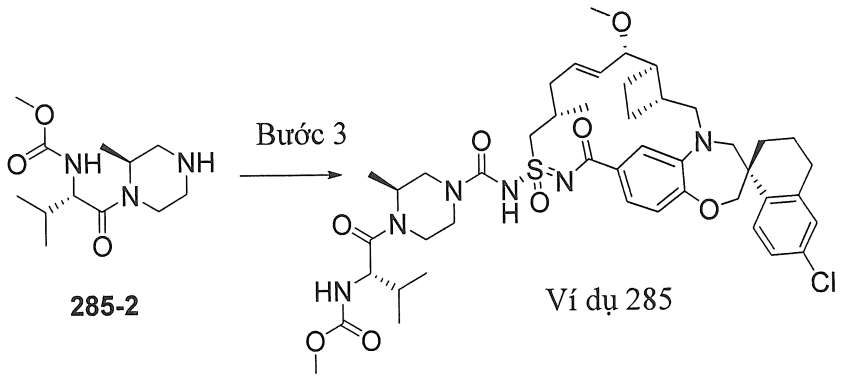
Bước 2: Tổng hợp axit 5-[[(3R)-4-isopropyl-3-metyl-piperazin-1-yl]metyl]-1-metyl-pyrrol-3-carboxylic; muối bis TFA: metyl 5-[[(3R)-4-isopropyl-3-metyl-piperazin-1-yl]metyl]-1-metyl-pyrrol-3-carboxylat; muối bis TFA (60,0 mg, 0,115 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của MeOH (1,0 mL) và THF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. NaOH 1N (1,15 mL, 1,15 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong 8 h. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong dung dịch HCl 1N (1,0 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo, được rửa giải bằng ACN/H_2O 2-50% với TFA 0,1%. Các đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{15}H_{25}N_3O_2$:280,19; được tìm thấy: 280,20.

Bước 3: Tổng hợp ví dụ 284: quy trình tương tự được thực hiện như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và hợp chất trung gian 284-2. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 6,20 – 6,07 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 4H), 3,87 – 3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 3,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18 – 3,04 (m, 4H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,53 – 2,33 (m, 3H), 2,33 – 2,17 (m, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,73 (m, 3H), 1,46 – 1,34 (m, 8H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{47}H_{63}ClN_6O_5S$: 859,43; được tìm thấy: 859,13.

Ví dụ 285



285-1



285-2 Ví dụ 285

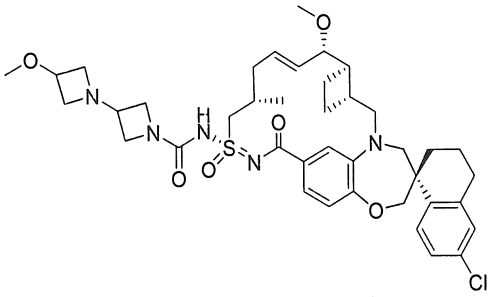
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (3S)-4-[(2S)-2-(metoxycacbonylamino)-3-metyl-butanoyl]-3-metyl-piperazin-1-carboxylat: Hỗn hợp tert-butyl (3R)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (250 mg, 1,25 mmol) và axit (2R)-2-(metoxycacbonyl amino)-3-metyl-butanoic (241 mg, 1,37 mmol) trong DCM (6,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung EDCI.HCl (358 mg, 1,87 mmol) tiếp theo là DMAP (229 mg, 1,87 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm trước khi nó được pha loãng bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng NH_4Cl bão hòa, $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng combiflash (EtOAc/hexan 0-100%). Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn (446 mg). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{17}H_{31}N_3O_5$: 358,23; được tìm thấy: 358,20.

Bước 2: Tổng hợp metyl N-[(1S)-2-metyl-1-[(2S)-2-metylpiperazin-1-cacbonyl]propyl]carbamat; muối di HCl: tert-butyl (3S)-4-[(2S)-2-(metoxycacbonyl amino)-3-metyl-butanoyl]-3-metyl-piperazin-1-carboxylat (446 mg, 1,25 mmol) từ bước 1 sau đó được hòa tan trong DCM (3,0 mL) và xử lý bằng HCl 4 N trong 1,4-dioxan (1,25 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Phản ứng được cô đặc, đồng bay hơi với EtOAc (3x4,0 mL) để tạo ra hợp chất tiêu đề (270 mg). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{12}H_{23}N_3O_3$: 258,17; được tìm thấy: 258,17.

Bước 3: Tổng hợp ví dụ 285: quy trình tương tự được thực hiện như tổng hợp ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109, hợp chất trung gian 285-2 và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m,

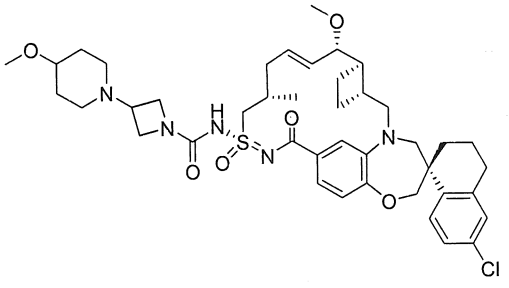
2H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,00 – 5,90 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 3H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 5H), 3,31 – 3,24 (m, 5H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 1,67 (m, 12H), 1,49 – 1,30 (m, 3H), 1,23 – 1,08 (m, 5H), 1,03 – 0,89 (m, 7H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{45}H_{61}ClN_6O_8S$: 881,40; được tìm thấy: 880,97.

Ví dụ 286



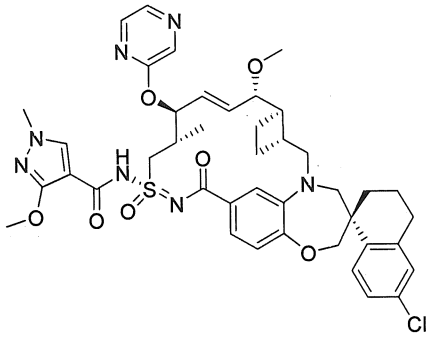
Ví dụ 286 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng 1-(azetidin-3-yl)-3-metoxy-azetidin thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,02 (dt, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (q, J = 8,4, 7,5 Hz, 4H), 4,28 (s, 1H), 4,12 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,26 (s, 4H), 3,07 (dd, J = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 1H), 2,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,09 (t, J = 14,3 Hz, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,78 (tt, J = 17,7, 9,5 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,33; được tìm thấy: 766,11.

Ví dụ 287



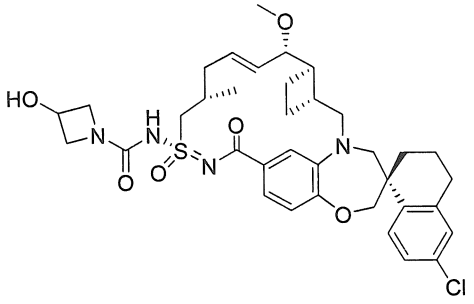
Ví dụ 286 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng 1-(azetidin-3-yl)-4-metoxy-piperidin thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,06 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,00 (dd, J = 14,7, 7,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 14,6, 6,7 Hz, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,07 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,93 - 3,55 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 3H), 2,90 - 2,70 (m, 3H), 2,58 - 2,42 (m, 3H), 2,34 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,15 (dd, J = 25,4, 10,7 Hz, 4H), 2,04 - 1,60 (m, 8H), 1,44 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{56}ClN_5O_6S$: 794,36; được tìm thấy: 794,05.

Ví dụ 288



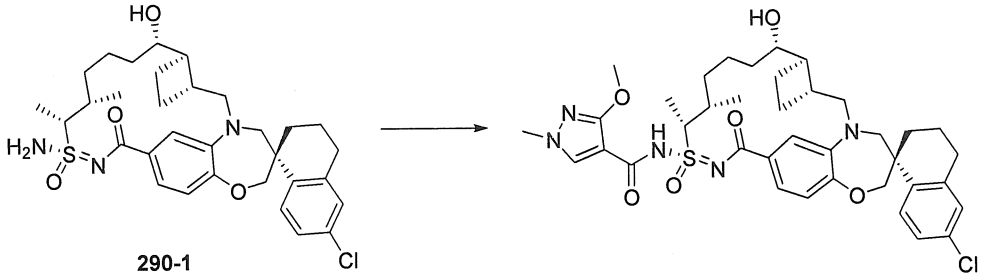
Ví dụ 288 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng 2-flopyrazin và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 15,6, 5,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,88 (dd, *J* = 15,5, 8,1 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 5H), 3,81 (m, 6H), 3,72 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,91 – 2,61 (m, 3H), 2,49 (dd, *J* = 27,4, 14,6 Hz, 2H), 2,10 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,03 – 1,81 (m, 2H), 1,73 (dq, *J* = 15,0, 8,1, 7,7 Hz, 2H), 1,59 – 1,39 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{48}ClN_7O_7S$: 830,3; được tìm thấy: 829,7.

Ví dụ 289



Ví dụ 289 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả ở trong bản mô tả này. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{36}H_{45}ClN_4O_6S$: 697,2821; được tìm thấy: 696,81.

Ví dụ 290



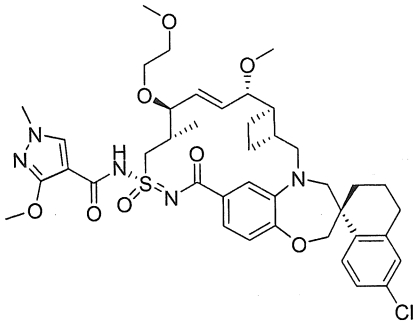
290-1

Tổng hợp hợp chất trung gian 290-1: Hợp chất trung gian 359-4 (35,0 mg, 0,0585 mmol) được hòa tan trong EtOH (10,0 mL) ở nhiệt độ phòng, PtO_2 (16,0 mg) được bổ sung, hỗn hợp thu được được khử khí và được hydro hóa trong bình khí hydro trong 1 h. Phản ứng sau đó được lọc qua đĩa lọc PTFE 0,45 µm. Dịch lọc được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL), được lọc, và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo. Các đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô để tạo ra 359-4. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 3H), 3,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,28 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,69 (m, 2H), 2,50 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,52 (m, 4H), 1,51 – 1,23 (m, 7H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{32}H_{42}ClN_3O_4$: 600,26; được tìm thấy: 600,14.

Tổng hợp ví dụ 290: Hợp chất trung gian 290-2 (10,0 mg, 0,0137 mmol) và axit 3-metoxy-1-metyl-pyrazol-4-carboxylic (2,79 mg, 0,0179 mmol) được trộn trong DCM (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp đã khuấy này được bổ sung EDCI.HCl (3,41 mg, 0,0179 mmol) và DMAP (2,18 mg, 0,0179 mmol) tiếp theo là DIEA (5,32 mg, 0,041

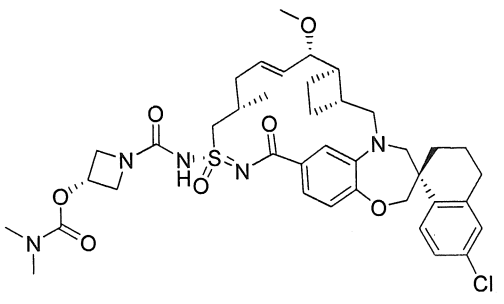
mmol). Hỗn hợp mới tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày và sau đó được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,51 – 2,20 (m, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 3H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,33 (m, 12H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{48}ClN_5O_6S$: 738,30; được tìm thấy: 737,88.

Ví dụ 291



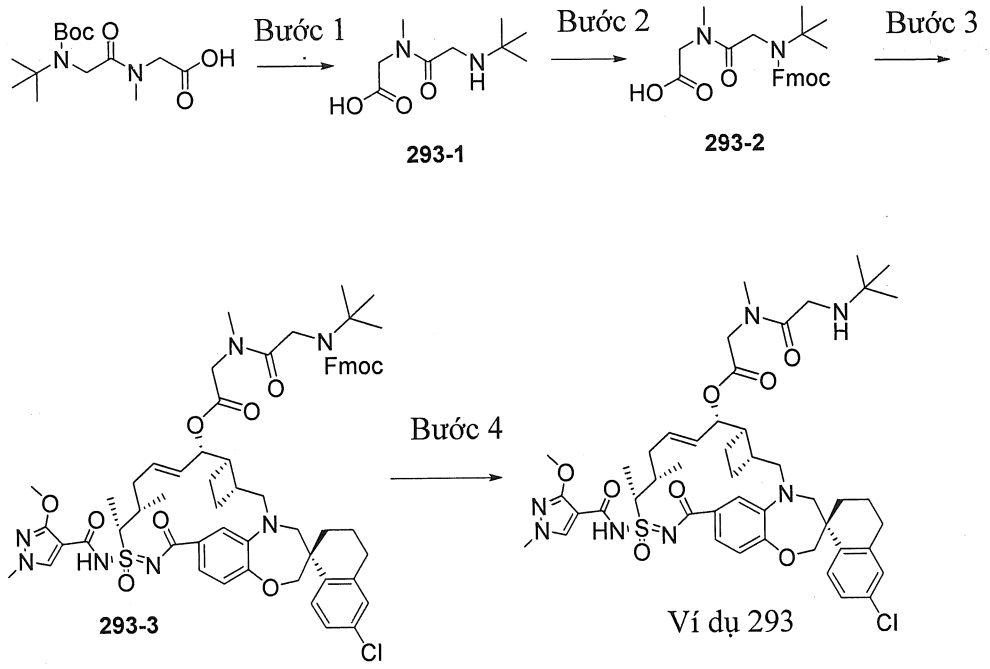
Ví dụ 291 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng 1-iot-2-metoxyetan và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 15,4, 7,2 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 8H), 3,82 (m, 5H), 3,76 – 3,64 (m, 2H), 3,58 – 3,38 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 2,91 – 2,71 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{51}ClFN_5O_8S$: 810,3; được tìm thấy: 810,0.

Ví dụ 292



Ví dụ 292 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit azetidin-3-yl-dimetylcarbamat bis-clohydric (được chuẩn bị theo cách tương tự như axit *trans*-3-aminoxyclobutyl dimetylcarbamat bis-clohydric (ví dụ 360-bước 1/2) bắt đầu từ tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat thay vì *trans*-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclobutyl dimetylcarbamat) và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 5,96 (dq, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 15,5, 6,9 Hz, 4H), 4,13 - 3,90 (m, 4H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 3H), 2,02 - 1,65 (m, 6H), 1,43 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_5O_7S$: 768,31; được tìm thấy: 767,73.

Ví dụ 293



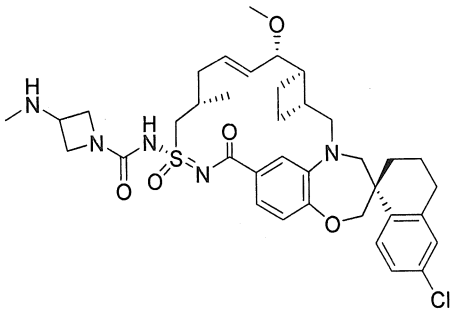
Bước 1: Điều chế *N*-(*tert*-butylglyxyl)-*N*-metylglyxin (293-1). Dung dịch *N*-(*N*-(*tert*-butoxycacbonyl)-*N*-(*tert*-butyl)glyxyl)-N-metylglyxin (600 mg, 1,98 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C được bổ sung từ từ TFA (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau đó hỗn hợp được cô đặc đến khô và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_9H_{18}N_2O_3$: 203,14; được tìm thấy: 203,10.

Bước 2: Hợp chất trung gian thô 293-1 (0,4 g, 1,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch Na_2CO_3 1,0 M có nước (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C và 9-florenylmetoxycacbonyl clorua (Fmoc-Cl) (1,03 g, 3,97 mmol) trong dioxan (12 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ và sau đó được trung hòa bằng dung dịch HCl 1,0 N có nước (13 mL) đến giá trị độ pH bằng 2. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng EtOAc (50 mL×2). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô và được cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH 0-10% trong DCM để tạo thành hợp chất trung gian 293-2. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{24}H_{28}N_2O_5$: 425,21; được tìm thấy: 425,19.

Bước 3: Hợp chất trung gian 293-3 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng hợp chất trung gian 293-2 và ví dụ 359. LCMS-ESI+: $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{62}H_{72}ClN_7O_{10}S$: 1142,48; được tìm thấy:1142,08.

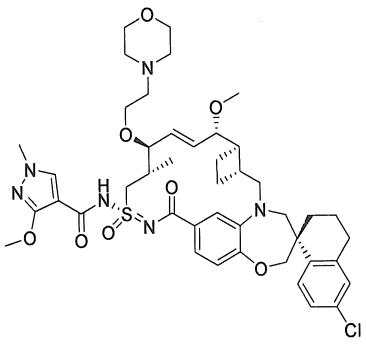
Bước 4: Dung dịch hợp chất trung gian 293-3 (22 mg, 0,20 mmol) trong DMF (1,2 mL) được bổ sung piperidin (0,3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút và LC/MS thể hiện phản ứng hoàn toàn. 0,5 ml nước được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng MeOH (2 mL) và được tinh chế bằng RP-HPLC (gradien 30-100%, TFA 0,1%) để thu được ví dụ 293. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,94 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,03 (m, 4H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,77 (td, J = 16,8, 15,4, 8,2 Hz, 1H), 5,44 (ddd, J= 37,1, 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 28,4 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 4,4 Hz, 5H), 4,03 – 3,84 (m, 5H), 3,79 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,69 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88 – 2,72 (m, 2H), 2,59 – 2,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 5H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 9,4 Hz, 9H), 1,17 (q, J = 3,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+ [M+H] được tính toán cho $C_{47}H_{62}ClN_7O_8S$: 920,41; được tìm thấy: 920,20.

Ví dụ 294



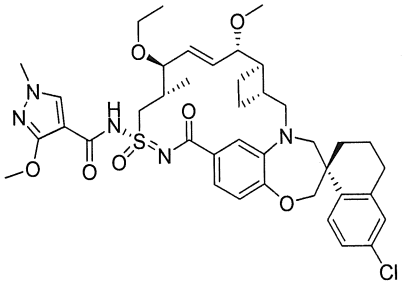
Ví dụ 294 được tổng hợp theo phương pháp tương tự được mô tả ở trong bản mô tả này. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{48}ClN_5O_5S$: 710,3137; được tìm thấy: 710,03.

Ví dụ 295



Ví dụ 291 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng 4-(2-iodoetyl)morpholin và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 15,3, 8,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 14,9, 5,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 9H), 3,99 – 3,76 (m, 8H), 3,76 – 3,57 (m, 4H), 3,59 – 3,38 (m, 4H), 3,36 – 3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,12 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,47 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{44}H_{57}ClFN_6O_8S$: 865,4; được tìm thấy: 865,4.

Ví dụ 296

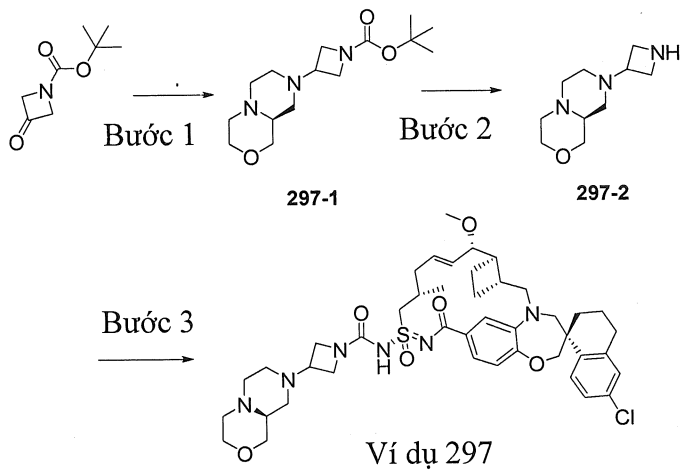


Ví dụ 296 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng iodoetan và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 5H), 3,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,82 (m, 5H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,61 (dq, J = 9,5, 7,0 Hz, 1H), 3,45

– 3,25 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,87 – 2,71 (m, 3H), 2,51 (s, 2H), 2,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,23 – 1,12 (m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{50}ClN_5O_7S$: 780,3; được tìm thấy: 780,1.

Ví dụ 297

Bước 1: Hỗn hợp của tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (50,0 mg, 0,292 mmol) và (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin dihydroclorua (62,8 mg, 0,292 mmol) trong DCE (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung trietylamin (59,1 mg, 0,584 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và natritriaxetoxybohydrua (92,9 mg, 0,438 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng sau đó được trộn với MeOH, kết tủa được lọc, dịch lọc được tinh chế bằng combiflash (4g silica gel, MeOH/EtOAc 0-10% 2,0N). Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra 297-1. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 3,94 – 3,75 (m, 5H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,24 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,68 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,54 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,68 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{15}H_{27}N_3O_3$: 298,21; được tìm thấy: 297,98.



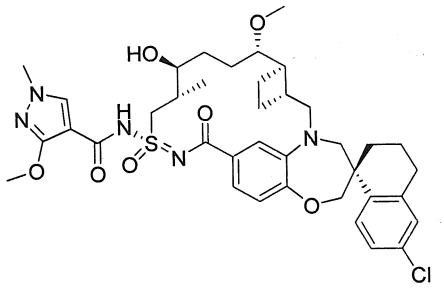
Ví dụ 297

Bước 2: Hợp chất trung gian 297-1 (53,2 mg, 0,179 mmol) được hòa tan trong DCM (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. HCl 4 N trong 1,4-dioxan (0,224 mL, 0,894 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Phản ứng được cô đặc, và đồng bay hơi với EtOAc (3x2,0 mL) để tạo ra 297-2. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 4,22 – 4,00 (m, 7H), 3,94 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71 – 3,50 (m, 5H),

3,46 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,60 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,24 (t, J = 11,7 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{10}H_{19}N_3O$:198,15; được tìm thấy: 198,15.

Bước 3: Tổng hợp ví dụ 297: Dung dịch ví dụ 109 (10,0 mg, 0,0167 mmol) trong DCM (0,4 mL) được bổ sung axetonitril (2,0 mL). Hỗn hợp được bổ sung DMAP (10,2 mg, 0,084 mmol) và diphenyl cacbonat (28,6 mg, 0,134 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp đã khuấy được bổ sung (9aS)-8-(azetidin-3-yl)-3,4,6,7,9,9a-hexahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin trihydroclorua (20,5 mg, 0,069 mmol) tiếp theo là DIEA (32,4 mg, 0,25 mmol). Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong 5 h trước khi được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson. Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc. Cặn được pha loãng bằng nước và đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,02 – 5,92 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,21 – 3,97 (m, 5H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 9,1, 3,8 Hz, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,32 – 3,17 (m, 13H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 2,55 – 2,41 (m, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,25 – 2,04 (m, 4H), 2,00 – 1,68 (m, 7H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{43}H_{57}N_6O_6S$: 821,37; được tìm thấy: 821,07.

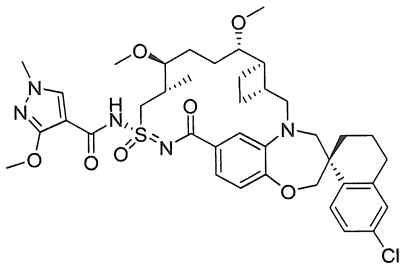
Ví dụ 298



Ví dụ 298 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 280 sử dụng ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,09 (m, 6H), 3,82 (m, 5H), 3,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,37 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (m, 2H),

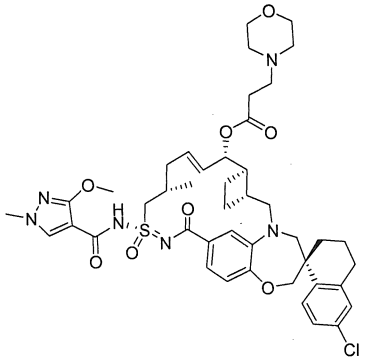
2,56 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,11 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,01 – 1,9 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,67 – 1,39 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{48}ClN_5O_7S$: 754,3; được tìm thấy: 754,1.

Ví dụ 298



Ví dụ 299 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 280 sử dụng ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,08 (m, 7H), 3,82 (m, 5H), 3,71 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,90 – 2,71 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,77 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 (q, J = 11,3, 9,2 Hz, 4H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_5O_7S$: 768,3; được tìm thấy: 768,1.

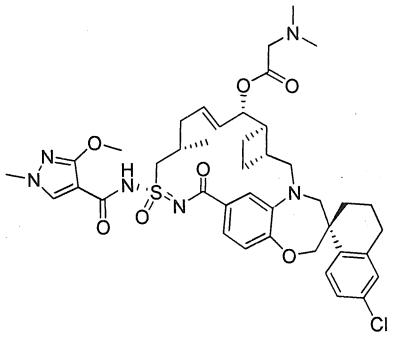
Ví dụ 300



Dung dịch đã khuấy của axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (6 mg, 0,038 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (10,75 mg, 0,069 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (8,45 mg, 0,069 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung ví dụ 223 (25 mg, 0,035 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước và được chiết xuất trong DCM. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, cô đặc và được

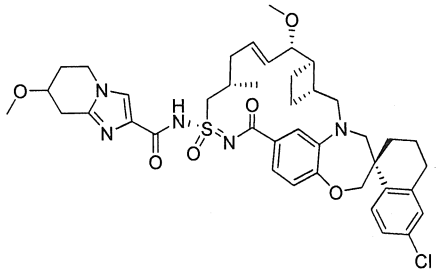
tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 300. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 11,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 15,6, 6,2 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,07 – 3,88 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 61,0 Hz, 2H), 3,42 – 3,18 (m, 3H), 3,13 – 2,58 (m, 6H), 2,48 – 2,21 (m, 3H), 2,07 – 1,47 (m, 13H), 1,40 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,96 – 0,70 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{44}H_{55}ClN_6O_8S$: 862,35; được tìm thấy: 862,95.

Ví dụ 301



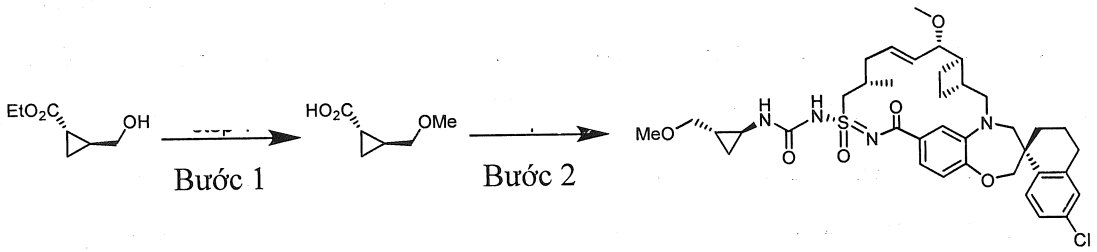
Ví dụ 301 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 404 sử dụng dimetylglyxin và ví dụ 223. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,10 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 – 6,21 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 15,7, 5,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,55 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,15 – 3,87 (m, 5H), 3,90 – 3,66 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 28,4, 13,1 Hz, 3H), 3,04 (s, 5H), 2,78 (d, J = 12,3 Hz, 5H), 2,49 – 2,15 (m, 5H), 2,11 – 1,91 (m, 3H), 1,89 – 1,62 (m, 4H), 1,38 – 1,13 (m, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{51}ClN_6O_7S$: 807,32; được tìm thấy: 806,99.

Ví dụ 302



Ví dụ 302 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5, và axit 7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 19,0, 8,6, 2,3 Hz, 3H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,07 (dt, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,6, 6,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,91 - 3,76 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,27 (s, 4H), 3,07 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,57 - 2,28 (m, 5H), 2,17 (dt, J = 30,1, 13,2 Hz, 4H), 2,03 - 1,85 (m, 3H), 1,77 (dq, J = 17,4, 9,1 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,16 - 1,05 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{50}ClN_5O_6S$: 776,32; được tìm thấy: 776,29.

Ví dụ 303

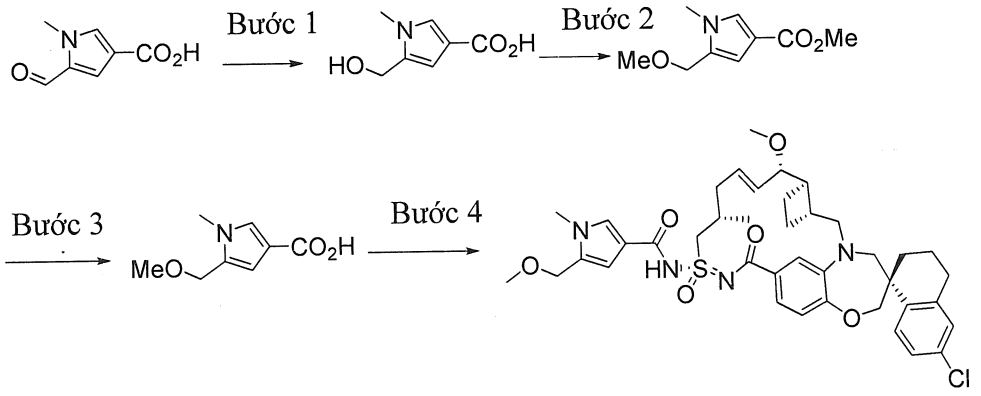


Bước 1: Điều chế axit (1S,2S)-2-(metoxymetyl)xyclopropan-1-carboxylic: Dung dịch etyl (1S,2S)-2-(hydroxymetyl)xyclopropan-1-carboxylat (640 mg, 4,44 mmol) được tạo huyền phù trong THF (44 mL), được làm mát đến 0°C và được xử lý bằng NaH (213 mg, 8,88 mmol). Sau 15 phút, metyl iođua (1,38 mL, 22,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT. Sau khi khuấy trong 1 h, EtOH (22 mL) được bổ sung cẩn thận tiếp theo là NaOH 2M (22 mL, 44 mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến 65°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 18 h. Hỗn hợp sau đó được làm mát đến RT và đổ vào phễu tách chứa HCl 10%. Lớp nước được chiết 3x bằng DCM. Chất hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, sau đó được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit (1S,2S)-2-(metoxymetyl)xyclopropan-1-carboxylic (282 mg), được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 3,43 – 3,30 (m, 4H), 3,26 (dd, J = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 1,76 (dddd, J = 12,8, 10,4, 7,8, 5,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 0,93 (ddd, J = 8,2, 6,3, 4,3 Hz, 1H).

Bước 2: Điều chế ví dụ 303: axit (1S,2S)-2-(metoxymetyl) xyclopropan-1-carboxylic (112 mg, 0,861 mmol) được tạo huyền phù trong PhMe (1 mL), sau đó được xử lý bằng diphenyl phosphoryl azit (0,18 mL, 0,84 mmol) và trimetylamin (0,14 mL, 1,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được gia nhiệt đến 80°C, tiếp theo được làm mát tới RT. Ví dụ 109 (50 mg, 0,084 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng đã khuấy được gia nhiệt đến 50°C trong 4 h. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, axit xitric 5% và nước muối, sau đó được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (MeOH/EtOAc 0% đến 40%), sau đó được tinh chế lại bằng HPLC để tạo thành ví dụ 303. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,80 – 7,34 (m, 1H), 7,23 – 6,57 (m, 5H), 6,00 (dt, J = 14,0, 6,7 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 41,7, 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,40 – 3,88 (m, 3H), 3,88 – 3,49 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,38 – 3,18 (m, 5H), 3,18 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,52 (m, 3H), 2,52 – 2,08 (m, 5H), 2,08 – 1,49 (m, 7H), 1,48 – 1,19 (m, 3H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,98 (dt, J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 1H), 0,75 (q, J = 6,6 Hz, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3 (M+H); được tìm thấy: 725,8 (M+H).

Ví dụ 304

Bước 1: Natri bohydrua (494 mg, 13,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch axit 5-formyl-1-metyl-pyrrol-3-carboxylic (500 mg, 3,27 mmol) trong metanol (10 mL). Sau 2 giờ, natri bohydrua (494 mg, 13,1 mmol) được bổ sung nhiều hơn. Sau 5 giờ, phản ứng được dập tắt bằng nước (5 mL). Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 5 mL). Pha nước được pha loãng bằng ACN và được đem đi đông khô, tạo ra muối natri axit 5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic.

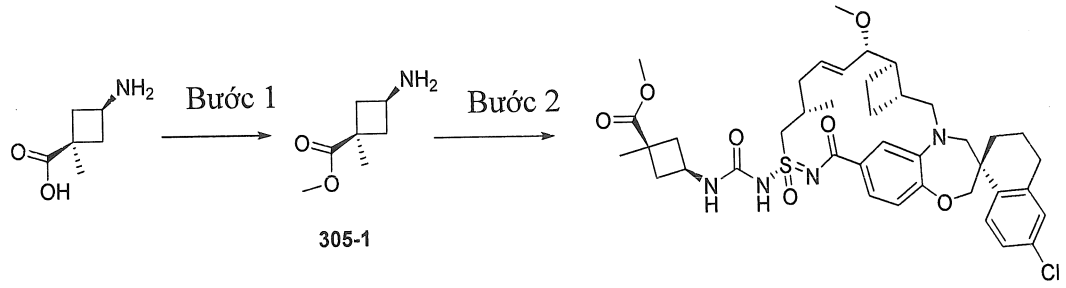


Bước 2: Muối natri axit 5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic ở trên (507 mg, 3,27 mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (25 mL) và *N*-metyl-2-pyrrolidon (10 mL). Hỗn dịch natri hydrua 60% trong dầu khoáng (250 mg, 6,54 mmol) được bổ sung. Sau 5 phút, iodometan (0,61 mL, 9,8 mmol) được bổ sung. Sau 16 h, hỗn dịch natri hydrua 60% trong dầu khoáng (250 mg, 6,54 mmol) được bổ sung. Sau 5 phút iodometan (0,61 mL, 9,8 mmol) được bổ sung. Sau 4 ngày phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và được rửa bằng nước (50 mL), liti clorua (2x) 5% và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đem đi thực hiện sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan 0-100%). Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra metyl 5-(metoxymetyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch liti hydroxit 1 N (2,0 mL, 2,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch metyl 5-(metoxymetyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (138 mg, 0,75 mmol) trong metanol (10 mL). Dung dịch được khuấy ở 40°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát và độ pH được điều chỉnh bằng 2 với axit clohydric 1 N. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 x 15 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, và được làm khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm tạo ra axit 5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,68 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Ví dụ 304 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 5-(metoxymetyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 – 6,59 (m, 1H), 6,22 – 6,08 (m, 1H), 5,60 – 5,46 (m, 2H), 4,47 – 4,33 (m, 3H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,96 (d, J = 11,9 Hz, 0H), 3,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,04 (dd, J = 15,2, 9,6 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 1,08 (d, J = 5,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_4O_6S$: 749,31 (M+H); được tìm thấy: 749,85 (M+H).

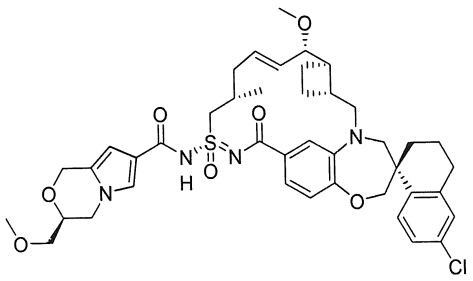
Ví dụ 305



Bước 1: Tổng hợp 305-1: Hỗn hợp của axit 3-amino-1-metyl-xyclobutan carboxylic (250 mg, 1,94 mmol) trong MeOH (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung HCl 4 N trong 1,4-dioxan (1,94 mL, 7,74 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Phản ứng được cô đặc, được đồng bay hơi với EtOAc (3x), và còn được làm khô trên đường chân không để tạo ra 305-1. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,40 – 2,25 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

Bước 2: Ví dụ 305 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 305-1 và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 – 5,98 (m, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,89 – 3,74 (m, 3H), 3,73 – 3,65 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,53 – 2,35 (m, 5H), 2,32 – 2,23 (m, 2H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 2H), 2,00 – 1,71 (m, 7H), 1,48 – 1,40 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{40}H_{51}ClN_4O_7S$: 767,32; được tìm thấy: 766,77.

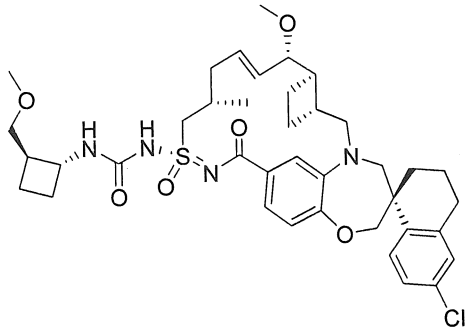
Ví dụ 306



Ví dụ 306 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 214 sử dụng (S)-2-(metoxymetyl)oxiran thay vì (R)-2-(metoxymetyl)oxiran. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,23 - 6,10 (m,

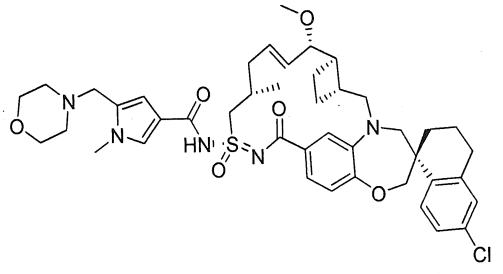
1H), 5,62 (dd, J = 15,5, 8,0 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,26 - 3,94 (m, 5H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 2,96 - 1,39 (m, 16H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 791,0.

Ví dụ 307



Ví dụ 307 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng (1R,2R)-2-(metoxymetyl)xyclobutan-1-amin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 20,9, 8,3 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 19,9, 7,0 Hz, 3H), 3,91 – 3,63 (m, 4H), 3,46 (dd, J = 11,2, 5,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,44 (d, J = 35,2 Hz, 4H), 2,20 (dd, J = 23,2, 5,7 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,89 – 1,70 (m, 4H), 1,56 – 1,40 (m, 3H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 0,61 (s, 1H), 0,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H). LCMS-ESI$^+$ $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; được tìm thấy: 738,84.

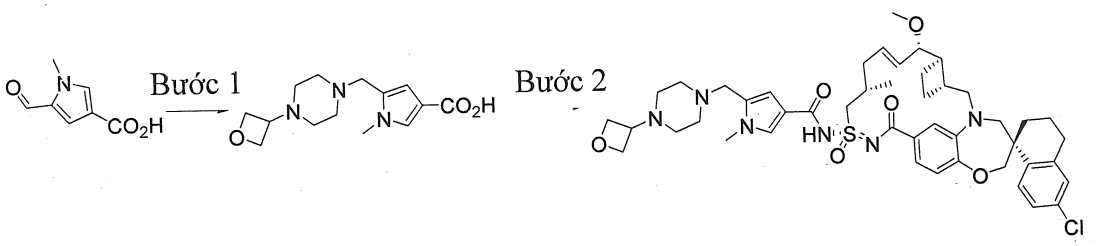
Ví dụ 308



Ví dụ 308 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và axit 1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrrol-3-carboxylic (được điều chế từ axit 5-formyl-1-metyl-pyrrol-3-carboxylic và morpholin sử dụng quy trình tương tự như ví dụ 309-

bước 1). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (dd, j = 12,9, 2,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,20 (dd, J = 15,1, 7,7 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 15,4, 8,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,15 (dd, J = 14,7, 7,1 Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,80 (s, 4H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,61 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 15,2, 10,7 Hz, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 1H), 2,65-2,44 (m, 1H), 2,34 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,32 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{43}H_{54}ClN_5O_6S$: 804,35 (M+H); được tìm thấy: 804,56 (M+H).

Ví dụ 309

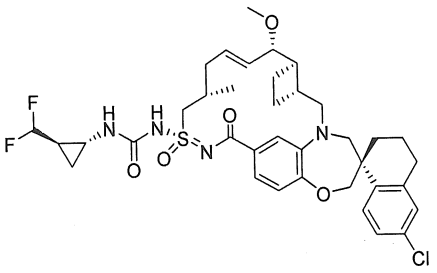


Bước 1: 1-(Oxetan-3-yl)piperazin được bổ sung vào dung dịch axit 5-formyl-1-metyl-pyrrol-3-carboxylic (50 mg, 0,327 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Natri bohydrua (346 mg, 9 mmol) và metanol (0,5 mL) được bổ sung. Sau 2 h, phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL) và axit trifloaxetic (0,3 mL). Dung dịch được sử dụng HPLC chuẩn bị. Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được đông khô, tạo ra axit 1-metyl-5-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1H-pyrrol-3-carboxylic. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,64 (dd, J = 7,0, 5,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 – 3,10 (m, 4H), 2,81 (s, 5H).

Bước 2: Ví dụ 308 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và axit 1-metyl-5-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1H-pyrrol-3-carboxylic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 14,4, 2,1 Hz, 2H), 6,98 (s, 3H), 6,93 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 0H), 3,65 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 2,86 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,76 (dq, J = 16,7, 8,7, 7,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,30 (d, J =

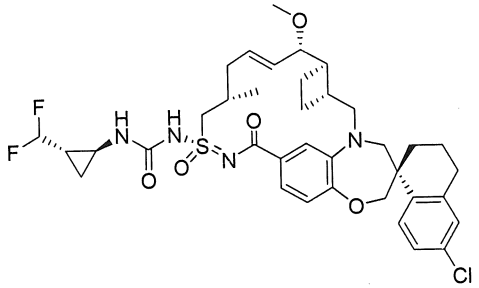
15,5 Hz, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 1,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,84 (s, 0H), 1,40 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{46}H_{59}ClN_6O_6S$: 859,39 (M+H); được tìm thấy: 859,46 (M+H).

Ví dụ 310



Ví dụ 310 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng (1R,2R)-2-(diflometyl)xyclopropan-1-amin, trietylamin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 – 6,00 (m, 1H), 5,83 (td, J = 57,3, 4,2 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,78 (ddd, J = 22,7, 18,6, 10,0 Hz, 3H), 2,45 (dt, J = 34,4, 13,8 Hz, 3H), 2,21 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 2H), 1,82 (dt, J = 21,0, 8,2 Hz, 2H), 1,59 – 1,48 (m, 1H), 1,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,09 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); được tìm thấy: 731,13 (M+H).

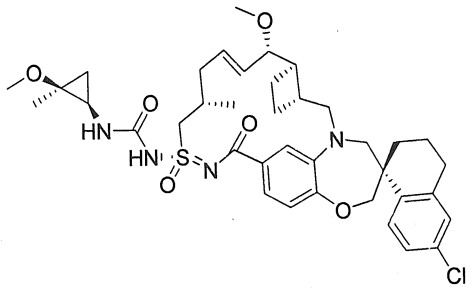
Ví dụ 311



Ví dụ 311 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng (1S,2S)-2-(diflometyl)xyclopropan-1-amin, trietylamin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 9,2, 3,1 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz,

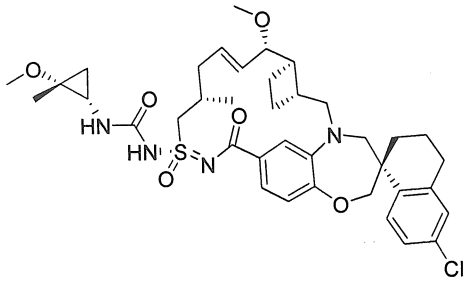
1H), 5,84 (td, J = 57,6, 4,0 Hz, 1H), 5,48 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,88 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 2H), 3,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,01 (dd, J = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 3H), 2,58 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 2,41 (dq, J = 27,3, 9,2, 8,2 Hz, 2H), 2,18 – 2,01 (m, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,76 (ddt, J = 28,8, 18,5, 9,4 Hz, 2H), 1,55 – 1,30 (m, 3H), 1,06 (m, 4H), 0,92 – 0,79 (m, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,28 (M+H); được tìm thấy: 731,02 (M+H).

Ví dụ 312



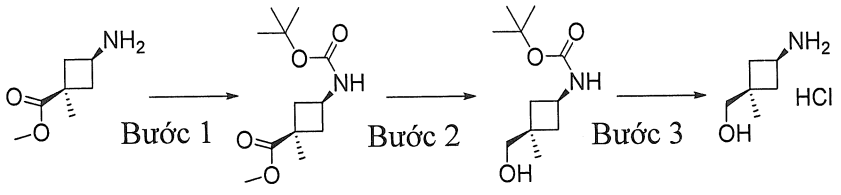
Ví dụ 312 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng (1R,2S)-2-metoxy-2-metylxyclopropan-1-amin, trietylamin và ví dụ 109. Hóa học lập thể được phân bổ tùy ý nhưng không phải là tuyệt đối. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 4H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,38 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 3H), 1,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 – 0,84 (m, 1H), 0,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H). LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31 (M+H); được tìm thấy: 726,03 (M+H).

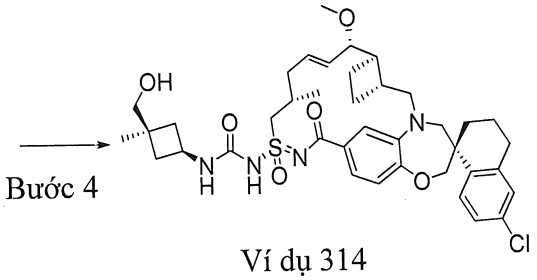
Ví dụ 313



Ví dụ 313 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 312 sử dụng (1S,2R)-2-metoxy-2-metylxyclopropan-1-amin, trietylamin và ví dụ 109. Hóa học lập thể được phân bổ tùy ý nhưng không phải là tuyệt đối. LCMS-ESI+: được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31 (M+H); được tìm thấy: 726,20 (M+H).

Ví dụ 314





Ví dụ 314

Bước 1: Tổng hợp 314-1: Hỗn hợp của muối metyl 3-amino-1-metyl-xyclobutancarboxylat HCl (248 mg, 1,38 mmol) trong DCM (6,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung DIEA (537 mg, 4,15 mmol) tiếp theo là di-tert-butyl dicacbonat (362 mg, 1,66 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong EtOAc, rửa bằng HCl 1N, $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc, tiếp tục được làm khô qua đường chân không để tạo ra 314-1. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 4,88 – 4,68 (m, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 3H).

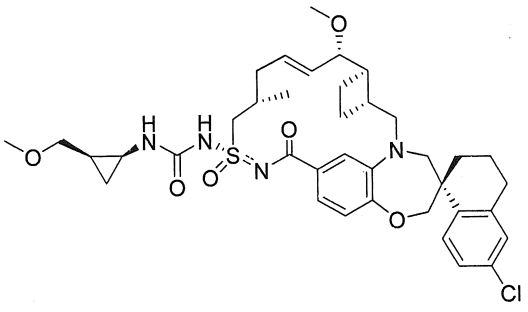
Bước 2: Tổng hợp 314-2: 314-1 (337 mg, 1,39 mmol) được hòa tan trong THF (7,0 mL), làm mát đến 0°C, siêu hydrua 1,0 N trong THF (2,77 mL, 2,77 mmol) được bổ sung. Phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng như băng tan qua đêm.

Phản ứng được dập tắt từ từ với NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng combiflash (12 g silica gel, EtOAc/Hexan 0-100%), được phát hiện bằng đầu dò ELS. Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra 314-2 (110,0 mg). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,15 – 1,09 (m, 3H).

Bước 3: Tổng hợp 314-3: 314-2 (110 mg, 0,51 mmol) được xử lý bằng DCM (2,0 mL) và HCl 4 N trong 1,4-dioxan (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Phản ứng được cô đặc, đồng bay hơi với EtOAc (3x3,0 mL) và tiếp tục làm khô qua đường chân không để tạo ra 314-3.

Bước 4: Ví dụ 314 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 314-3 và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 – 6,00 (m, 1H), 5,68 – 5,56 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,59 – 2,39 (m, 3H), 2,25 – 2,01 (m, 6H), 1,98 – 1,74 (m, 8H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; được tìm thấy: 738,88.

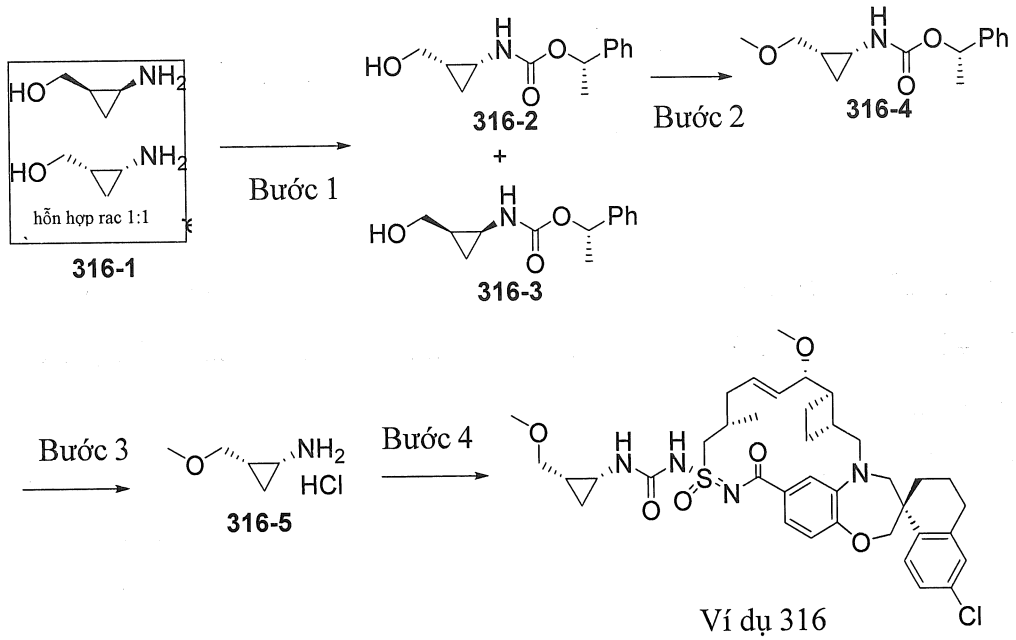
Ví dụ 315



Ví dụ 315 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 316, sử dụng hợp chất trung gian 316-3 và ví dụ 109. Cấu hình tuyệt đối của trung tâm bất đối cis xyclopropan chưa được định nghĩa và được ký hiệu tùy ý. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; được tìm thấy: 724,89. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 5,57

(dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,6 Hz, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,83 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,54 – 3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 3H), 2,54 – 2,29 (m, 3H), 2,25 – 2,04 (m, 3H), 2,02 – 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,02 (ddd, J = 9,0, 7,4, 5,7 Hz, 1H), 0,53 (td, J = 6,0, 4,4 Hz, 1H).

Ví dụ 316



Bước 1: Dung dịch rac-[(1R*,2S*)-2-aminoxyclopropyl]metanol (1 đương lượng, 3,44 mmol, 300 mg) trong trietylamin (4 đương lượng, 13,8 mmol, 1,92 mL) và THF (15 mL) được xử lý bằng (4-nitrophenyl) [(1S)-1-phenyletyl] cacbonat (1 đương lượng, 3,44 mmol, 989 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang 316-2/316-3 (375 mg). Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (cột IC, EtOH 15%) để thu được 316-2 (R_T = 1,52 phút; 186 mg) và 316-3 (R_T = 1,14 phút; 191 mg). Hóa học lập thể tuyệt đối của 316-2 và 316-3 chưa được định nghĩa và được ký hiệu tùy ý.

Hợp chất trung gian 316-2: ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,41 – 7,27 (m, 5H), 5,81 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,96 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,18

(t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,62 (q, J = 6,9, 6,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,39 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 0,93 (ddd, J = 9,3, 7,2, 5,7 Hz, 1H), 0,28 (td, J = 6,3, 4,2 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 316-3: ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,43 – 7,29 (m, 5H), 5,82 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,87 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,20 – 2,94 (bs, 1H), 3,03 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,37 (ddp, J = 13,6, 6,7, 4,0, 3,4 Hz, 1H), 0,93 (dt, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 0,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

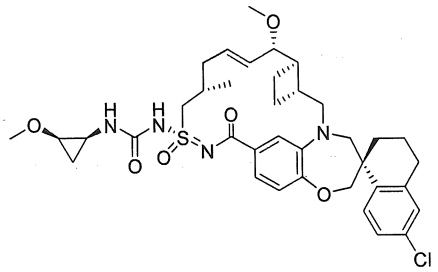
Bước 2: Dung dịch hợp chất trung gian 316-2 (1 đương lượng, 0,149 mmol, 35 mg) trong CH_2Cl_2 (0,75 mL) được bổ sung lần lượt các rây phân tử dạng bột, 4 Å (1 wt đương lượng, 35 mg), 1,8-bis(dimetylamino)naphtalen (2,5 đương lượng, 0,372 mmol, 79,7 mg) và 1,8-bis(dimetylamino)naphtalen (2 đương lượng, 0,298 mmol, 44,0 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, được lọc qua Celit, và được rửa giải bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng HCl 1 N, nước, và nước muối sau đó được làm khô với natri sulfat, được lọc và được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất trung gian mong muốn 316-4. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,42 – 7,26 (m, 5H), 5,82 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,26 – 4,88 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 3,38 – 3,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,72 (tdd, J = 6,9, 4,1, 2,0 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (ddt, J = 15,1, 8,6, 6,3 Hz, 1H), 1,00 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 0,50 (q, J = 5,4 Hz, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 316-4 được xử lý bằng HCl/dioxan 4 N (1,5 mL), được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong dòng khí argon, sau đó còn được làm khô trong chân không cao trong 30 phút để thu được hợp chất trung gian thô 316-5, được tiếp tục trực tiếp đến bước 4.

Bước 4: Lọ nhỏ dung tích 4-dram được nạp ví dụ 109 (1 đương lượng, 0,017 mmol, 10 mg), diphenyl cacbonat (6 đương lượng, 0,10 mmol, 21,5 mg), N,N-dimetylaminopyridin (4 đương lượng, 0,067 mmol, 8,2 mg) và MeCN (0,75 mL). Lọ phản ứng được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được xử lý bằng trietylamin (25 đương lượng, 0,42 mmol, 0,06 mL), kết hợp với hợp chất trung gian thô 316-5 từ bước 3 và được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị (MeCN 60-100% trong nước, TFA 0,1%) để thu được ví dụ 316. Cấu hình

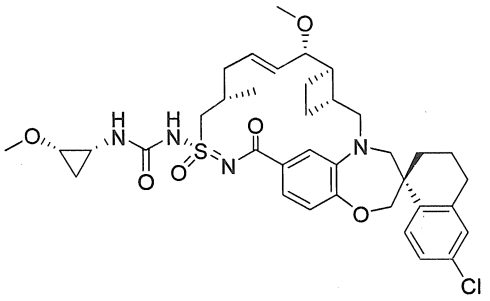
tuyệt đối của trung tâm bất đối cis xyclopropan chưa được định nghĩa và được ký hiệu tùy ý. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; được tìm thấy: 724,74. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 – 5,96 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 3H), 2,54 – 2,29 (m, 3H), 2,26 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,66 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,29 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (ddd, J = 9,1, 7,5, 5,7 Hz, 1H), 0,50 (q, J = 5,6 Hz, 1H).

Ví dụ 317



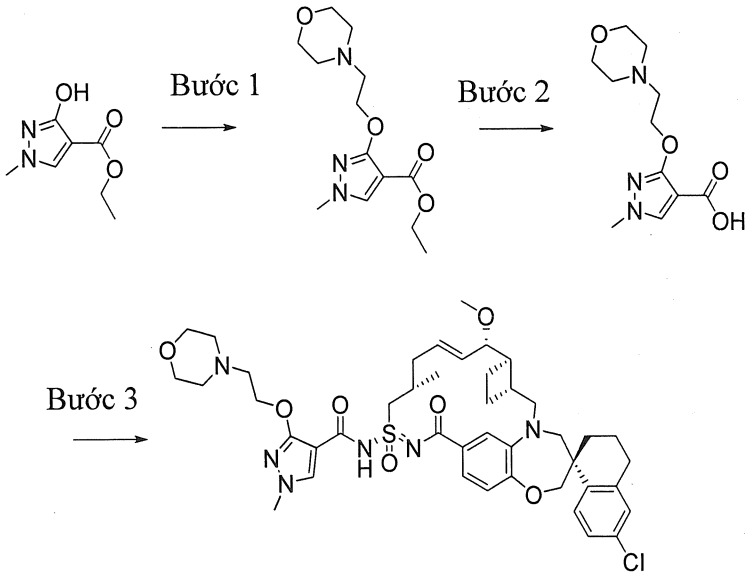
Ví dụ 317 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75, sử dụng ví dụ 109 và (1S,2R)-2-metoxyxyclopropanamin hydroclorua. Trietylamin (40 đương lượng) cũng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng (bước 2). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; được tìm thấy: 710,98. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 3H), 2,55 – 2,29 (m, 3H), 2,25 – 2,04 (m, 3H), 2,02 – 1,64 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (dt, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 0,55 (q, J = 4,6 Hz, 1H).

Ví dụ 318



Ví dụ 318 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75, sử dụng ví dụ 109 và (1R,2S)-2-metoxyxyclopropanamin hydroclorua. Trietylamin (40 đương lượng) cũng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng (bước 2). LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; được tìm thấy: 710,64. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 2H), 3,83 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,29 – 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,66 (m, 3H), 2,56 – 2,29 (m, 3H), 2,25 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,66 (m, 6H), 1,41 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 0,59 (dd, J = 7,5, 4,0 Hz, 1H).

Ví dụ 319



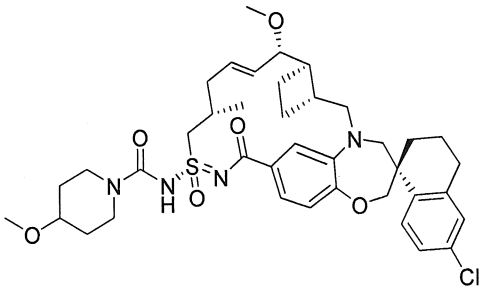
Bước 1: Bình đáy tròn được nạp ban đầu với etyl 3-hydroxy-1-metyl-4-pyrazolcarboxylat (100 mg, 0,588 mmol). Bình này được đặt trong chân không cao trong 5 phút, sau đó được làm đầy lại bằng nitơ. DMF (3 mL) được bổ sung, tiếp theo là natri

hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 27 mg, 1,2 đương lượng) ở 20°C. Bình được khuấy ở 20°C trong 60 phút, sau đó 4-(2-iodoetyl)morpholin (184 mg, 1,3 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 80 °C trong 16 h. Phản ứng được loại bỏ việc gia nhiệt và được cho phép để làm mát đến 20°C, sau đó phản ứng được dập tắt bằng nước và được chiết năm lần thành etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra 120 mg sản phẩm thô. TLC silica gel (diclometan:metanol tỉ lệ 95:5) của sản phẩm thô biểu thị sự hấp thụ hoàn toàn của aminopyrazol ban đầu (Rf ~0,60) và một sản phẩm mới hoạt động với tia UV (Rf 0,50). Cặn thu được được hòa tan trong diclometan và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 12 g, metanol 0 đến 10% trong diclometan). Sản phẩm chính hoạt động với tia UV được rửa giải ở mức diclometan 5%. Các đoạn được thử nghiệm bằng TLC silica gel. Các đoạn chứa sản phẩm chính hoạt động với tia UV này được thu gom và được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl 1-metyl-3-(2-morpholinoetoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylat (120 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,63 (s, 1H), 4,37 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 4H), 2,82 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{13}H_{21}N_3O_4$: 284,2; được tìm thấy: 284,1.

Bước 2: Lọ thủy tinh có nắp vặn được nạp etyl 1-metyl-3-(2-morpholinoetoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylat (120 mg, 0,424 mmol) được bổ sung THF (4,2 mL), sau đó natri hydroxit (2 M trong nước, 0,96 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy kỹ trong khối kim loại gia nhiệt được làm ấm đến 60°C trong 12 h, ở thời điểm TLC silica gel (diclometan:metanol tỉ lệ 95:5) chỉ định sự hấp thụ gần như hoàn toàn của etyl este ban đầu. Phản ứng được dập tắt bằng HCl 1 N (khoảng 2 mL), được bổ sung từng giọt đến khi độ pH bằng 4-5 theo giấy chỉ thị pH. Hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó pha nước được cô đặc trong chân không để tạo ra axit 1-metyl-3-(2-morpholinoetoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic, độ tinh khiết ít nhất 95% tính theo NMR, bị nhiễm một lượng natri clorua không xác định (60 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,80 (s, 1H), 4,49 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,27 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 4,5 Hz, 4H). LCMS-ESI$^+$ (m/z) : $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{11}H_{17}N_3O_4$: 256,1; được tìm thấy: 256,1

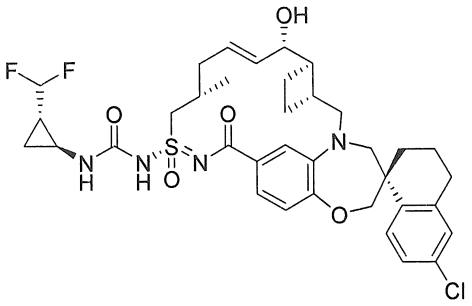
Bước 3: Ví dụ 319 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 18 sử dụng axit 1-metyl-3-(2-morpholinoetoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d3) δ 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 4,66 (dtt, J = 13,0, 9,4, 4,6 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 14,8, 7,3 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (d, J = 14,3 Hz, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,2, 10,8 Hz, 3H), 2,86 – 2,63 (m, 3H), 2,52 (dt, J = 18,7, 7,6 Hz, 2H), 2,41 (td, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (dt, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 9,1, 5,1 Hz, 3H), 1,84 – 1,60 (m, 5H), 1,41 (dt, J = 14,8, 7,7 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,4; được tìm thấy: 835,3.

Ví dụ 320



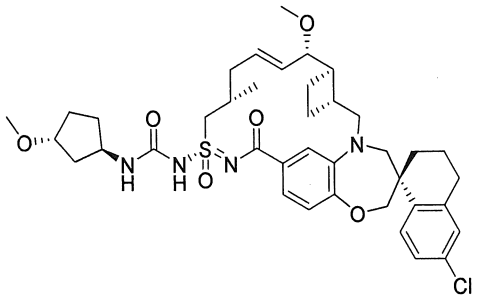
Ví dụ 320 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 4-metoxypiperidin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,89 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,31 – 3,30 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 3H), 1,99 – 1,69 (m, 9H), 1,58 – 1,39 (m, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; được tìm thấy: 738,84.

Ví dụ 321



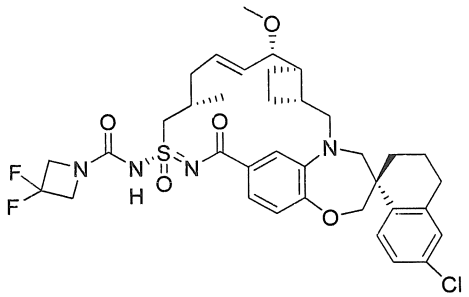
Ví dụ 321 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng trans-2-(diflometyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua và hợp chất trung gian 266-2. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,64 (m, 1H), 4,18 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 66,1, 14,7 Hz, 3H), 3,17 – 2,97 (m, 1H), 2,77 (d, J = 22,1 Hz, 4H), 2,36 (s, 4H), 2,21 – 2,02 (m, 3H), 1,96 (d, J = 21,9 Hz, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 1H), 1,59 – 1,36 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,06 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 0,92 (s, 1H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{36}H_{43}ClF_2N_4O_5S$: 717,26; được tìm thấy: 716,77.

Ví dụ 322



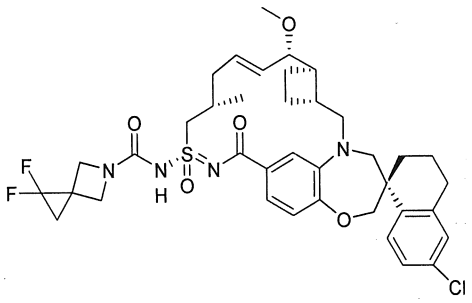
Ví dụ 322 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng (1R,3R)-3-metoxyxyclopentan-1-amin hydroclorua và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,86 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,20 – 3,87 (m, 4H), 3,84 – 3,53 (m, 8H), 3,24 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,60 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,29 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,56 (m, 9H), 1,39 (td, J = 17,2, 14,6, 9,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{51}ClN_4O_6S$: 739,32; được tìm thấy: 738,81.

Ví dụ 323



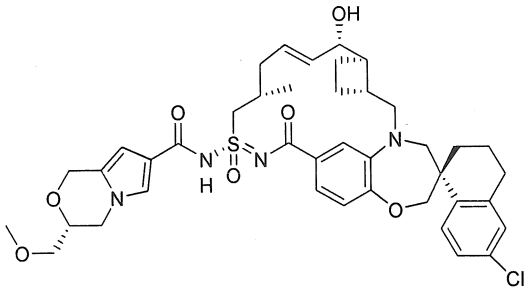
Ví dụ 323 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 244 sử dụng 106-4 thay vì 240-1 và sử dụng 3,3-difloazetidin hydroclorua thay vì 3-metoxyazetidin hydroclorua. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 6,92 (m, 4H), 6,05 - 5,88 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 4,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 2H), 3,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,4, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 1,53 (m, 15H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 717,5.

Ví dụ 324



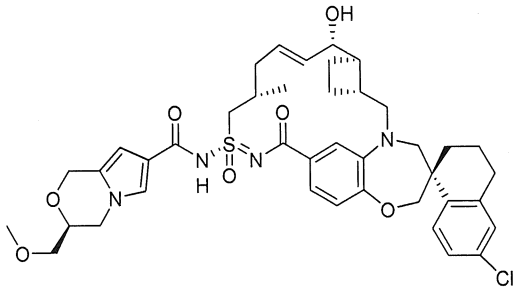
Ví dụ 324 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 244 sử dụng 106-4 thay vì 240-1 và sử dụng 1,1-diflo-5-azaspiro[2,3]hexan hydroclorua thay vì 3-metoxyazetidin hydroclorua. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,98 (dt, J = 14,1, 6,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,45 - 3,94 (m, 6H), 3,89 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 3,35 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1H), 2,96 - 0,77 (m, 18H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 742,9.

Ví dụ 325



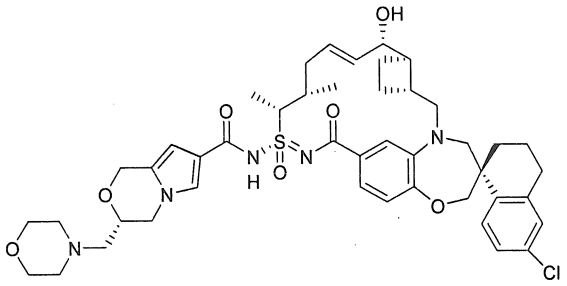
Ví dụ 325 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 214 sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 1H), 5,87 (dd, J = 15,8, 6,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,32 - 3,42 (m, 12H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,88 - 1,39 (m, 16H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: 777,1.

Ví dụ 326



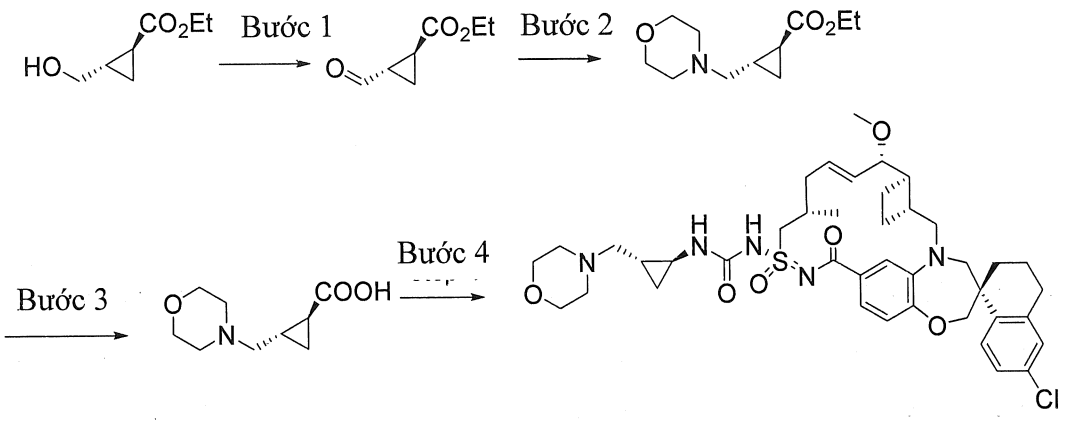
Ví dụ 326 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 214 sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì 106-4 và sử dụng (S)-2-(metoxymetyl)oxiran thay vì (R)-2-(metoxymetyl)oxiran. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,10 - 5,95 (m, 1H), 5,87 (dd, J = 15,7, 6,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,35 - 3,85 (m, 8H), 3,75 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,84 - 1,65 (m, 15H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: 777,1.

Ví dụ 327



Ví dụ 327 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 229 sử dụng morpholin thay vì (R)-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin dihydroclorua. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,4, 7,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,67 - 1,71 (m, 35H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 3H). LCMS: 846,1.

Ví dụ 328



Bước 1: Điều chế etyl (1S,2S)-2-formylxyclopropan-1-carboxylat: Hỗn hợp phản ứng của etyl rac-(1S,2S)-2-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxylat (110 mg, 0,76 mmol), Dess-Martin Periodinan (388,34 mg, 0,92 mmol) trong DCM (4,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng $Na_2S_2O_4$ 1%, $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng cột silica gel(EtOAc/hexan tỉ lệ 0-50%) để tạo ra sản phẩm.

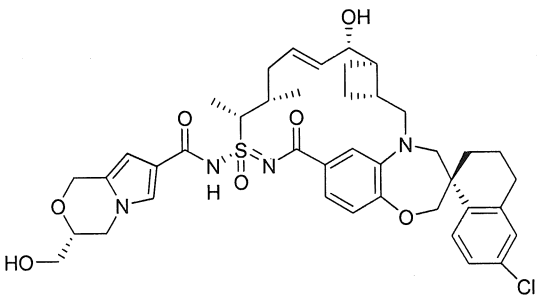
Bước 2: Điều chế etyl (1S,2S)-2-(morpholinometyl)xyclopropan-1-carboxylat: Dung dịch etyl (1S,2S)-2-formylxyclopropan-1-carboxylat (100 mg, 0,7 mmol) trong DCM (3,0 mL) được bổ sung morpholin (0,08 mL, 0,93 mmol) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp

được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (0,22 g, 1,06 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/hexan 0-100%, sau đó là DCM/MeOH 0-15%) để tạo ra sản phẩm.

Bước 3: Điều chế axit (1S,2S)-2-(morpholinometyl)xyclopropan-1-carboxylic: Hỗn hợp phản ứng của etyl (1S,2S)-2-(morpholinometyl) xyclopropancarboxylat (80 mg, 0,375 mol), NaOH 2 M (0,38 mL) trong MeOH (2 mL) và H_2O (0,5 mL) được gia nhiệt ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, đồng sôi với toluen (x3) để loại bỏ độ ẩm và tới bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4: Điều chế ví dụ 328: Hỗn hợp phản ứng của axit (1S,2S)-2-(morpholinometyl)xyclopropan-1-carboxylic (60 mg, 0,32 mmol), diphenyl phosphoryl azit (94 mg, 0,341 mmol), trimetylamin (35 mg, 0,352 mmol) trong toluen (1,0 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt. Hỗn hợp được bổ sung ví dụ 109 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (axetonitril/H_2O 10-100%, chứa TFA 0,1%) để tạo ra sản phẩm. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (q, J = 2,9, 2,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 4H), 3,84 (dd, J = 14,0, 8,7 Hz, 3H), 3,80 - 3,61 (m, 4H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,27 (s, 4H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,61 (m, 4H), 2,58 - 2,29 (m, 4H), 2,28 - 2,06 (m, 3H), 2,04 - 1,69 (m, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 1,12 (dd, J = 15,0, 5,6 Hz, 3H), 0,92 (dt, J = 7,9, 5,8 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{54}ClN_5O_6S$: 780,35; được tìm thấy: 780,39.

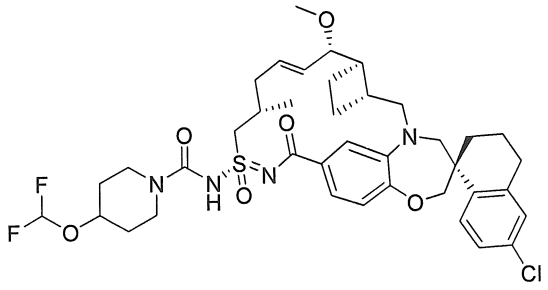
Ví dụ 329



Ví dụ 329 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 167 sử dụng 229-2 thay vì 167-2 và sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz,

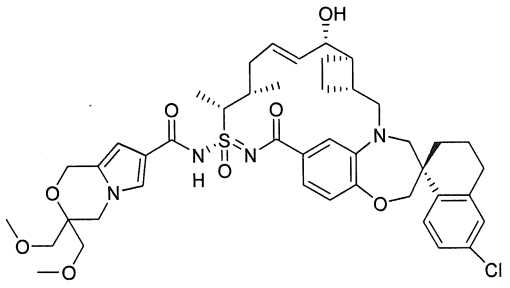
axeton-d6) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 6,85 (m, 6H), 6,28 (s, 1H), 6,06 - 5,56 (m, 2H), 4,91 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,49 - 2,97 (m, 13H), 2,81 - 1,13 (m, 19H), 1,13 - 0,96 (m, 3H). LCMS: 777,4.

Ví dụ 330



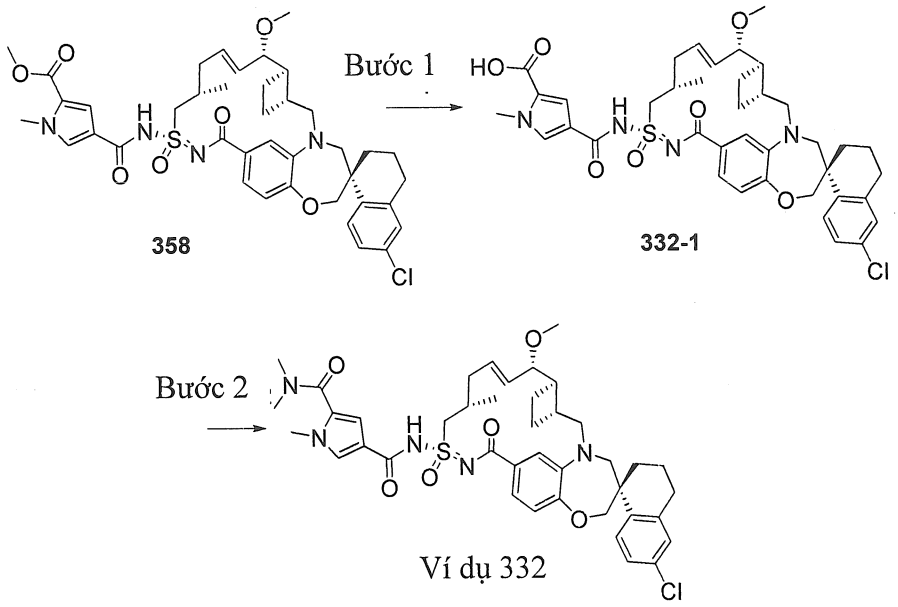
Ví dụ 330 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 4-(diflometoxy)piperidin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 4,00 – 3,81 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,28 – 3,24 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 5H), 1,86 – 1,62 (m, 6H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{49}ClF_2N_4O_6S$: 775,30; được tìm thấy: 774,79.

Ví dụ 331



Ví dụ 331 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 255 sử dụng 239-3 thay vì 255-3. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 6,91 (m, 8H), 6,34 (s, 1H), 6,17 - 5,58 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,24 - 2,88 (m, 12H), 4,05 (s, 4H), 3,35 (s, 6H), 2,82 - 1,25 (m, 18H), 1,11 - 1,03 (m, 3H). LCMS: 835,3.

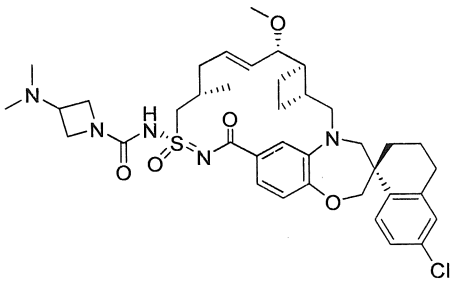
Ví dụ 332



Bước 1: Dung dịch đã khuấy của ví dụ 358 (25 mg, 0,033 mmol) trong metanol (5 mL) được bổ sung NaOH 1N (1 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 h. HCl 1 N (1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất trung gian 332-1.

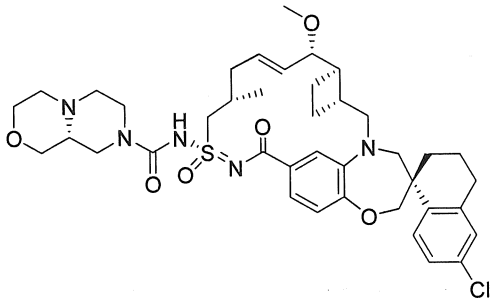
Bước 2: Ví dụ 332 được tổng hợp bằng cách ghép hợp chất trung gian 332-1 với dimetyl amin sử dụng EDCI/DMAP trong DCM. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 13,8, 6,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,4, 8,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,00 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,38 – 2,90 (m, 5H), 2,87 – 2,66 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,29 – 1,47 (m, 9H), 1,28 (s, 14H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{50}ClN_5O_6S$: 776,32; được tìm thấy: 776,12.

Ví dụ 333



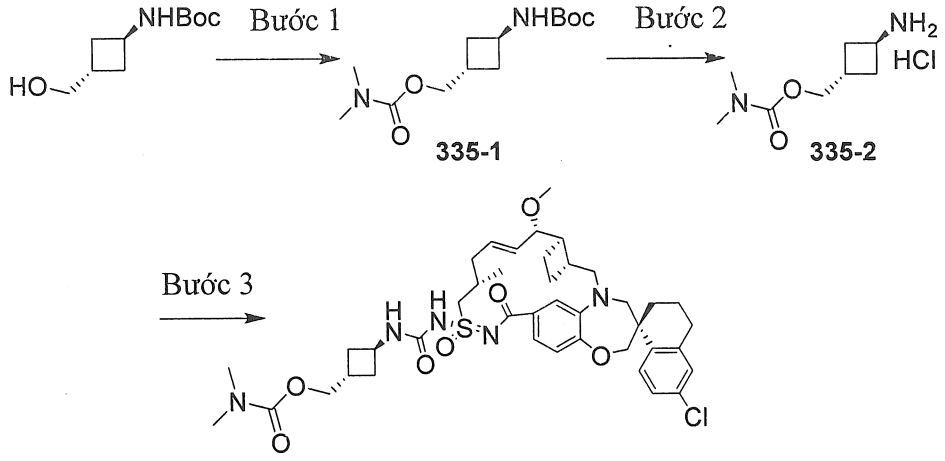
Ví dụ 333 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và N,N-dimetylazetidin-3-amin dihydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{50}ClN_5O_5S$: 724,3294; được tìm thấy: 724,08. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 5,97 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 3H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 3H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,54 (m, 2H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,87 – 2,69 (m, 2H), 2,46 (dd, J = 13,0, 7,5 Hz, 2H), 2,32 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 2,01 – 1,65 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 334



Ví dụ 334 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và (R)-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin dihydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,3400; được tìm thấy: 766,10. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,39 (dd, J = 14,9, 6,7 Hz, 1H), 4,20 – 3,94 (m, 4H), 3,84 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,75 (dd, J = 9,4, 3,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 3,61 – 3,36 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 15,4, 10,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 3H), 2,54 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (p, J = 8,9, 8,4 Hz, 1H), 2,23 – 2,02 (m, 3H), 2,01 – 1,66 (m, 6H), 1,43 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 335



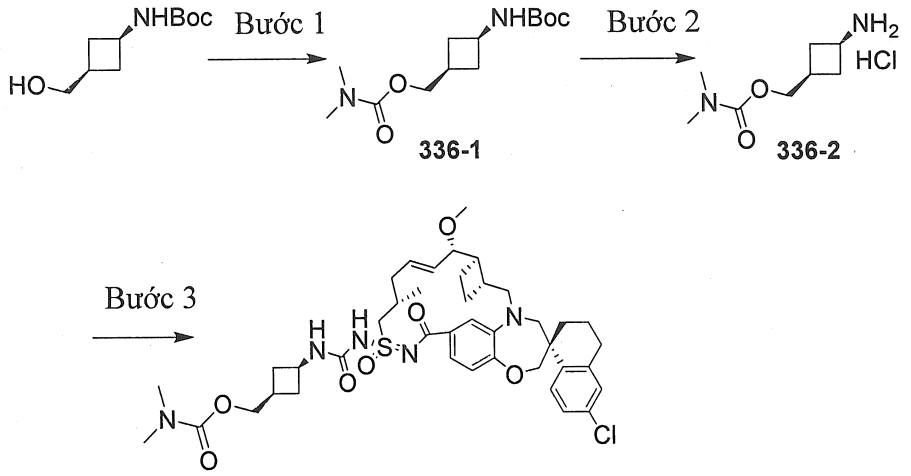
Bước 1: Hỗn hợp phản ứng của *tert*-butyl (*trans*-3-(hydroxymetyl) xyclobutyl)carbamat (368 mg, 1,83 mmol) và *N*,*N*-dimetylcarbamoyl clorua (0,20 mL, 2,19 mmol) trong pyridin được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Khi làm mát đến nhiệt độ phòng, 5 mL nước đá được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (70 mL), được rửa bằng nước (30 mL), nước muối, được làm khô và được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc 0-60% trong hexan để thu được hợp chất trung gian 335-1. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 6,27 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,54 – 2,38 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 335-2 (130 mg, 0,48 mmol) được hòa tan trong EtOAc (1 mL) và sau đó HCl 4 N trong dioxan (4 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Nitơ được sục qua để loại bỏ HCl và dung môi được loại bỏ để thu được 335-2. Hỗn hợp được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Ví dụ 335 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng hợp chất trung gian 335-2 và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 4,20 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,79 (dd, J = 23,6, 12,1 Hz, 3H), 3,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,45 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 3H), 2,15 (q, J = 11,8, 10,2 Hz, 4H), 2,03 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz,

3H). LCMS-ESI$^+$ $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{41}H_{54}ClN_5O_7S$: 796,34; được tìm thấy: 795,87.

Ví dụ 336



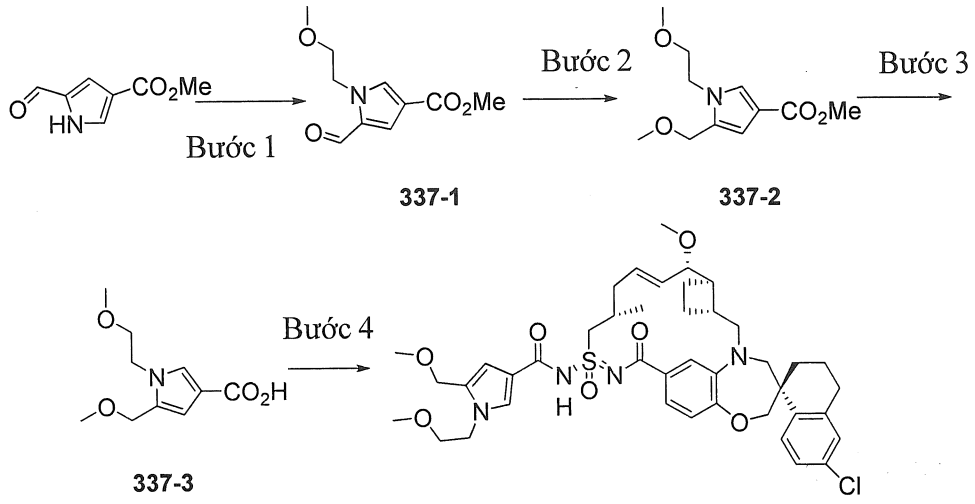
Bước 1: Hỗn hợp phản ứng của *tert*-butyl (*cis*-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl) carbamat (515 mg, 2,56 mmol) và *N*,*N*-dimetylcarbamoyl clorua (0,31 mL, 3,33 mmol) trong pyridin được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Khi làm mát đến nhiệt độ phòng, 5 mL nước đá được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl ete (70 mL), được rửa bằng nước (30 mL), nước muối, được làm khô và được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc 30-80% trong hexan để thu được hợp chất trung gian 336-1. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 6,24 (s, 1H), 3,98 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế hợp chất trung gian 336-2. Hợp chất trung gian 336-1 (165 mg, 0,61 mmol) được hòa tan trong EtOAc (1 mL) và sau đó HCl 4 N trong dioxan (4 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Nitơ được sục qua để loại bỏ HCl và dung môi được loại bỏ để thu được 336-2. Hỗn hợp được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: Ví dụ 336 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng hợp chất trung gian 336-2 và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4/clorofom-d (3/1)) δ 7,66 (d, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 4H), 3,79 (dd, J = 19,0, 12,5 Hz, 3H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 15,1, 9,7 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 2H), 2,55 – 2,39 (m, 5H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,21 (d, J = 17,3 Hz, 2H),

2,07 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,77 (dd, J = 19,6, 9,7 Hz, 6H), 1,41 – 1,32 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{41}H_{54}ClN_5O_7S$: 796,34; được tìm thấy: 795,84.

Ví dụ 337



Bước 1: Hỗn hợp đã khuấy kỹ của metyl 5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylat (400 mg, 2,61 mmol), 1-brom-2-metoxyetan (982 µL, 10,5 mmol), và kali cacbonat (722 mg, 5,22 mmol) trong axetonitril (8,0 mL) 80°C. Sau 210 phút, hỗn hợp phản ứng được cho phép làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc qua celit, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 45% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 337-1.

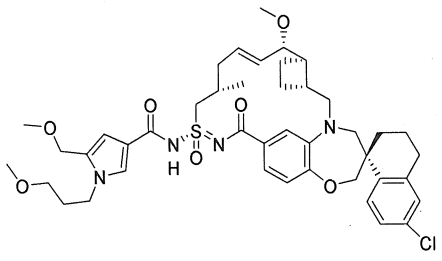
Bước 2: Natri bohydrua (274 mg, 7,24 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của 337-1 (510 mg, 2,41 mmol) trong metanol (10 mL) và tetrahydrofuran (5,0 mL) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 20 phút, etyl axetat (125 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 2 × 80 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (6,0 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy và được làm mát đến −20°C. Dung dịch kali bis(trimetylsilyle)amit (1,0 M trong tetrahydrofuran, 4,11 mL, 4,1 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 10 phút, iodometan (342 µL, 5,48 mmol) được bổ sung qua xylanh, và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 60 phút, dung dịch amoni clorua có nước bão hòa (5 mL), dietyl ete (65 mL), và etyl axetat (65 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt với hỗn hợp của nước và nước muối (tỉ lệ thể tích

v:v là 2:1, 100 mL) và nước (100 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 45% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 337-2.

Bước 3: Dung dịch natri hydroxit (2,0 M, 3,18 mL, 6,4 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 337-3 (248 mg, 1,09 mmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL) và metanol (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. Sau 2 h, hỗn hợp thu được được cho phép làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch hydro clorua có nước (2,0 M, 3,5 mL), nước (5 mL), và nước muối (20 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp nước được chiết lần lượt với diclometan (2 ×) và etyl axetat (30 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 337-3.

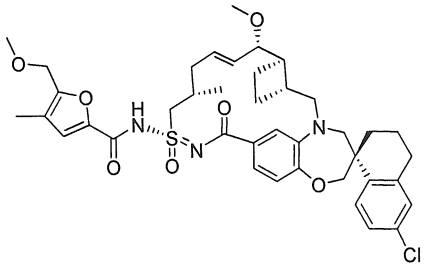
Bước 4: 3-(((Etylimino) metylen) amino) - N,N- dimetylpropan -1-amin hydroclorua (6,7 mg, 35 µmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy của 106-4 (7,0 mg, 12 µmol), X-3 (5,0 mg, 23 µmol), và 4-(dimetylamino)pyridin (4,3 mg, 35 µmol) trong diclometan (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 45°C. Sau 60 phút, etyl axetat (30 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch axit xitric có nước (5% wt., 30 mL) và nước (30 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (metanol 0 đến 10% trong diclometan) để tạo ra ví dụ 337 không tinh khiết. Sản phẩm không tinh khiết được tinh chế trên silica gel pha đảo C18 (axetonitril 0 đến 100% trong nước) để tạo ra ví dụ 337. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,02 - 6,79 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,32 - 6,06 (m, 1H), 5,75 - 5,44 (m, 1H), 4,72 - 3,02 (m, 14H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,86 - 1,18 (m, 16H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 815,1 (M+Na)+.

Ví dụ 338



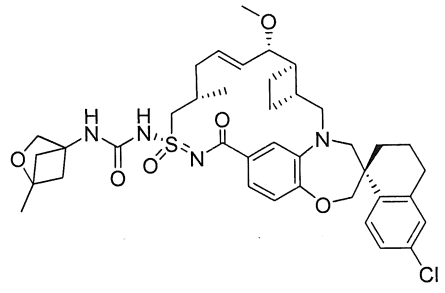
Ví dụ 338 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 337 sử dụng 1-brom-3-metoxypropan thay vì 1-brom-2-metoxyetan. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,76 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 - 6,06 (m, 1H), 5,69 - 5,46 (m, 1H), 4,57 - 2,97 (m, 14H), 3,31 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,96 - 1,18 (m, 18H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: 829,1 (M+Na)+.

Ví dụ 339



Ví dụ 339 được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 106 sử dụng axit 5-(metoxymetyl)-4-metylfuran-2-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 2H) 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,25 (d, J = 14,5 Hz, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,00 - 1,66 (m, 5H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_3O_7S$: 750,29; được tìm thấy: 749,94.

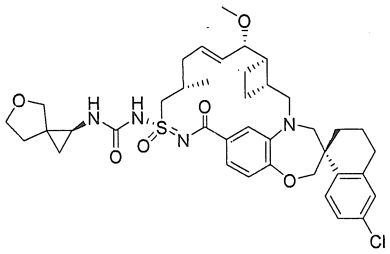
Ví dụ 340



Ví dụ 340 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 281 sử dụng axit 1-metyl-2-oxabixyclo[2,1,1]hexan-4-carboxylic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,7 Hz, 1H), 4,15 – 3,88 (m, 3H), 3,78 (t, J = 16,6 Hz,

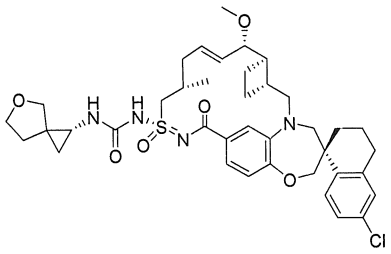
2H), 3,70 – 3,52 (m, 8H), 3,22 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,88 – 2,60 (m, 2H), 2,46 – 2,20 (m, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 4H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 736,75.

Ví dụ 341



Ví dụ 341 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 281 sử dụng axit 5-oxaspiro[2,4]heptan-1-carboxylic và ví dụ 109. Hỗn hợp hai đồng phân được tách và hóa học lập thể được tùy ý phân bổ nhưng không tuyệt đối. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 14,5, 5,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,07 – 5,85 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,95 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,91 – 3,72 (m, 3H), 3,69 – 3,47 (m, 3H), 3,27 – 3,17 (m, 6H), 3,14 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,87 – 2,58 (m, 3H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 2,06 (m, 1H), 2,00 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,74 (ddt, J = 55,6, 20,6, 8,8 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,08 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,00 (dd, J = 6,8, 4,2 Hz, 3H), 0,70 (dt, J = 21,3, 5,1 Hz, 1H. LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 736,87.

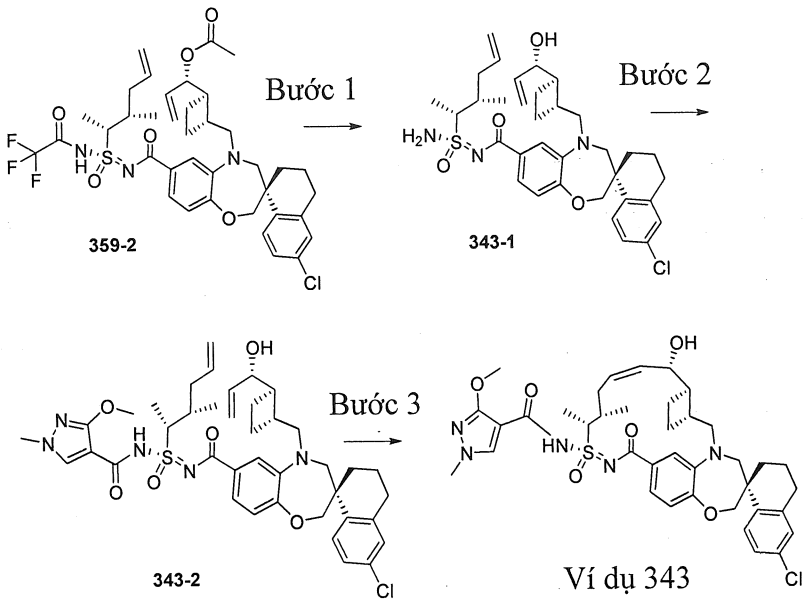
Ví dụ 342



Ví dụ 342 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 281 sử dụng axit 5-oxaspiro[2,4]heptan-1-carboxylic và ví dụ 109. Hóa học lập thể được phân bổ tùy ý nhưng không phải là tuyệt đối. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 (d, J = 8,5 Hz,

1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,50 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 3H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,22 (d, J = 14,5 Hz, 4H), 3,14 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,87 – 2,58 (m, 4H), 2,44 – 2,32 (m, 2H), 2,20 (d, J = 54,6 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 14,0 Hz ,2H), 1,91 – 1,57 (m, 5H), 1,40 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,12 – 0,93 (m, 4H), 0,70 (dt, J = 20,0, 5,1 Hz, 1H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 736,87.

Ví dụ 343



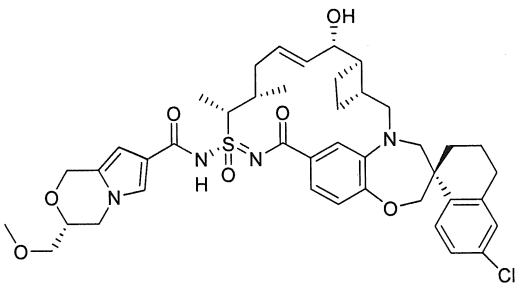
Bước 1: Điều chế hợp chất trung gian 343-1: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 359-2 (1,4 g, 1,83 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung nước (2 mL), K_2CO_3 (1,7 g, 18,3 mmol) và khuấy ở 60°C trong 24 h. Nước được bổ sung nhiều hơn và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm.

Bước 2: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 184-1 (0,72 g, 1,1 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (200 mg, 1,2 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (397 mg, 2,5 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (312 mg, 2,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được

cô đặc, và được tinh chế trên sắc ký pha thường DCM/MeOH 0-10% để thu được hợp chất trung gian 343-2.

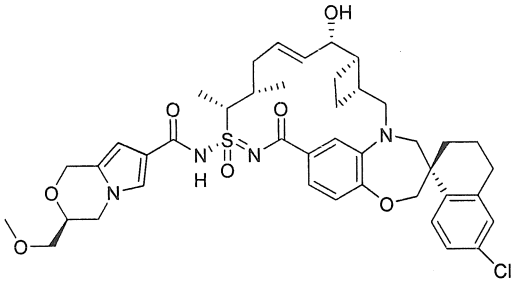
Bước 3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 343-2 (100 mg, 0,13 mmol), Hoveyda-Grubbs II (33 mg, 0,039 mmol) và TFA (44 mg, 0,39 mmol) trong 1,2-dicloetan (38 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 343. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ7,84 – 7,70 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,49 (td, J = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 18,9 Hz, 4H), 3,92 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 15,3, 10,1 Hz, 2H), 2,93 – 2,53 (m, 4H), 2,39 (s, 2H), 2,18 – 1,72 (m, 10H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 2H), 0,93 – 0,72 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; được tìm thấy: 736,16.

Ví dụ 344



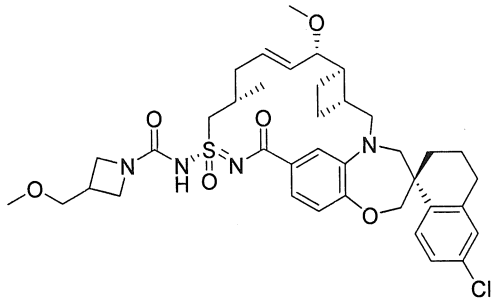
Ví dụ 344 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 344 sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,95 - 5,81 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,1, 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 1H), 4,44 - 3,31 (m, 12H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,2, 8,7 Hz, 1H), 3,13 - 1,40 (m, 15H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 - 0,99 (m, 3H). LCMS: 791,0.

Ví dụ 345



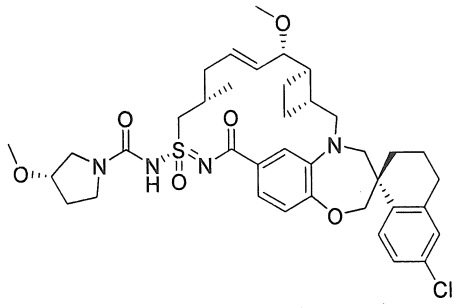
Ví dụ 345 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 214 sử dụng hợp chất trung gian 359-4 thay vì 106-4 và sử dụng (S)-2-(metoxymetyl)oxiran thay vì (R)-2-(metoxymetyl)oxiran. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,96 - 5,82 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,47 - 3,33 (m, 12H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,1, 8,7 Hz, 1H), 3,05 - 1,41 (m, 15H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 3H). LCMS: 791,0.

Ví dụ 346



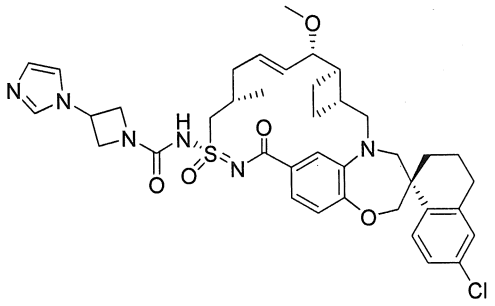
Ví dụ 346 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 75 sử dụng 3-(metoxymetyl)azetidin hydroclorua, trietylamin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,90 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,17 – 3,87 (m, 4H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,13 (s, 4H), 3,01 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,87 – 2,59 (m, 4H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,06 (m, 2H), 2,04 – 1,57 (m, 7H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 725,06.

Ví dụ 347



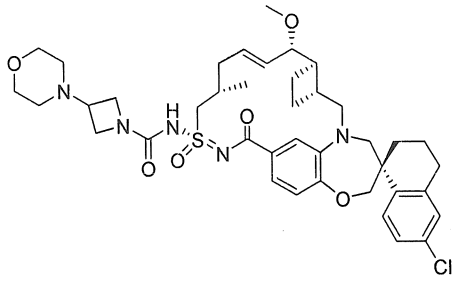
Ví dụ 347 được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 75 sử dụng (S)-3-metoxypyrrolidin, trietylamin và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,86 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 4,20 – 3,87 (m, 4H), 3,84 – 3,53 (m, 8H), 3,24 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,60 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,29 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,56 (m, 8H), 1,39 (td, J = 17,2, 14,6, 9,7 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS –ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 725,00.

Ví dụ 348



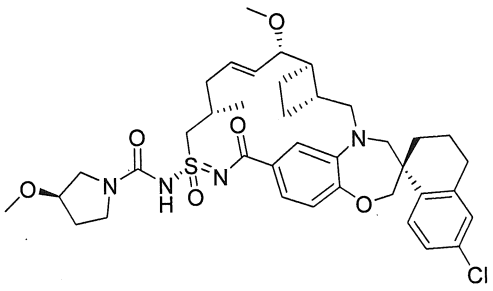
Ví dụ 348 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và 1-(azetidin-3-yl)imidazol dihydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{39}H_{47}ClN_6O_5S$: 747,3090; được tìm thấy: 747,13. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,16 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,97 (dt, *J* = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,35 (td, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,68 – 4,51 (m, 2H), 4,43 – 4,20 (m, 3H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,57 (m, 2H), 3,28 – 3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,88 – 2,68 (m, 2H), 2,52 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 3H), 2,00 – 1,67 (m, 6H), 1,43 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 349



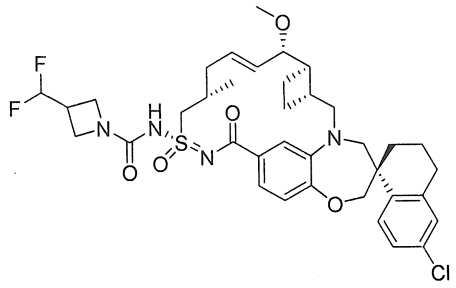
Ví dụ 349 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và 4-(azetidin-3-yl)morpholin dihydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_5O_6S$: 766,3400; được tìm thấy: 765,95. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,1, 6,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,39 – 4,15 (m, 5H), 4,11 – 3,99 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,33 (p, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,67 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 350



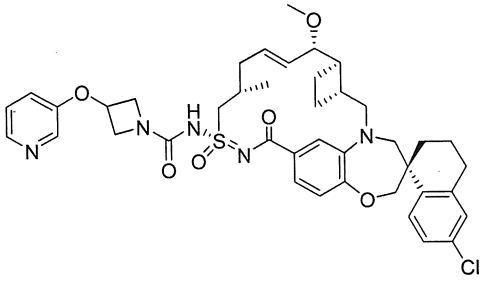
Ví dụ 350 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và (3R)-3-metoxypyrrolidin; hydroclorua và DIEA. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,01 – 5,91 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 3,71 – 3,49 (m, 5H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,54 – 2,43 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,24 – 1,67 (m, 12H), 1,50 – 1,39 (m, 1H), 1,18 – 1,11 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,31; được tìm thấy: 724,95.

Ví dụ 351



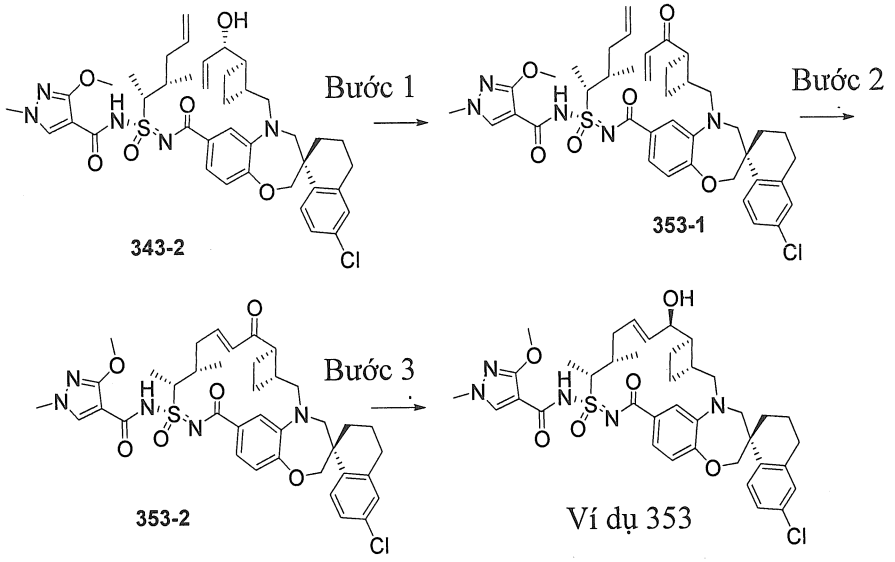
Ví dụ 351 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng 3-(diflometyl)azetidin và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,32 – 5,87 (m, 2H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,24 – 3,93 (m, 5H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,92 – 2,71 (m, 2H), 2,55 – 2,29 (m, 3H), 2,25 – 2,07 (m, 3H), 1,97 – 1,70 (m, 5H), 1,44 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_5S$: 731,3; được tìm thấy: 730,8.

Ví dụ 352



Ví dụ 352 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và 3-(azetidin-3-yloxy)pyridin dihydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{41}H_{48}ClN_5O_6S$: 774,3087; được tìm thấy: 773,82. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 27,1, 11,3 Hz, 3H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 5,95 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,32 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 4H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 3,29 – 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,66 (m, 2H), 2,54 – 2,38 (m, 2H), 2,32 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 3H), 2,00 – 1,65 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 353



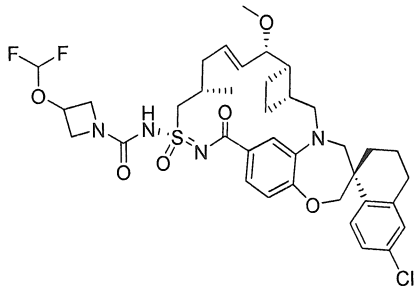
Bước 1: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 343-2 (145 mg, 0,19 mmol) trong DCM (5 mL) trong bể nước đá được bổ sung Dess-Martin periodinan (241 mg, 0,56 mmol) một phần. Phản ứng được làm ấm ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được rửa bằng HCl 1 N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra hợp chất trung gian 353-1.

Bước 2: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 353-1 (50 mg, 0,06 mmol), Hoveyda-Grubbs II (16,6 mg, 0,020 mmol) và TFA (22 mg, 0,19 mmol) trong 1,2-dicloetan (19 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế trên sắc ký pha thường DCM/MeOH 0-10% để thu được hợp chất trung gian 353-2.

Bước 3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 174-2 (16 mg, 0,022 mmol) trong metanol (2 mL) và $CeCl_3$ (16 mg, 0,065 mmol) ở 0°C được bổ sung từng phần nhỏ $NaBH_4$ (1,2 mg, 0,033 mmol), và được khuấy ở 0°C trong 1 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua có nước 10%. Dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng việc sử dụng thiết bị bay hơi. Dung dịch nước còn lại được đem đi chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua natri sulfat và sau đó được cô đặc. Cặn được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 353. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,84 – 7,72 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,5, 7,5 Hz, 1H), 5,51 – 5,40 (m, 1H), 4,11 (d, J = 15,5 Hz, 4H), 3,96 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,84 – 3,68 (m, 3H), 3,26 (d, J = 14,3 Hz,

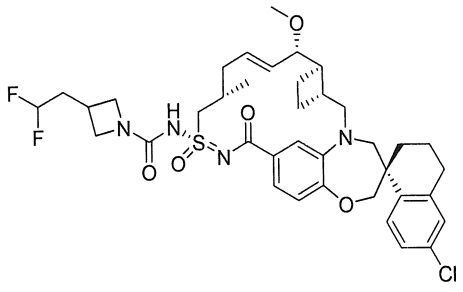
1H), 3,08 – 2,90 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,09 (d, *J* = 15,0 Hz, 5H), 1,98 – 1,67 (m, 4H), 1,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,92 – 0,78 (m, 3H), 0,72 – 0,45 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; được tìm thấy: 736,16.

Ví dụ 354



Ví dụ 354 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 182, sử dụng 3-(diflometoxy)azetidin thay vì rac-(1R,2R)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropan-1-amin. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 6,49 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,54 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,67 (m, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,35 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,79 (tt, J = 17,5, 9,5 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{37}H_{45}ClF_2N_4O_6S$: 747,27; được tìm thấy: 746,28.

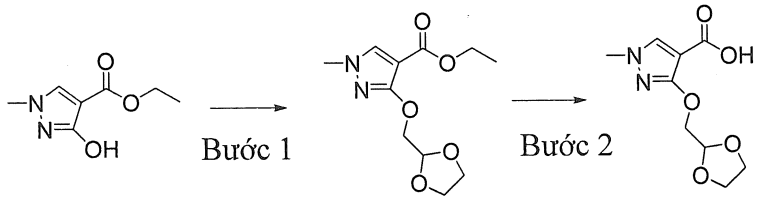
Ví dụ 355

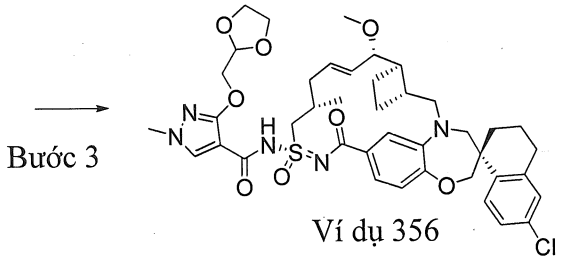


Ví dụ 355 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng 3-(2,2-difloetyl)azetidin và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H),

6,02 – 5,93 (m, 1H), 5,58 (dd, *J* = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,21 (br, 3H), 4,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,97 – 3,70 (m, 2H), 3,73 – 3,57 (m, 2H), 3,3 – 3,26 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 1H), 2,97 – 2,75 (m, 4H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,35 (q, *J* = 9,3, 8,2 Hz, 1H), 2,28 – 2,07 (m, 3H), 2,01 – 1,78 (m, 4H), 1,45 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClF_2N_4O_5S$: 745,3; được tìm thấy: 744,8.

Ví dụ 356





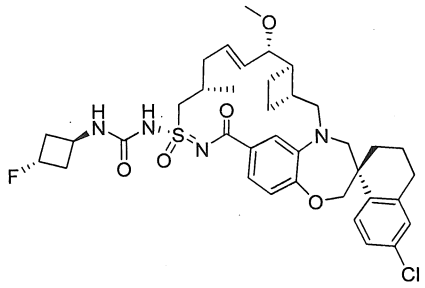
Bước 1: Tổng hợp 356-1: Hỗn hợp của etyl 3-hydroxy-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (200,0 mg, 1,18 mmol) và 1,3-dioxolan-2-ylmetanol (159 mg, 1,53 mmol) trong THF (5,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung tri-N-butylphospin (309 mg, 1,53 mmol) tiếp theo là diisopropyl azodicarboxylat (309 mg, 1,53 mmol) từng giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 70°C qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc, được tinh chế bằng combiflash (12 g silica gel, EtOAc/Hexan 0-50%). Đoạn mong muốn được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,80 (s, 1H), 5,24 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp 356-2: Hợp chất trung gian 356-1 (44,0 mg, 0,172 mmol) trong EtOH và được xử lý bằng NaOH 1N (0,21 mL, 0,21 mmol) ở 60°C trong 1 h. NaOH 1 N thêm (1,72 mL, 1,72 mmol) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tiếp tục trong 5 h. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng HCl 1 N, nước muối, được làm khô qua natri suflat, được

lọc và được cô đặc để tạo ra 356-2. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,85 (s, 1H), 5,24 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,08 – 3,91 (m, 4H), 3,75 (s, 3H).

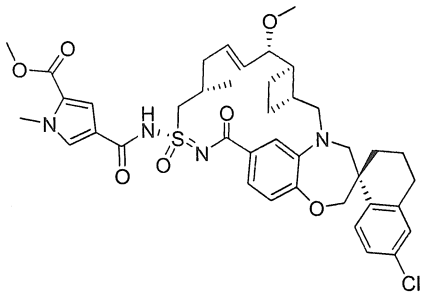
Bước 3: Ví dụ 356 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng ví dụ 109 và 356-2. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 – 5,99 (m, 1H), 5,61 (dd, J = 15,2, 8,9 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 4H), 3,78 (dd, J = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,54 – 2,36 (m, 3H), 2,29 – 2,09 (m, 4H), 1,97 – 1,71 (m, 6H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{41}H_{50}ClN_5O_8S$: 808,31; được tìm thấy: 807,99.

Ví dụ 357



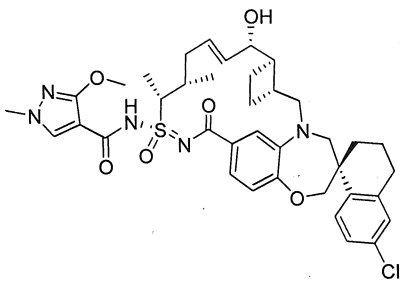
Ví dụ 357 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng (1*r*,3*r*)-3-floxyclobutan-1-amin hydroclorua và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,4, 8,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,89 – 3,71 (m, 3H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,07 (dd, J = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,89 – 2,70 (m, 3H), 2,64 – 2,50 (m, 3H), 2,50 – 2,31 (m, 5H), 2,20 (s, 2H), 2,10 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ [M+H] được tính toán cho $C_{37}H_{46}ClFN_4O_5S$: 713,29; được tìm thấy: 712,75.

Ví dụ 358



Ví dụ 358 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 5-(metoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-carboxylic và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,96 (dt, J = 14,6, 6,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 15,5, 8,2 Hz, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,91 – 3,69 (m, 7H), 3,29 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,06 – 2,90 (m, 2H), 2,88 – 2,68 (m, 3H), 2,45 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,32 – 1,57 (m, 8H), 1,48 – 1,23 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{47}ClN_4O_7S$: 763,29 được tìm thấy: 763,12.

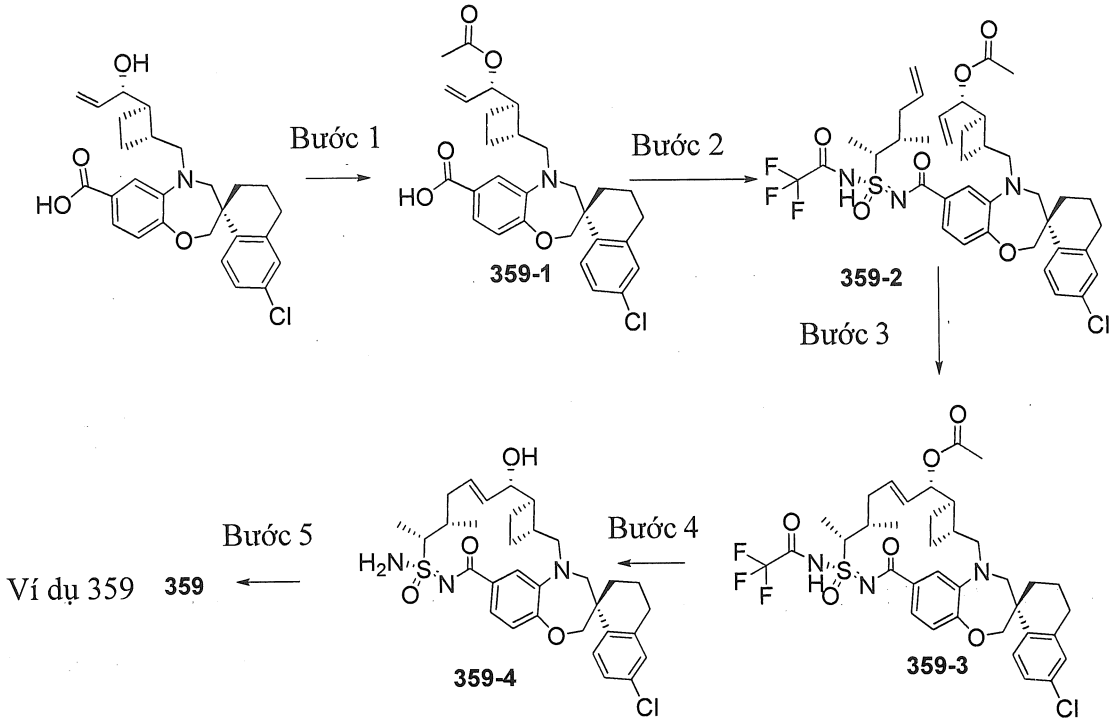
Ví dụ 359



Phương pháp 1:

Bước 1: Dung dịch đã khuấy của axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (500 mg, 1,068 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung pyridin (337 mg, 4,24 mmol) và axetic anhydrit (545 mg, 5,34 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm tiếp theo là làm bay hơi dung môi. Cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc. Chất rắn được hòa tan trong CH_2Cl_2 và làm mát đến 0°C. $SOCl_2$ (2 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong khi khuấy mạnh. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C và để nó ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp và được khuấy kỹ qua đêm. Sản phẩm mong muốn được chiết trong DCM. Pha hữu

cơ được làm khô qua Mg_2SO_4 và được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất trung gian 359-1.



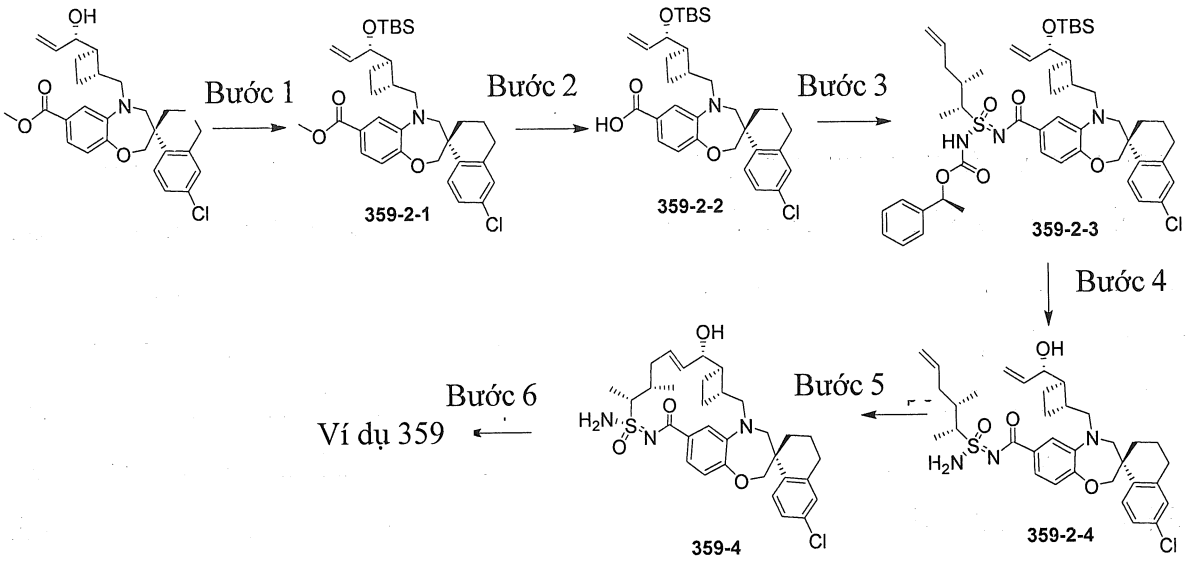
Bước 2: Dung dịch đã khuấy của 359-1 (200 mg, 0,39 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung N-((S)-amino((2R,3S)-3-metylhex-5-en-2-yl)(oxo)-l6-sulfanyliden)-2,2,2-trifloaxetamit (110-2-2) (110 mg, 0,41 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (122 mg, 0,78 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (96 mg, 0,78 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng HCl 1 N, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký pha thường EtOAc/hexan 20-80% thu được hợp chất trung gian 359-2.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất trung gian 359-3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 359-2 (250 mg, 0,33 mmol), Hoveyda-Grubbs II (61 mg, 0,098 mmol) trong 1,2-dicloetan (90 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo.

Bước 4: Điều chế hợp chất trung gian 359-4: Dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 359-3 (58 mg, 0,079 mmol) trong metanol (10 mL) được bổ sung nước (1 mL) và K_2CO_3 (38 mg, 0,39 mmol) và khuấy ở 60°C trong 24 h. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm.

Bước 5: Ví dụ 359 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và hợp chất trung gian 359-4. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,83 – 7,66 (m, 3H), δ 7,33 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,85 – 5,74 (m, 1H), 5,70 – 5,62 (m, 1H), 4,19 – 4,00 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,31 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,07 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H), 2,89 – 2,69 (m, 3H), 2,61 – 2,35 (m, 3H), 2,25 – 1,67 (m, 10H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,28 (s, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; được tìm thấy: 736,10.

Phương pháp 2



Bước 1: *tert*-Butylclodimetylsilan (4,5 g, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch axit (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hydroxyalyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b] [1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-carboxylic (12 g, 24,9 mmol) và imidazol (2,2 g, 1,3 đương lượng) trong DMF (60 mL). Sau 2 h, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước, LiCl 5% có nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đem đi sắc ký cột nhanh (silica gel, EtOAc/hexan 0-100%). Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra 359-2-1 (14,5 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 5,82 (ddd, J = 16,7, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 5,23 (dt, J = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 14,5, 4,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,21 (m, 2H), 2,79 (q, J = 5,3 Hz, 2H),

2,69 (td, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 2H), 1,77– 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, J = 9,3 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{34}H_{46}ClNO_4Si$: 596,3; được tìm thấy: 596,2.

Bước 2: Hợp chất trung gian 359-2-1 (14,5 g, 24,3 mmol) được kết hợp với liti hydroxit (2,3 g, 4 đương lượng), nước (97 mL), metanol (100 mL) và tetrahydrofuran (150 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 5 h. Phản ứng được cô đặc trong chân không, sau đó dung dịch còn lại được axit hóa bằng HCl 1 N có nước (120 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra hợp chất trung gian 359-2-2. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,80 (ddd, J = 16,8, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 5,24 (dt, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 4H), 3,61 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 14,5, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 14,5, 9,5 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,71 (td, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,06 – 1,83 (m, 1H), 1,77 (q, J = 8,4, 7,8 Hz, 2H), 1,65 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 1,55 (q, J = 12,9, 12,2 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (d, J = 4,5 Hz, 6H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{33}H_{44}ClNO_4Si$: 582,3; được tìm thấy: 582,5.

Bước 3: Hợp chất trung gian 359-2-2 (13,2 g, 22,7 mmol) được kết hợp với hợp chất trung gian 110-1-2 (7,72 g, 1,05 đương lượng), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (3,87 g, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin, (3,05 g, 1,10 đương lượng), và DCM (160 mL) được kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (200 mL) và được rửa bằng nước (150 mL), $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL) và NH_4Cl bão hòa (150 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đem đi sắc ký cột nhanh (silica gel, EtOAc/hexan 0-100%). Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra hợp chất trung gian 359-2-3. LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{49}H_{66}ClN_3O_6SSi$: 888,4; được tìm thấy: 889,6.

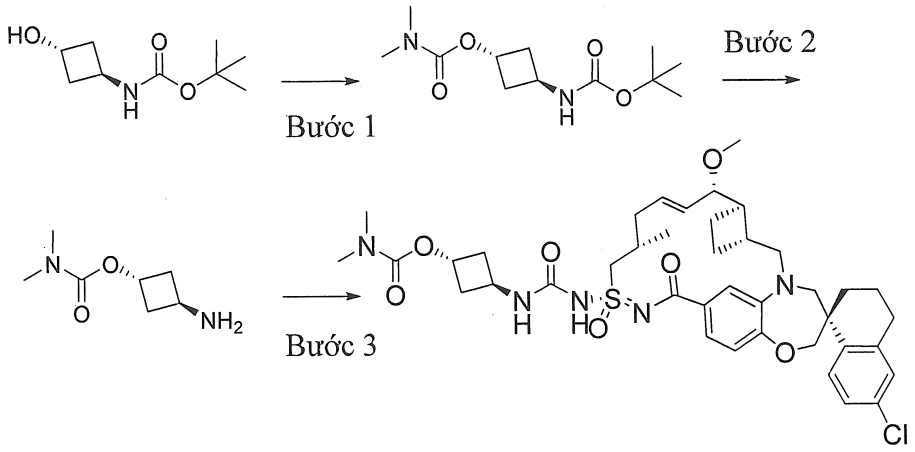
Bước 4: Hợp chất trung gian 359-2-3 (16,2 g, 18,2 mmol) được kết hợp với DCM (300 mL) và axit trifloaxetic (100 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 h. Các thuốc thử trên được kết hợp và được khuấy ở RT trong 16 h. Phần lớn các chất bay hơi

được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng DCM (100 mL). Dung dịch này được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x300 mL). Phần nước được rửa bằng DCM (50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đem đi sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 0-100%). Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất trung gian 359-2-4. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (ddt, J = 16,2, 11,4, 5,7 Hz, 1H), 5,75 (dt, J = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 5,33 – 5,23 (m, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 3H), 4,21 – 4,03 (m, 1H), 3,94 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,26 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 14,8, 8,9 Hz, 1H), 2,81– 2,71 (m, 3H), 2,58 (dt, J = 18,8, 8,5 Hz, 2H), 2,18 (dd, J = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 5H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,85 (q, J = 9,2, 8,6 Hz, 2H), 1,74 – 1,43 (m, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{34}H_{44}ClN_3O_4S$: 626,3; được tìm thấy: 626,8.

Bước 5: Dung dịch hợp chất trung gian 359-2-4 (300 mg, 0,48 mmol) trong DCE (20 mL) được khử khí bằng argon trong 5 phút. MgO (60 mg, 3,0 đương lượng) và chất xúc tác Hoveyda-Grubbs II (60 mg, 0,20 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy và được khử khí trong 10 phút. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 2 h. Phản ứng được làm mát và ACN được bổ sung. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đem đi sắc ký cột nhanh (silica gel, (MeOH/EtOAc 20%)/hexan 20-100%). Các đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra hợp chất trung gian 359-4. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,81 (dd, J = 16,1, 4,2 Hz, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,10 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 3H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, J = 17,1, 9,6 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,77 (m, 4H), 1,72 – 1,47 (dd, J = 18,1, 9,2 Hz, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{32}H_{40}ClN_3O_4S$: 598,3; được tìm thấy: 598,5.

Bước 6: Ví dụ 359 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 18, sử dụng hợp chất trung gian 359-4 và axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic.

Ví dụ 360



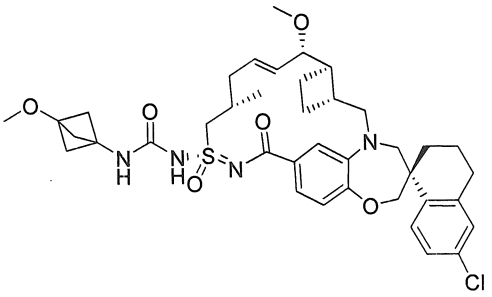
Bước 1: Điều chế *trans*-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclobutyl dimetylcarbamat: *tert*-butyl *trans*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbamat (1000,0 mg, 5,341 mmol) được xử lý bằng dimetylcarbamic clorua (1723,0 mg, 16,02 mmol, 3,0 đương lượng) khi có mặt DMAP (1957,5 mg, 16,02 mmol, 3 đương lượng) và DIPEA (3451,4 mg, 26,70 mmol, 5 đương lượng) trong DCE (20 mL) ở 60°C trong 15 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (30 mL) và tất cả được chiết bằng EtOAc (30 mL x3). Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối (30 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit-gel (EtOAc / hexan 13-50%) để tạo ra *trans*-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclobutyl dimetylcarbamat.

Bước 2: Điều chế axit *trans*-3-aminoxyclobutyl dimetylcarbamat bis-clohydric: *Trans*-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclobutyl dimetylcarbamat (114,2 mg, 0,442 mmol) được xử lý bằng HCl 4 N (6 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 h, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit *trans*-3-aminoxyclobutyl dimetylcarbamat bis-clohydric.

Bước 3: Ví dụ 360 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit *trans*-3-aminoxyclobutyl dimetylcarbamat bis-clohydric và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, axeton-d_6) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,94 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,16 (m,

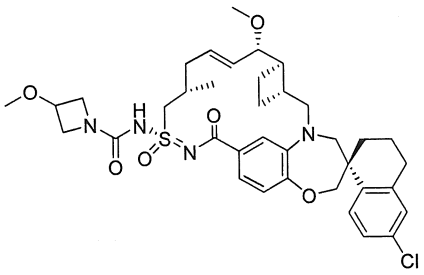
7H), 2,89 (d, J = 13,0 Hz, 6H), 2,75 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 2,64 - 1,55 (m, 16H), 1,38 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{53}ClN_5O_7S$: 782,33; được tìm thấy: 781,74.

Ví dụ 361



Ví dụ 361 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit 3-metoxybixyclo[1,1,1]pentan-1-amin clohydric và ví dụ 109. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,89 -3,62 (m, 3H), 3,42 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,06 (m, 11H), 1,99 (s, 6H), 1,97 - 1,67 (m, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{50}ClN_4O_6S$: 737,31; được tìm thấy: 736,72.

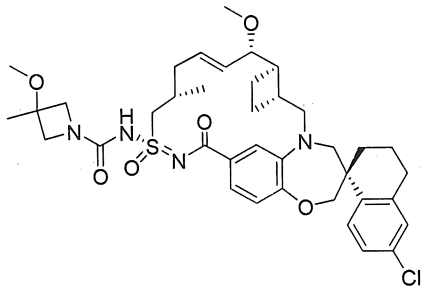
Ví dụ 362



Lọ nhỏ dung tích 4-dram được nạp ví dụ 109 (1 đương lượng, 0,025 mmol, 15 mg), diphenyl cacbonat (8 đương lượng, 0,201 mmol, 43,0 mg), N,N-dimetylaminopyridin (5 đương lượng, 0,125 mmol, 15,3 mg) và MeCN (0,75 mL). Lọ phản ứng được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Trong lọ riêng biệt, 3-metoxyazetidin hydroclorua (10 đương lượng, 0,251 mmol, 31,0 mg) được xử lý bằng MeCN (0,5 mL) và trietylamin (40 đương lượng, 1,0 mmol, 0,14 mL) sau đó được kết hợp với hỗn hợp phản ứng, được bịt kín và được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị (MeCN 60-100%

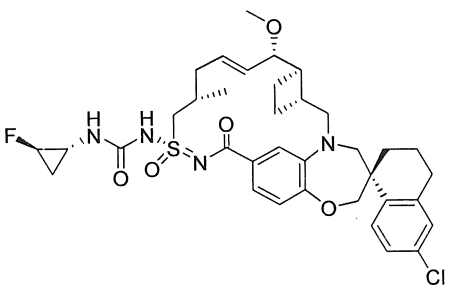
trong nước, TFA 0,1%) và đông khô để thu được sản phẩm mong muốn ví dụ 362. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; được tìm thấy: 710,79. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,06 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 17,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,66 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 12,6, 7,9 Hz, 2H), 2,32 (p, J = 9,1 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J = 27,8, 14,4, 8,6 Hz, 3H), 2,01 – 1,63 (m, 6H), 1,42 (dd, J = 14,2, 10,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 363



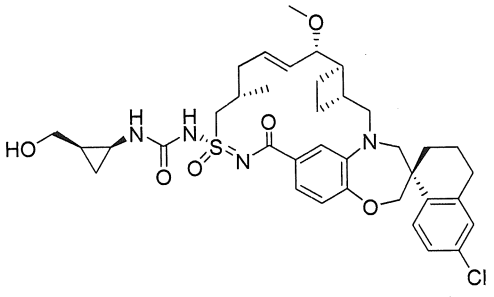
Ví dụ 363 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 362, sử dụng ví dụ 109 và 3-metoxy-3-metyl-azetidin hydroclorua. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{38}H_{49}ClN_4O_6S$: 725,3134; được tìm thấy: 724,90. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 5,96 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,88 – 3,54 (m, 6H), 3,31 – 3,29 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 2H), 2,52 – 2,40 (m, 2H), 2,33 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 1,98 – 1,66 (m, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 364



Lọ nhỏ được sấy khô trong lọ dung tích 4-dram được nạp axit (1S,2R)-2-floxyclo propan carboxylic (15 đương lượng, 0,376 mmol, 39,2 mg), toluen (0,75 mL), trietylamin (16,5 đương lượng, 0,414 mmol, 0,058 mL) và diphenylphosphoryl azit (15 đương lượng, 0,376 mmol, 0,081 mL). Lọ được bịt kín và được gia nhiệt đến 85°C trong bể cát đã được làm nóng trước trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng ví dụ 109 (1 đương lượng, 0,025 mmol, 15 mg), được bịt kín và gia nhiệt đến 45°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng $NaHCO_3$ có nước bán bão hòa, được trung hòa bằng HCl 1 N, và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị (MeCN 60-100% trong nước, TFA 0,1%) và được đông khô để thu được sản phẩm mong muốn ví dụ 364. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{36}H_{44}ClFN_4O_5S$: 699,2778; được tìm thấy: 698,72. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,84 (m, 2H), 5,99 (dd, J = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69 – 4,46 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 2H), 3,86 – 3,61 (m, 4H), 3,30 – 3,26 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,3 Hz, 1H), 2,95 (ddd, J = 20,9, 10,0, 5,1 Hz, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,55 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,25 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,67 (m, 6H), 1,41 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (dddd, J = 11,9, 7,8, 6,7, 5,3 Hz, 1H).

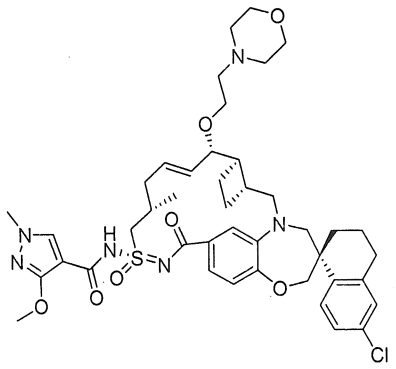
Ví dụ 365



Ví dụ 365 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 316, sử dụng hợp chất trung gian 316-3 (trực tiếp trong bước 3) và ví dụ 109. Cấu hình tuyệt đối của trung tâm bất đối cis xyclopropan chưa được định nghĩa và được ký hiệu tùy ý. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{37}H_{47}ClN_4O_6S$: 711,2978; được tìm thấy: 710,84. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2

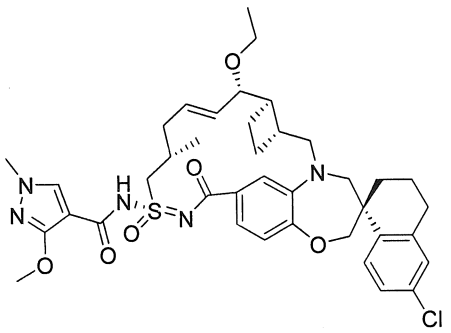
Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 4,26 (td, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 2H), 3,89 – 3,60 (m, 5H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,87 – 2,63 (m, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,35 (dt, J = 17,7, 9,6 Hz, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 3H), 2,01 – 1,66 (m, 6H), 1,42 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,99 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 0,44 (q, J = 5,6 Hz, 1H).

Ví dụ 366



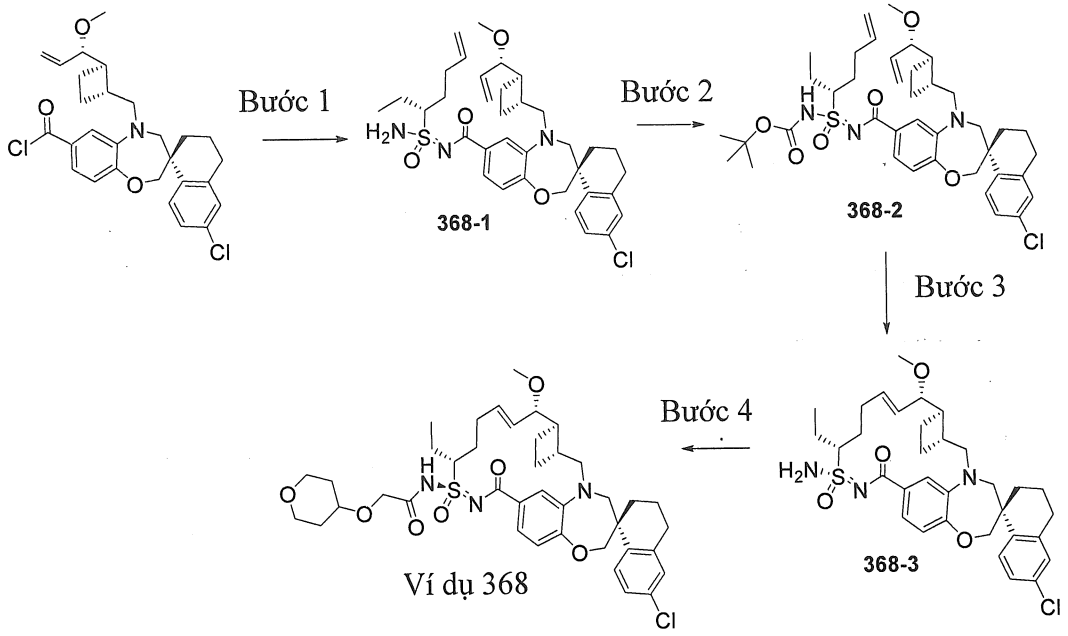
Ví dụ 366 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 367 sử dụng ví dụ 223 và 4-(2-iodoetyl)morpholin thay vì iodoetan. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{43}H_{55}ClN_6O_7S$: 835,4; được tìm thấy: 835,0.

Ví dụ 367



Ví dụ 223 (10 mg, 0,014 mmol) được hòa tan trong DMF (0,1 mL). NaH được bổ sung ở nhiệt độ phòng tiếp theo là iodoetan (10 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C qua khối kim loại gia nhiệt. Quá trình phản ứng được điều khiển bằng LCMS. Khi quan sát sự hấp thụ đầy đủ của nguyên liệu ban đầu, cặn trực tiếp được tinh chế bằng HPLC pha đảo Gilson (MeCN/H_2O 60:40 → 100, TFA 0,1%) để thu được ví dụ 367. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_6S$: 750,3; được tìm thấy: 750,0.

Ví dụ 368



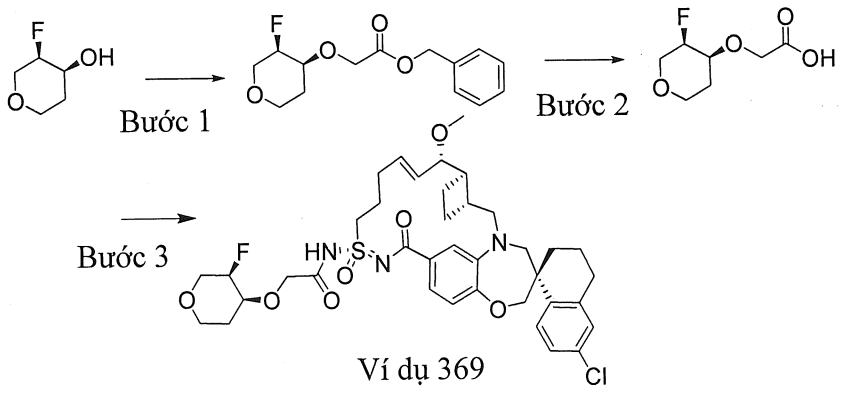
Bước 1: Dung dịch đã khuấy của (S)-6'-clo-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-metoxy alyl)xyclobutyl)metyl)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphtalen]-7-cacbonyl clorua (600 mg, 1,19 mmol) trong axetonitril (12 mL) được bổ sung pyridazin (105 mg, 1,31 mmol) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 10 phút. Dung dịch hỗn hợp đồng phân không đối quang (3R)-N'-(tert-butyldimetylsilyl)hept-6-en-3-sulfonimidamit (383 mg, 1,31 mmol) trong axetonitril được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được 368-1.

Bước 2: Dung dịch đã khuấy của 368-1 (700 g, 1,09 mmol) trong DCM (14 mL) được bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (334 mg, 1,53 mmol), trimetylamin (132 mg, 1,3 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (13 mg, 0,10 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng HCl 1N, nước muối, và sau đó dung dịch $NaHCO_3$ có nước bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được 368-2

Bước 3: Dung dịch đã khuấy của 368-2 (600 mg, 0,81 mmol) và Hoveyda-Grubbs II (50,6 mg, 0,08 mmol) trong 1,2-dicloetan (270 mL) được khử khí bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 65-95% để tạo ra 368-3.

Bước 4: Dung dịch đã khuấy của 368-3 (80 mg, 0,13 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic (31 mg, 0,196 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (40 mg, 0,26 mmol), và 4-(dimetylamino)pyridin (31,9 mg, 0,26 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được rửa bằng HCl 1N và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 368. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (td, J = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,11 - 3,92 (m, 5H), 3,84 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,55 (ddd, J = 11,8, 8,7, 4,1 Hz, 3H), 3,41 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,31 (s, 5H), 2,96 - 2,64 (m, 3H), 2,39 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,28 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 2,19 - 1,58 (m, 15H), 1,42 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{52}ClN_3O_7S$: 754,32; được tìm thấy: 754,15.

Ví dụ 369

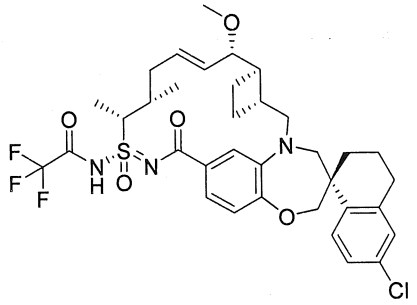


Bước 1: (3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-ol (500 mg, 4,162 mmol) và benzyl 2-bromaxetat (1,049 g, 4,579 mmol, 1,1 đương lượng) được xử lý bằng KHMDS (1,0 M trong THF, 4,16 mL, 4,16 mmol) trong THF (15 mL) ở -78°C trong 2 h. Hỗn hợp thu được được cô đặc bằng cách loại bỏ THF và cặn được tạo huyền phù vào CH_2Cl_2. Hỗn dịch được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit-gel (EtOAc / hexan 0-40%) để tạo ra benzyl 2-(((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetat. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H).

Bước 2: Benzyl 2-(((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)axetat (50,0 mg, 1,983 mg) được xử lý bằng Pd/C 10% (1,9 mg) trong EtOAc (5 mL) trong áp suất khí quyển của khí hydro trong 2 h. Chất xúc tác được lọc bỏ qua Celit và dịch lọc thu được được cô đặc. Axit 2-(((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic thô ngay lập tức được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế và mô tả.

Bước 3: Ví dụ 369 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 21 sử dụng axit 2-(((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,93 – 5,64 (m, 2H), 4,98 – 4,77 (m, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 2H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,88 (p, J = 9,4 Hz, 3H), 3,81 – 3,51 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 3H), 2,47 – 2,21 (m, 4H), 2,14 – 2,02 (m, 4H), 1,92 (p, J = 8,6 Hz, 3H), 1,77 – 1,69 (m,3H), 1,38 (t, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{38}H_{47}ClFN_3O_7S$: 744,28; được tìm thấy: 744,28.

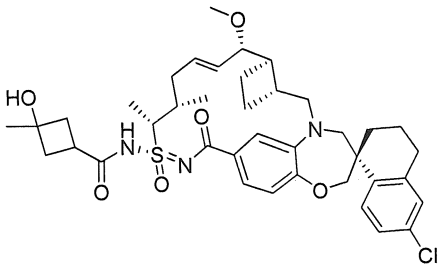
Ví dụ 370



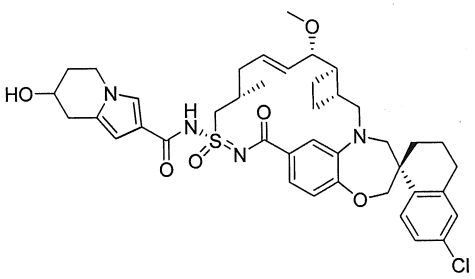
^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 2H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 3,84 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 9,4, 3,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 3H), 2,50 – 1,72 (m, 10H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính toán cho $C_{35}H_{41}ClF_3N_3O_5S$: 708,25; được tìm thấy: 708,2.

Ví dụ 371

Hỗn hợp của axit 3-hydroxy-3-metyl-xyclobutan carboxylic (2,6 mg, 0,0196 mmol) và ví dụ 110 (8,0 mg, 0,0131 mmol) trong DCM (1,0 mL) được làm mát đến 0°C. Muối 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit HCl (5,0 mg, 0,0261 mmol) được bổ sung tiếp theo là DMAP (3,2 mg, 0,0261 mmol). Phản ứng được loại bỏ khỏi bể làm mát và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc để loại bỏ DCM, pha loãng bằng DMF (1 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1%). Các đoạn mong muốn được gộp lại và đông khô để tạo ra ví dụ 371. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{50}ClN_3O_6S$: 724,31; được tìm thấy: 723,99.

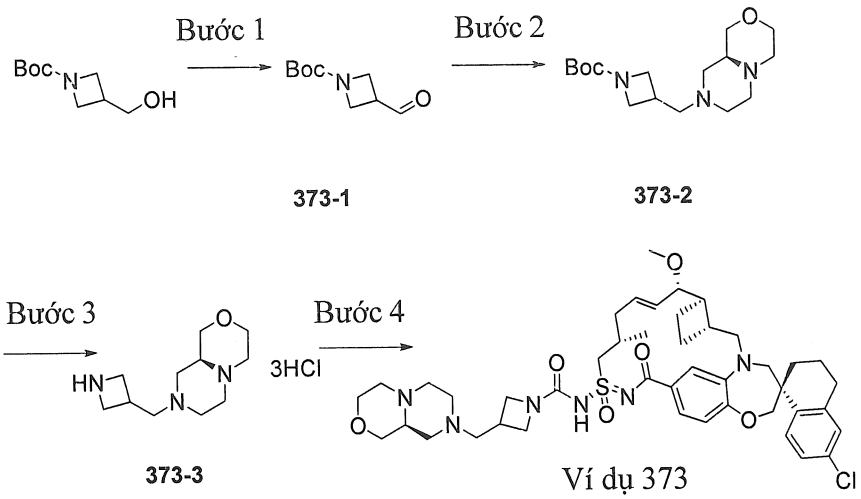


Ví dụ 372



Ví dụ 306 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18 sử dụng axit 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carboxylic và ví dụ 109. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{49}ClN_4O_6S$: 761,3; được tìm thấy: 761,0.

Ví dụ 373



Bước 1: Tổng hợp 373-1: *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat (139 mg, 0,742 mmol) được hòa tan trong DCM (5,0 mL) và được làm mát đến 0°C, Dess-Martin Periodinan (409 mg, 0,965 mmol) được bổ sung. Phản ứng được loại bỏ khỏi bể làm mát và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Phản ứng sau đó được xử lý bằng natri thiosulfat 1N (10,0 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (10,0 mL), được khuấy kỹ trong 15 phút. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng DCM (20,0 mL), các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 373-1.

Bước 2: Tổng hợp 373-2: (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin; dihydroclorua (713 mg, 3,31 mmol) được tạo huyền phù trong DCM (10,0 mL) ở nhiệt độ phòng, NaOMe 25 wt% trong MeOH (1,55 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn dịch dạng sữa thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Phản ứng được cô đặc, được xử lý bằng EtOAc ở nhiệt độ phòng trong 1 h, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc, và được làm khô qua đường chân không qua đêm. Nguyên liệu nền tự do (57,6 mg, 0,405 mmol) được hòa tan trong DCM (4,0 mL) ở nhiệt độ phòng. 373-1 (50,0 mg, 0,27 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 2 h trước khi STAB (85,8 mg, 0,405 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp mới tạo ra được khuấy trong 1 h. Phản ứng được cô đặc bằng cách loại bỏ DCM, được hòa tan lại trong EtOAc, và được xử lý bằng NaOH 1N, các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để tạo ra 373-2. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{16}H_{29}N_3O_3$: 312,22; được tìm thấy: 312,23.

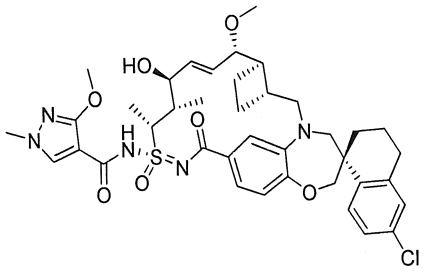
Bước 3: Tổng hợp 373-3: 373-2 (84,0 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong DCM (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng, HCl 4 N trong 1,4-dioxan (0,27 mL, 1,08 mmol) được bổ

sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Phản ứng được cô đặc, được đồng bay hơi với EtOAc ba lần, tiếp tục được làm khô qua đường chân không để tạo ra 373-3.

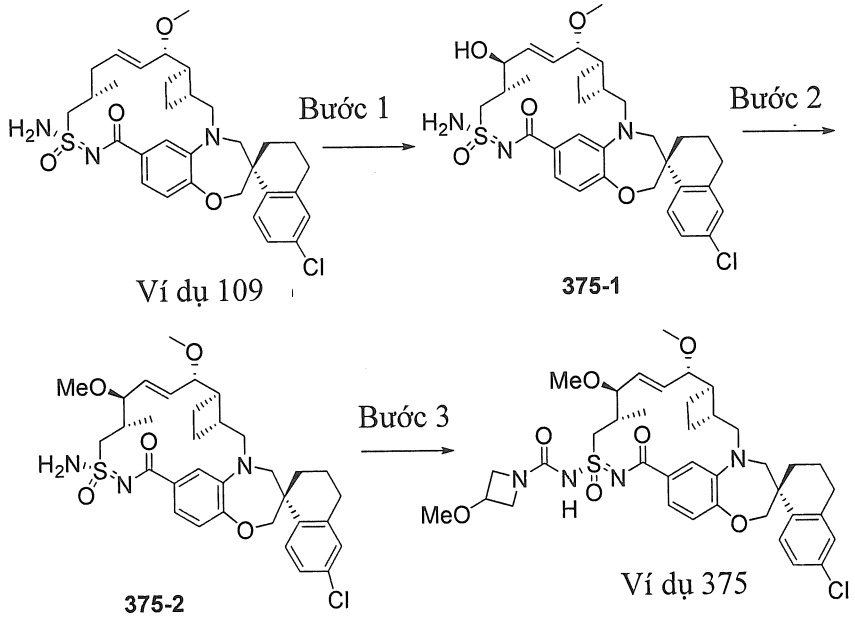
Bước 4: Ví dụ 373 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và 373-3 và DIEA. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{44}H_{59}ClN_6O_6S$: 835,39; được tìm thấy: 835,26.

Ví dụ 374

Ví dụ 374 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 279 sử dụng ví dụ 188 và selen dioxit (40 đương lượng). 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,18 – 6,06 (m, 1H), 5,82 – 5,74 (m, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86 – 3,76 (m, 6H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,27 (m, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 6H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,53 – 1,41 (m, 1H), 1,27 (d, J = 8,8, 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{48}ClN_5O_7S$: 766,30; được tìm thấy: 765,05.



Ví dụ 375



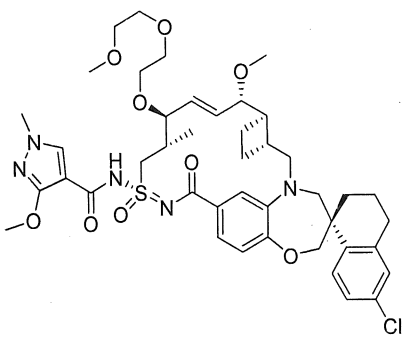
Bước 1: Ví dụ 109 (445 mg, 0,744 mmol) được hòa tan trong dioxan (7 mL). Selen dioxit (330 mg, 4 đương lượng) được bổ sung một phần. Hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu đến khi LCMS biểu thị sự chuyển hóa khoảng 50% đối với rượu alyl tương ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 40-90% với TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất trung gian 375-1. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 15,5, 9,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,0, 6,1 Hz, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,93 – 3,81 (m, 2H), 3,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 3H), 2,57 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 2,01 – 1,66 (m, 7H), 1,43 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{32}H_{40}ClN_3O_5S$: 614,3; được tìm thấy: 614,1.

Bước 2: Di-tert-butyl dicacbonat (16,9 mg, 77,4 µmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy của hợp chất trung gian 375-1 (31,7 mg, 51,6 µmol), trietylamin (21,6 µL, 155 µmol), 4-(dimetylamino)pyridin (18,9 mg, 155 µmol), và nước (4,6 µL, 260 µmol) trong tetrahydrofuran (3,0 mL) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 40 phút, dung dịch axit xitric (200 mg) trong nước (5 mL) được bổ sung. Etyl axetat (60 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (30 mL) và hỗn hợp của nước và nước muối (tỉ lệ thể tích v:v 1:1, 30 mL), sau đó được làm khô qua

magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,0 mL), khuấy, và được làm mát đến −40°C. Iodometan (32,2 µL, 516 µmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 1 phút, dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong tetrahrydrofuran) được bổ sung trong vòng 1 phút qua xylanh. Sau 1 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, dung dịch axit phosphoric (260 mg) và natri dihydro phosphat dehydrat (90 mg) trong nước (10 mL) được bổ sung. Etyl axetat (60 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng hỗn hợp của nước và nước muối (tỉ lệ thể tích v:v 1:1, 30 mL) và nước muối (2 × 30 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (10 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Axit trifloaxetic (1,0 mL) được bổ sung. Sau 20 phút, axit trifloaxetic (0,55 mL) được bổ sung. Sau 30 phút, dung dịch natri dihydro phosphat dehydrat (6,3 g) trong nước (15 mL) được bổ sung. Nước muối (10 mL) được bổ sung, và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (etyl axetat từ 0 đến 70% trong diclometan) để tạo ra 375-2.

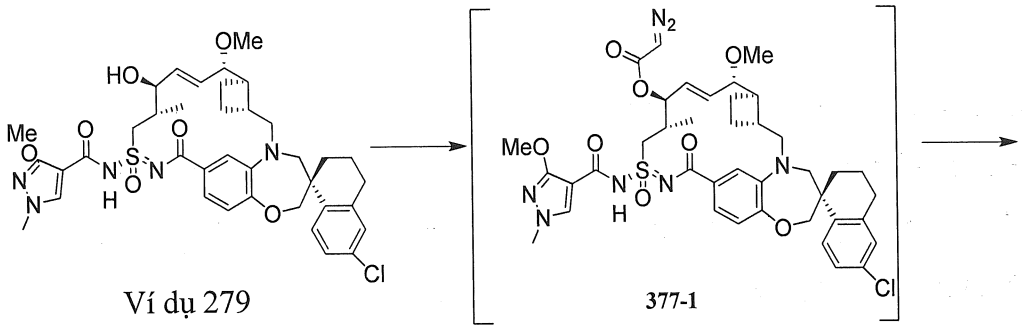
Bước 2: Ví dụ 375 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 244 sử dụng 375-2 thay vì 240-1. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 15,3, 8,1 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 4H), 4,13 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,44 (m, 6H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 3,05 - 1,38 (m, 14H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 741,2.

Ví dụ 376

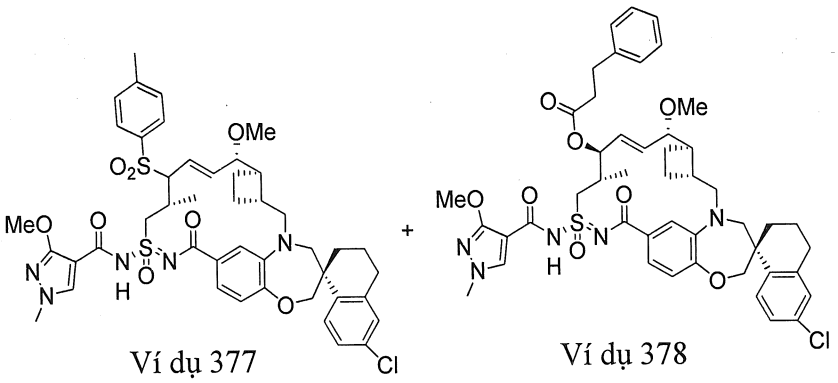


Ví dụ 376 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng 1-iot-2-(2-metoxyetoxy)etan và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 15,4, 7,3 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 9H), 3,82 (m, 5H), 3,76 – 3,58 (m, 6H), 3,54 – 3,44 (m, 4H), 3,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,51 (br, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,0 – 1,89 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,46 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{43}H_{56}ClN_5O_9S$: 854,3; được tìm thấy: 854,1.

Ví dụ 377 và ví dụ 378



Ví dụ 279 377-1



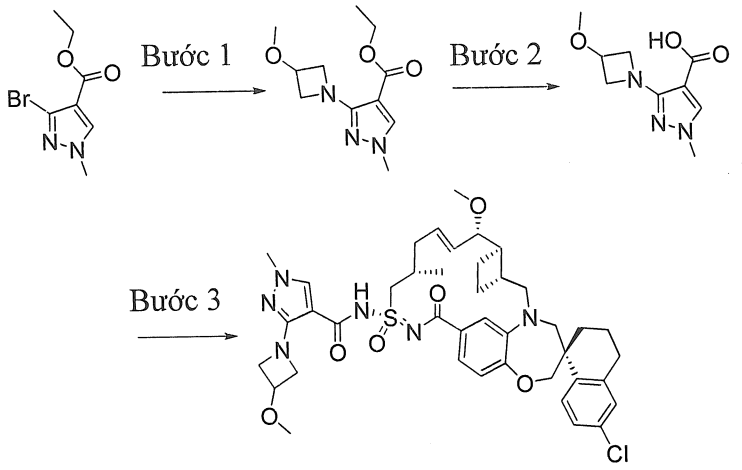
Ví dụ 377 Ví dụ 378

2-(2-tosylhydrazono)axetyl clorua (34,4 mg, 132 µmol) và *N*,*N*-dimetylanilin (33,5 µL, 264 µmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch đã khuấy của ví dụ 279 (33,1 mg, 44,0 µmol) trong diclometan (0,9 mL) ở 0°C. Sau 7 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 55 phút, 2-(2-tosylhydrazono)axetyl clorua (80,0 mg, 307 µmol) và *N*,*N*-dimetylanilin (80,0 µL, 630 µmol) được bổ sung lần lượt. Sau 13 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến 0°C, và trietylamin (163 µL, 1,17 mmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 20 phút, toluen (60 mL) và hỗn hợp của natri dihydro phosphat monohydrat (160 mg) và natri hydro phosphat heptahydrat (1,04 g) trong nước (100 mL) được bổ sung lần lượt. Hỗn hợp hai pha được khuấy, và các lớp được tách. Lớp hữu cơ

được rửa lần lượt bằng hỗn hợp của natri dihydro phosphat monohydrat (80 mg) và natri hydro phosphat heptahydrat (502 mg) trong nước (50 mL), dung dịch axit xitric (100 mg) trong nước (50 mL), và nước (50 mL); được làm khô qua natri sulfat khan; được lọc; và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến thể tích 8,5 mL. Hỗn hợp thu được chứa 377-1 thô được bổ sung trong 90 phút qua bơm xylanh vào hỗn hợp đã khuấy mạnh của phức đồng(I) triflometansulfonat toluen (6,7 mg, 22 μmol) và toluen (5,0 mL) ở 100°C. Sau 15 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc qua celit, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 377 dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang tỉ lệ 1:1. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,21 - 6,64 (m, 11H), 6,20 - 5,79 (m, 1H), 5,74 - 5,14 (m, 2H), 4,25 - 2,99 (m, 17H), 2,99 - 1,17 (m, 17H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H). LCMS: 890,1. Rửa giải tiếp theo đã tạo raví dụ 378 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 6,32 (m, 10H), 6,32 - 5,21 (m, 3H), 4,29 - 2,84 (m, 8H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,83 - 1,21 (m, 18H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: 884,2.

Ví dụ 379

Bước 1: Điều chế etyl 3-(3-metoxyazetidin-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat: Hỗn hợp phản ứng của etyl 3-brom-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (150 mg, 0,64 mmol), 3-metoxyazetidin hydroclorua (119,3 mg, 0,97 mmol), Cs_2CO_3 (629,09 mg, 1,93 mmol) và XtanTphos Pd G3 (122,07 mg, 0,13 mmol) trong N-Metyl-2-pyrrolidon (3 mL) được gia nhiệt ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được rửa bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel (được rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-100%) để tạo ra sản phẩm.



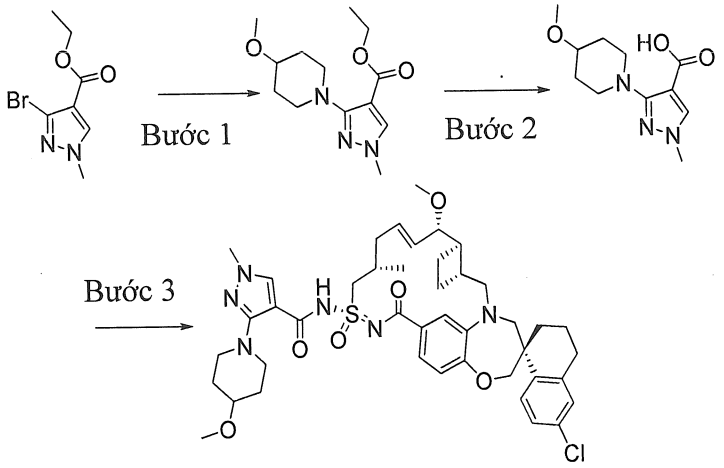
Bước 2: Điều chế axit 3-(3-metoxyazetidin-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic: hỗn hợp phản ứng của etyl 3-(3-metoxyazetidin-1-yl)-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (14 mg, 0,06 mmol), NaOH 2M (0,06 mL) trong EtOH (1,0 mL) và nước (0,5 mL) được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được cô đặc, được đồng bay hơi với toluen để loại bỏ độ ẩm và tới bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: Ví dụ 379 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5, và axit 3-(3-metoxyazetidin-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 3H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,86 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 14,9, 9,3 Hz, 2H), 2,92 – 2,70 (m, 3H), 2,49 (d, J = 26,9 Hz, 4H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 2,02 – 1,73 (m, 6H), 1,46 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{51}ClN_6O_6S$: 791,33; được tìm thấy: 791,13.

Ví dụ 380

Bước 1: Điều chế etyl 3-(4-metoxy-1-piperidyl)-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat: Hỗn hợp phản ứng của etyl 3-brom-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (200 mg, 0,86 mmol), 4-metoxypiperidin (197,67 mg, 1,72 mmol), Cs_2CO_3 (838,79 mg, 2,57 mmol) và XtanTphos Pd G3 (162,76 mg, 0,17 mmol) trong dimetylaxetamit (5 mL) được gia nhiệt

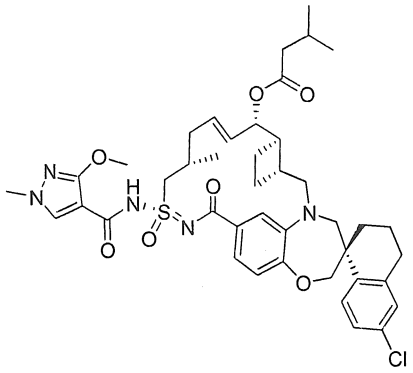
ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được rửa bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/hexan 0-100%) để tạo ra sản phẩm (14 mg).



Bước 2: Điều chế axit 3-(4-metoxy-1-piperidyl)-1-metyl-pyrazol-4-carboxylic: Hỗn hợp phản ứng của etyl 3-(4-metoxy-1-piperidyl)-1-metyl-pyrazol-4-carboxylat (14 mg, 0,05 mmol), NaOH 2M (0,05 ml) trong EtOH (1 mL) và nước (0,5 mL) được gia nhiệt ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát, được cô đặc, được đồng bay hơi với toluen để loại bỏ độ ẩm và tới bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

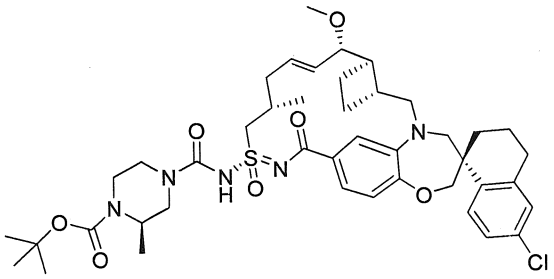
Bước 3: Ví dụ 380 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 18, sử dụng ví dụ 109 thay vì ví dụ 5, và axit 3-(4-metoxy-1-piperidyl)-1-metyl-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng thay vì axit 3-metoxypropionic. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 3H), 3,91 - 3,74 (m, 5H), 3,70 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 - 3,22 (m, 3H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 2,90 - 2,69 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,36 - 2,20 (m, 2H), 2,10 (t, J = 17,1 Hz, 4H), 1,94 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,91 - 1,65 (m, 6H), 1,45 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{43}H_{55}ClN_6O_6S$: 819,36; được tìm thấy: 819,20.

Ví dụ 381



Ví dụ 381 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 223 sử dụng axit 3-metylbutanoic và hợp chất trung gian 266-2. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,93 (dt, J = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,21 – 3,97 (m, 6H), 3,96 – 3,62 (m, 6H), 3,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,2, 9,6 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,61 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,23 (m, 3H), 2,20 – 1,99 (m, 4H), 1,97 – 1,60 (m, 5H), 1,34 (d, J = 52,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (dd, J = 6,4, 5,2 Hz, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{52}ClN_5O_7S$: 807,42; được tìm thấy: 807,17.

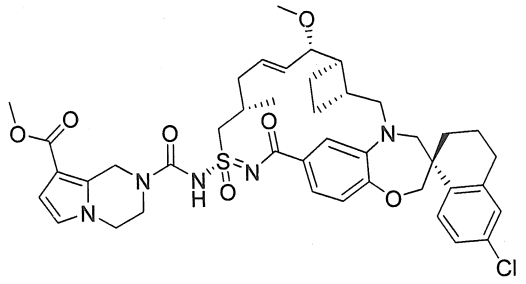
Ví dụ 382



Ví dụ 382 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và tert-butyl (2R)-2-metylpiperazin-1-carboxylat. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,01 – 5,90 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 3H), 3,85 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 3,27 – 3,24 (m, 4H), 3,17 – 2,98 (m, 3H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,55 – 2,41 (m, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 4H), 2,01 – 1,68 (m, 7H), 1,49 (s, 9H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,24 – 1,09

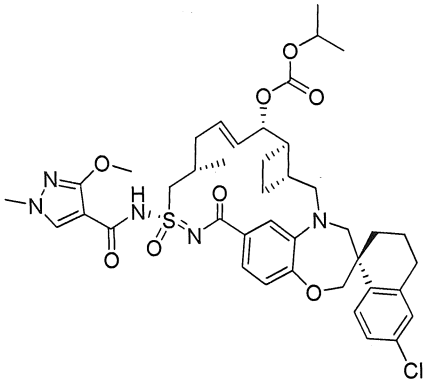
(m, 6H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{43}H_{58}ClN_5O_7S$: 824,37; được tìm thấy: 823,89.

Ví dụ 383



Ví dụ 383 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng ví dụ 109 và metyl 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-8-carboxylat. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 1H), 6,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,02 – 5,89 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 5H), 3,88 – 3,53 (m, 8H), 3,28 – 3,23 (m, 4H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,55 – 2,40 (m, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 4H), 2,01 – 1,66 (m, 7H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,20 – 1,14 (m, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{42}H_{50}ClN_5O_7S$: 804,31; được tìm thấy: 803,76.

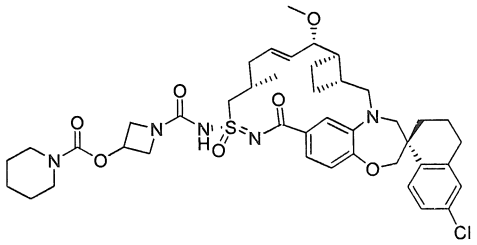
Ví dụ 384



Dung dịch đã khuấy của ví dụ 223 (10 mg, 0,014 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung isopropyl cacbonocloridat (16,97 mg, 0,138 mmol) ở 0°C và được khuấy trong 30 phút và sau đó đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 384. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz,

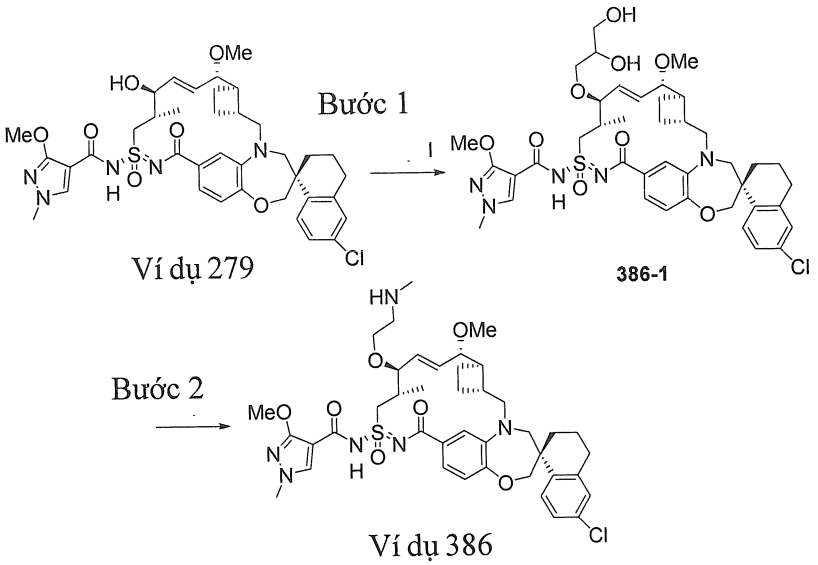
1H), 6,04 (dt, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,21 – 3,96 (m, 5H), 3,82 (s, 6H), 3,32 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 2,86 – 2,24 (m, 9H), 2,20 – 1,58 (m, 8H), 1,42 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,30 (dd, J = 7,3, 6,2 Hz, 6H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{50}ClN_5O_8S$: 808,31; được tìm thấy: 808,60.

Ví dụ 385



Ví dụ 385 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit *trans*-azetidin-3-yl piperidin-1-carboxylat bis-trifloaxetic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,95 (dt, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,2, 9,1 Hz, 1H), 5,14 - 5,02 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 3H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,35 (m, 4H), 3,27 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,85 - 2,65 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,49 (m, 8H), 1,44 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{55}ClN_5O_7S$: 808,34; được tìm thấy: 807,90.

Ví dụ 386

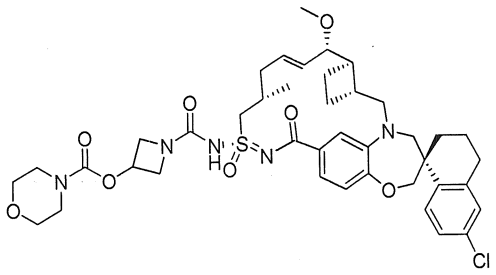


Bước 1: Dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong tetrahydrofuran, 199 µL, 199 µmol) được bổ sung trong 1 phút qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của ví dụ 279 (30 mg, 40 µmol) và alyl bromua (20,7 µL, 239 µmol) trong tetrahydrofuran (2,0 mL) ở −40°C. Sau 2 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 40 phút, dung dịch axit xitric (100 mg) trong nước (10 mL) được bổ sung. Etyl axetat (35 mL) được bổ sung, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (10 mL) và hỗn hợp của nước và nước muối (tỉ lệ thể tích v:v 1:1, 20 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong rượu tert-butyl (1,0 mL), nước (0,5 mL), và tetrahydrofuran (0,3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng, và 4-metylmorpholin-*N*-oxit (9,9 mg, 85 µmol) và dung dịch osmi tetroxit (2,5% wt. trong rượu tert-butyl, 50 µL, 4 µmol) được bổ sung lần lượt. Sau 90 phút, natri sulfit (83,2 mg, 808 µmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy mạnh. Sau 10 phút, hỗn hợp thu được được lọc qua celit, và bánh lọc được chiết bằng etyl axetat (25 mL) và diclometan (10 mL). Dịch lọc kết hợp được rửa lần lượt bằng hỗn hợp của axit xitric (100 mg) trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL) và hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 10 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc qua celit, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 386-1.

Bước 2: Natri periodat (23,3 mg, 109 µmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy kĩ của 386-1 (12 mg, 15 µmol), tetrahydrofuran (1,0 mL), và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 45 phút, etyl axetat (30 mL) và dung dịch axit xitric (100 mg) trong nước (10 mL) được bổ sung lần lượt. Lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước và nước muối (1:1 v:v, 2 × 15 mL), được làm khô qua magie sulfat khan, được lọc, và được cô

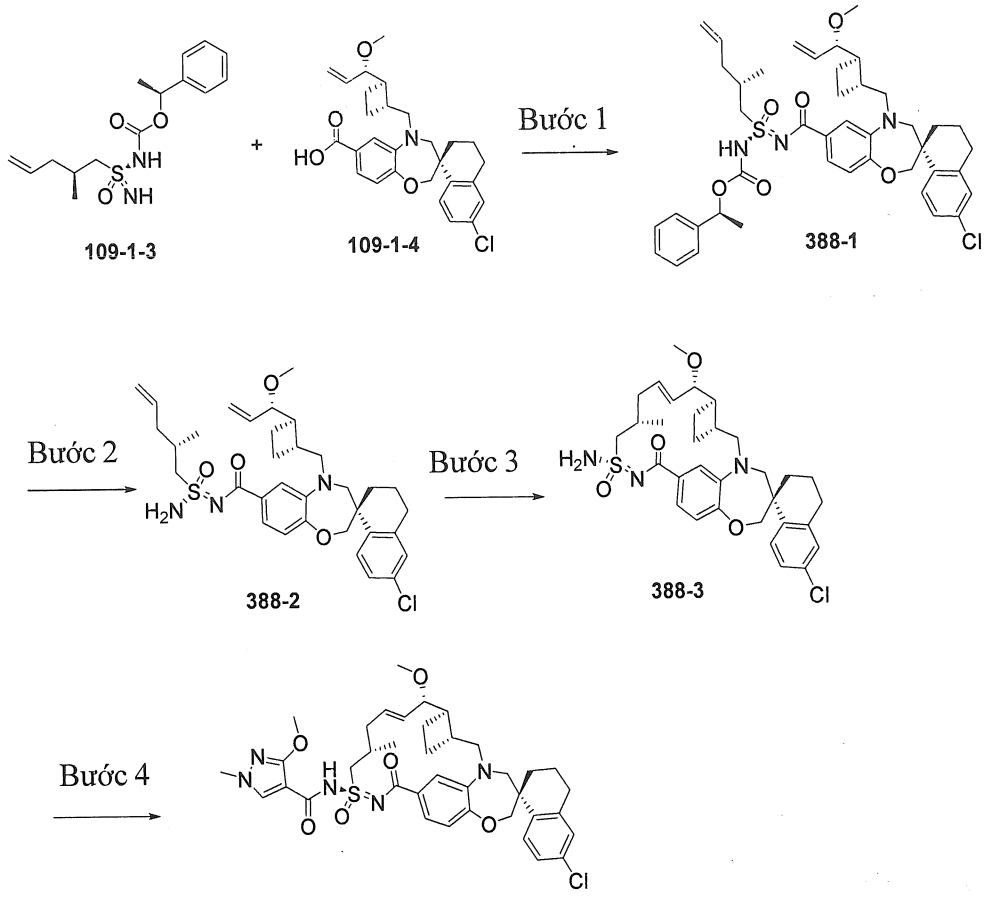
đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong toluen (3,0 mL), sarcosin được nghiền mịn (25,9 mg, 290 µmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy kĩ và được gia nhiệt đến 120°C. Sau 45 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 386. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,00 (m, 5H), 4,07 (s, 3H), 3,95 - 3,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 10,2, 6,0, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,93 - 1,59 (m, 13H), 2,77 (s, 3H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 809,3.

Ví dụ 387



Ví dụ 387 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 75 sử dụng axit *trans*-azetidin-3-yl morpholin-4-carboxylat bis-trifloaxetic và ví dụ 109. 1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dt, J = 5,0, 2,1 Hz, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,95 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,3, 9,1 Hz, 1H), 5,12 (tt, J = 6,9, 4,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 25,5, 6,3 Hz, 4H), 3,83 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 6H), 3,48 (d, J = 24,7 Hz, 4H), 3,27 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 15,3, 10,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,67 (m, 2H), 2,55 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,65 (m, 5H), 1,42 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{41}H_{53}ClN_5O_8S$: 810,32; được tìm thấy: 809,82.

Ví dụ 388



Ví dụ 388

Bước 1: Tổng hợp hợp chất trung gian 388-1: Hỗn hợp của 109-1-3 (155,0 mg, 0,498 mmol) và 109-1-4 (200 mg, 0,415 mmol) trong DCM (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng được xử lý bằng EDCI.HCl (159 mg, 0,830 mmol) sau đó DMAP (101mg, 0,83 mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong EtOAc (100,0 mL), được rửa bằng NH_4Cl bão hòa, $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc để tạo ra 388-1. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{43}H_{52}ClN_3O_6S$: 774,33; được tìm thấy: 774,02.

Bước 2: Tổng hợp 388-2: 388-1 được xử lý bằng hỗn hợp của TFA (2,0 mL) và DCM (4,0 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc, trung hòa với $NaHCO_3$ bão hòa đến độ pH~7, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc để tạo ra 388-2 thô, được tinh chế bằng combiflash (12g silica gel, EtOAc/Hexan 0-50%). Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc, và xử lý bằng MeOH để tạo ra 388-2. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,78 (ddt, J = 16,1, 10,8, 6,9 Hz, 1H), 5,57

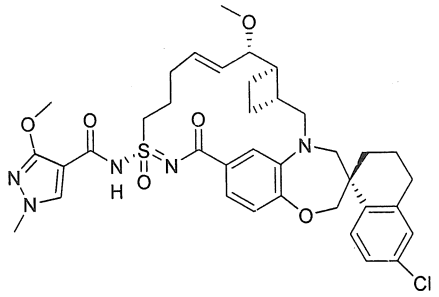
(ddd, J = 17,1, 10,5, 7,9 Hz, 1H), 5,21 – 5,02 (m, 4H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 14,3, 4,4 Hz, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 3H), 3,37 – 3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,53 (pd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 1,92 (m, 3H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,47 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Bước 3: Tổng hợp 388-3: Dung dịch 388-2 (173 mg, 0,277 mmol) trong DCE (35,0 mL) được khử khí bằng nitơ. Xúc tác Hoveryda=Grubbs II (26,0 mg, 0,0415 mmol) được bổ sung, hỗn hợp thu được được phun bằng nitơ trong nhiều hơn 3 phút, và sau đó được đậy nắp và gia nhiệt đến 80°C qua đêm trong bình khí nitơ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được trộn với silica gel, được cô đặc đến khô, và được tinh chế bằng combiflash (12 g silica gel, EtOAc/Hexan 0-60%, chất tải khô). Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc để tạo ra 388-3. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,02 (dt, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 14,1, 6,8 Hz, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 2H), 3,85 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,58 – 2,37 (m, 3H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 4H), 1,84 – 1,70 (m, 3H), 1,50 – 1,39 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz,3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{32}H_{40}ClN_3O_4S$:598,24; được tìm thấy: 598,03.

Bước 4: Hỗn hợp của 388-3 (70,0 mg, 0,117 mmol) và axit 3-metoxy-1-metyl-pyrazol-4-carboxylic (36,5 mg, 0,234 mmol) trong DCM (2,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung EDCI.HCl (44,7 mg, 0,234 mmol) tiếp theo là DMAP (28,6 mg, 0,234 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng sau đó được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (3,6 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson. Các đoạn mong muốn được kết hợp và được cô đặc, đông khô, được nghiền nhỏ với axetonitril, và được lọc để tạo ra ví dụ 388. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 – 6,04 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 15,5, 8,1 Hz, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 6H), 3,83 – 3,74 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,17 – 3,13 (m, 1H), 2,91 – 2,76 (m, 2H), 2,66 – 2,40 (m, 5H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 3H), 1,84 – 1,73 (m, 3H), 1,53 – 1,41 (m, 1H),

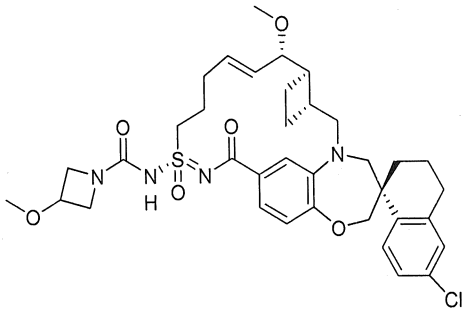
1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{38}H_{46}ClN_5O_6S$: 736,29; được tìm thấy: 735,97.

Ví dụ 389



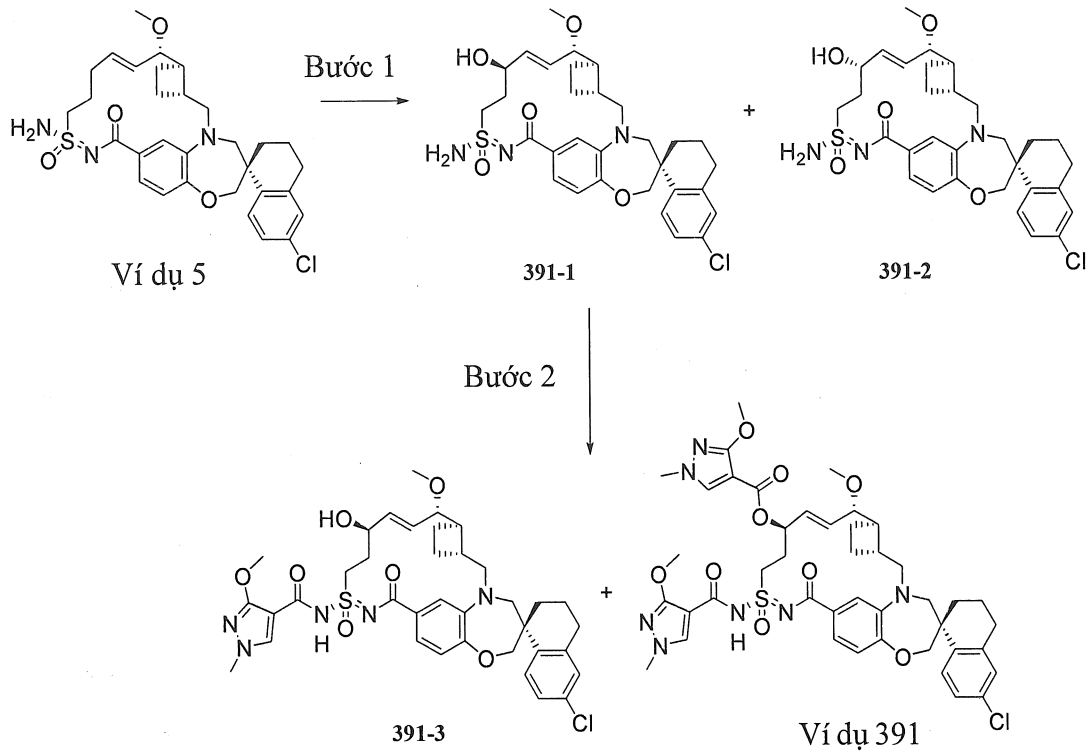
Ví dụ 389 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic và sử dụng ví dụ 5 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 15,7, 5,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,89 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,01 - 1,55 (m, 16H), 1,54 - 1,41 (m, 1H). LCMS: 722,1.

Ví dụ 390



Ví dụ 390 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 244 sử dụng ví dụ 5 thay vì 240-1. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,98 - 5,87 (m, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 3H), 4,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,22 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 15,2, 10,8 Hz, 1H), 2,95 - 1,55 (m, 16H), 1,52 - 1,41 (m, 1H). LCMS: 697,1.

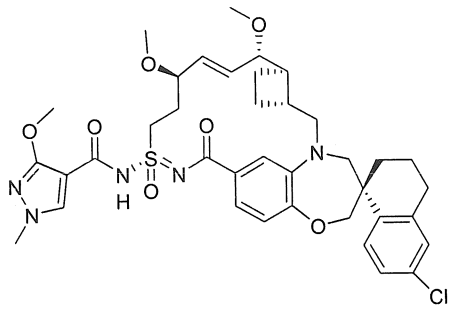
Ví dụ 391



Bước 1: Selen dioxit (261 mg, 2,36 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy kĩ của ví dụ 5 (393 mg, 673 µmol) trong 1,4-dioxan (6,7 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80°C. Sau 10 phút, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100°C. Sau 60 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua celit. Bánh lọc được chiết bằng diclometan (10 mL), và dịch lọc kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra 391-1 và 391-2.

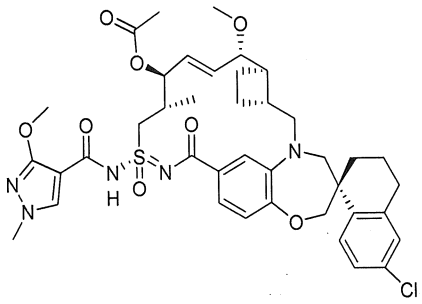
Bước 2: Ví dụ 391 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic và sử dụng 391-1 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,17 - 6,01 (m, 2H), 5,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,70 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,48 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,0, 10,9 Hz, 1H), 2,93 - 1,54 (m, 14H), 1,54 - 1,43 (m, 1H). LCMS: 898,0 (M+Na)+.

Ví dụ 392



Dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong tetrahydrofuran, 27 µL, 27 µmol) được bổ sung trong 1 phút qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của hợp chất trung gian 391-3 (4,0 mg, 5,4 µmol) và iodometan (3,4 µL, 54 µmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL) ở −40°C. Sau 2 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 7 phút, axit trifloaxetic (50 µL) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 392. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,11 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 15,7, 7,2 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 15,7, 8,0 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,43 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 14,8, 10,9 Hz, 1H), 2,96 - 1,63 (m, 14H), 1,56 - 1,46 (m, 1H). LCMS: 752,2.

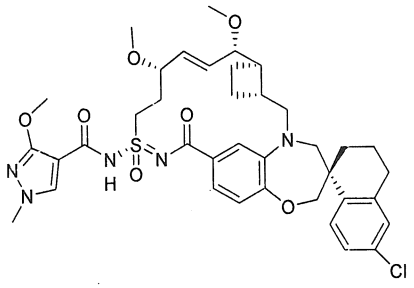
Ví dụ 393



Axetic anhydrit (5,0 µL, 53 µmol) được bổ sung qua xylanh vào hỗn hợp đã khuấy của ví dụ 279 (4 mg, 5 µmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (7,8 mg, 64 µmol) trong diclometan (0,6 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 45°C. Sau 30 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 393. 1H NMR (400 MHz,

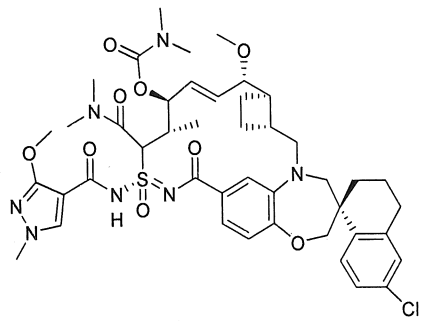
axeton-d6) δ 8,14 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 15,7, 7,4 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 15,2, 6,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,18 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,96 - 1,18 (m, 17H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 794,1.

Ví dụ 394

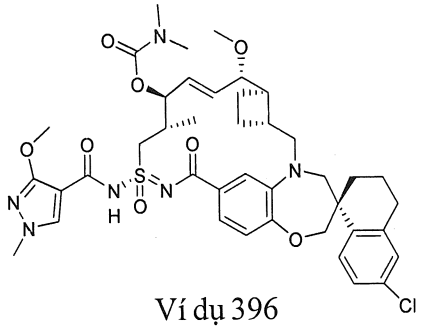


Ví dụ 394 được tổng hợp theo cách tương tự như ví dụ 106 sử dụng axit 3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic thay vì axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy) axetic và sử dụng 391-2 thay vì 106-4. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,3, 7,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 15,9, 5,0 Hz, 1H), 4,31 - 3,68 (m, 6H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,85 - 1,54 (m, 14H), 1,53 - 1,39 (m, 1H). LCMS: 752,1.

Ví dụ 395 và ví dụ 396



Ví dụ 395

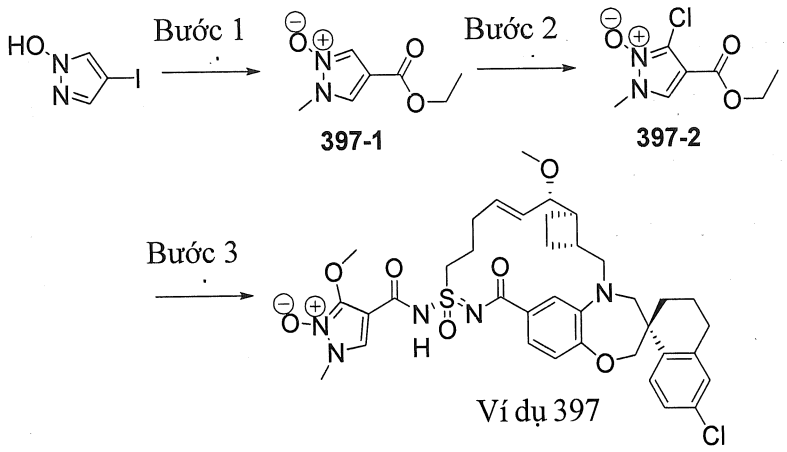


Ví dụ 396

Điều chế ví dụ 395 và ví dụ 396: Dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong tetrahydrofuran, 66,5 µL, 66,5 µmol) được bổ sung trong 1 phút qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của ví dụ 279 (5,0 mg, 6,6 µmol) trong tetrahydrofuran (0,6 mL) ở

–40°C. Sau 1 phút, *N*,*N*-dimetylcarbamyl clorua (12,2 µL, 133 µmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 2 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 40 phút, axit axetic (50 µL) và metanol (100 µL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 395. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,43 - 7,66 (m, 2H), 7,48 - 7,05 (m, 4H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 6,13 - 5,42 (m, 2H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,34 - 3,10 (m, 17H), 3,10 - 1,18 (m, 28H). LCMS: 894,6. Rửa giải tiếp theo đã tạo raví dụ 396 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 8,20 - 6,65 (m, 7H), 6,34 - 5,38 (m, 3H), 4,51 - 3,22 (m, 17H), 3,22 - 1,12 (m, 20H), 1,05 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS: 823,0.

Ví dụ 397



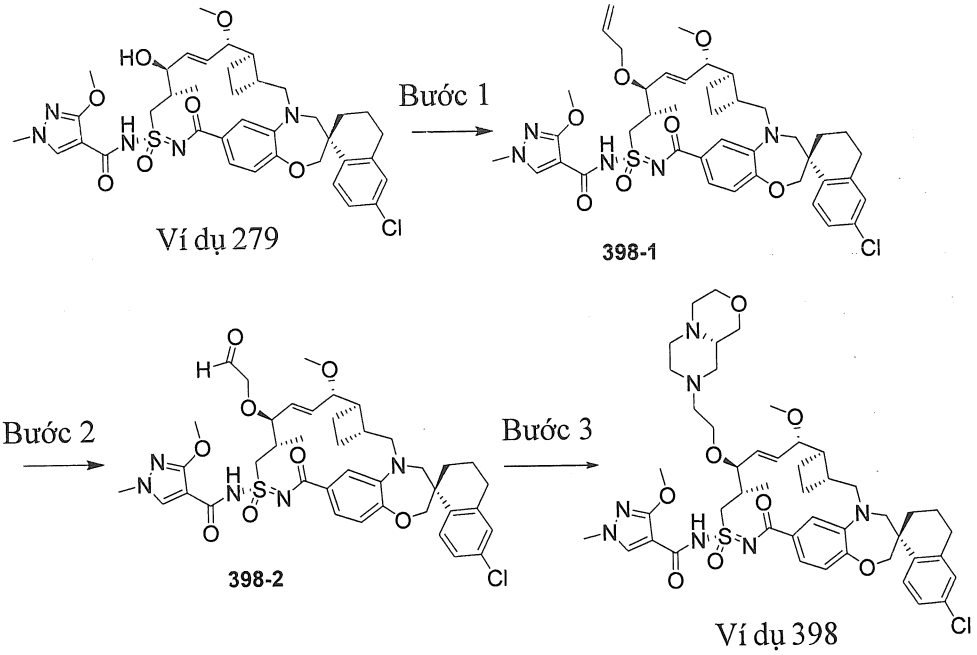
Bước 1: Dimetyl sulfat (8,54 mL, 90,2 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 4-iot-1H-pyrazol-1-ol (3,79 g, 18,0 mmol) trong clorofom (20 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 16 h, hỗn hợp thu được được đổ vào dietyl ete (150 mL), và hỗn hợp không đồng nhất thu được được khuấy mạnh. Chất nổi bề mặt được gạn ra và gel còn lại được hòa tan trong etanol (19 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng. Trietylamin (8,33 mL, 59,8 mmol) và [1,1′-bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi(II) (375 mg, 512 µmol) được bổ sung lần lượt. Hỗn hợp thu được được đặt trong môi trường của cacbon monoxit (1 atm) và được gia nhiệt đến 90°C. Sau 28 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua celit. Bánh lọc được chiết bằng hỗn hợp của metanol (25 mL) và diclometan (50 mL). Kali phosphat (14,5 g, 68,3 mmol) được bổ sung vào dịch lọc kết hợp, và hỗn hợp không đồng nhất thu được được khuấy mạnh. Sau 15 phút, hỗn hợp thu được được lọc qua celit và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp của diclometan (50 mL) và toluen (25 mL), nhôm

oxit bazơ (30 g) được bổ sung, và huyền phù thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (metanol từ 0 đến 6% trong diclometan) để tạo ra 397-1.

Bước 2: Dung dịch phức 2,2,6,6-tetrametylpiperidinylmagie clorua liti clorua (1,0 M trong tetrahydrofuran/toluen, 3,85 mL, 3,85 mmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 397-1 (131 mg, 770 µmol) trong tetrahydrofuran (40 mL) ở −40°C. Sau 3 h, dung dịch hexacloetan (1,28 g, 5,39 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung qua ống thông. Sau 3 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 4,5 h, silica gel (12 g) được bổ sung, và huyền phù thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0 đến 5% metanol trong diclometan) để tạo ra 397-2 không tinh khiết. Nguyên liệu không tinh khiết được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra 397-2.

Bước 3: Dung dịch natri metoxit (25% wt. trong metanol, 121 µL, 528 µmol) được bổ sung qua xylanh vào dung dịch đã khuấy của 397-2 (21,6 mg, 106 µmol) trong metanol (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. Sau 22 phút, dung dịch natri hydroxit có nước (2,0 M, 158 µL, 317 µmol) được bổ sung qua xylanh. Sau 15 phút, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng, và dung dịch hydro clorua (4,0 M trong 1,4-dioxan, 211 µL, 844 µmol) được bổ sung qua xylanh. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan (1,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng. 106-4 (10,0 mg, 16,7 µmol), 4-(dimetylamino)pyridin (20,4 mg, 167 µmol), và 3-(((etylimino)metylen)amino)-N,N-dimetylpropan-1-amin hydroclorua (12,8 mg, 66,9 µmol) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 45°C. Sau 1 h, hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril/nước) để tạo ra ví dụ 397. 1H NMR (400 MHz, axeton-d6) δ 7,96 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 6,87 (m, 5H), 6,15 - 6,00 (m, 1H), 5,69 - 5,50 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,25 - 3,24 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 1,19 (m, 16H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS: 752,2.

Ví dụ 398



Bước 1: Tổng hợp 398-1: Dung dịch ví dụ 279 (20,0 mg, 0,0266 mmol) trong DMF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung alyl bromua (19,3 mg, 0,16 mmol) tiếp theo là NaH 60% phân tán trong dầu khoáng (6,38 mg, 0,16 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 90 phút. LCMS thể hiện khoảng ~50% chuyển hóa. Alyl bromua bổ sung (19,3 mg, 0,16 mmol) và NaH 60% phân tán trong dầu khoáng (6,38 mg, 0,16 mmol) được bổ sung, được gia nhiệt ở 50°C thêm 90 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để tạo ra 398-1. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{41}H_{50}ClN_5O_7S$: 792,31; được tìm thấy: 792,03.

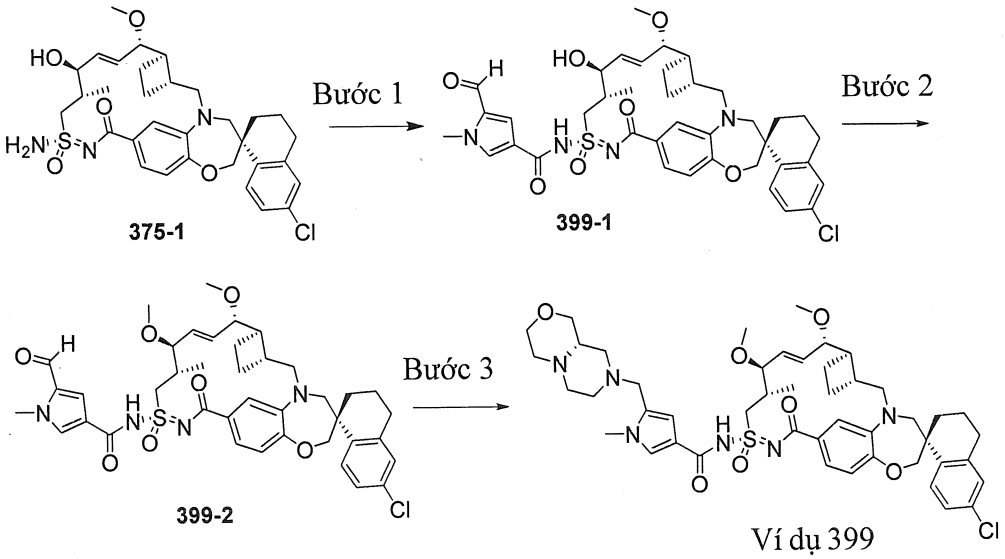
Bước 2: Tổng hợp 398-2: 398-1 (21,0 mg, 0,0265 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của tBuOH (1,0 mL), THF (0,3 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng. NaIO4 (42,5 mg, 0,199 mmol) được bổ sung tiếp theo là OsO4 2,5% trong tBuOH (33,2 uL, 0,0027 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Phản ứng được dập tắt bằng natri thiosulfat 1 N, được khuấy kỹ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để tạo ra 398-2. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{40}H_{48}ClN_5O_8S$: 794,29; được tìm thấy: 793,96.

Bước 3: Tổng hợp ví dụ 398: Hỗn hợp của 398-2 và (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin;dihydroclorua (11,4 mg, 0,053 mmol) trong DCE (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung DIEA (6,83 mg, 0,053 mmol). Hỗn hợp thu

được được khuấy trong 5 phút, STAB (11,2 mg, 0,053 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy qua đêm. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL) và nước (0,6 mL), được lọc và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo (ACN/H2O 40-90% với TFA 0,1%). Các đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô để tạo ra ví dụ 398. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 15,4, 8,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,0, 5,1 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 7H), 3,94 – 3,78 (m, 9H), 3,75 – 3,59 (m, 4H), 3,46 – 3,36 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,23 – 3,09 (m, 3H), 2,90 – 2,76 (m, 4H), 2,70 – 2,47 (m, 5H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 3H), 1,83 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,53 – 1,41 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{47}H_{62}ClN_7O_8S$: 920,41; được tìm thấy: 920,45.

Ví dụ 399

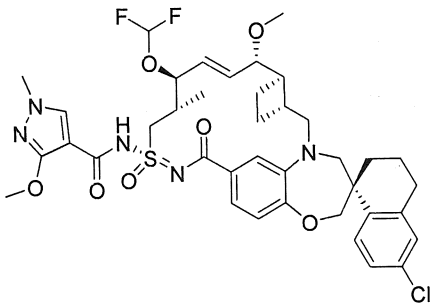
Bước 1: Tổng hợp 399-1: Hợp chất trung gian 399-1 (22,0 mg, 0,0358 mmol) và axit 5-formyl-1-metyl-pyrrol-3-carboxylic (11,0 mg, 0,0716 mmol) được hòa tan trong DCM (2,0 mL) ở nhiệt độ phòng, EDCI.HCl (13,7 mg, 0,0716 mmol) được bổ sung tiếp theo là DMAP (8,75 mg, 0,0716 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong EtOAc, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng NH_4Cl bão hòa, $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để tạo ra 399-1. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{39}H_{45}ClN_4O_7S$: 749,27; được tìm thấy: 748,96.



Bước 2: Tổng hợp 399-2: 399-1 được hòa tan trong DMF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng; MeI (21,4 mg, 0,151 mmol) được bổ sung tiếp theo là NaH 60% phân tán trong dầu khoáng (6,02 mg, 0,151 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 30 phút, và phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng DMF (0,5 mL), được lọc, và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo. Các đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô để tạo ra 399-2. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{40}H_{47}ClN_4O_7S$ 763,29; được tìm thấy: 762,98.

Bước 3: Hỗn hợp đã khuấy của 399-2 (28 mg, 0,037 mmol) và (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin; dihydroclorua (11,8 mg, 0,055 mmol) trong DCE (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung DIEA (16,6 mg, 0,128 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 5 phút trước khi STAB (11,7 mg, 0,055 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp mới tạo ra sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, và sau đó được cô đặc, được hòa tan lại trong DMF (1,2 mL), được lọc, và được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị pha đảo. Các đoạn mong muốn được kết hợp và đông khô để tạo ra ví dụ 399. LCMS-ESI+ (m/z): được tính toán H+ cho $C_{47}H_{61}ClN_6O_7S$: 889,40; được tìm thấy: 889,19. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 2H), 6,91 – 6,78 (m, 3H), 6,21 – 6,11 (m, 1H), 5,68 (dd, J = 15,3, 8,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 14,7, 6,7 Hz, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 7H), 3,84 – 3,72 (m, 7H), 3,64 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 5H), 3,06 – 2,65 (m, 8H), 2,58 – 2,34 (m, 3H), 2,34 – 2,14 (m, 4H), 2,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,02 – 1,78 (m, 6H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

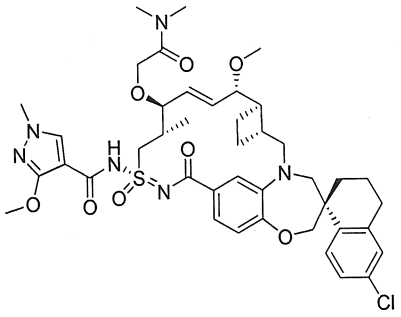
Ví dụ 400



Ví dụ 279 (10 mg, 0,014 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của diclormetan và H_2O tỉ lệ 1:1 (0,15 mL: 0,15 mL). Kali biflorua (15 mg) được bổ sung dưới dạng chất rắn. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 phút trước khi

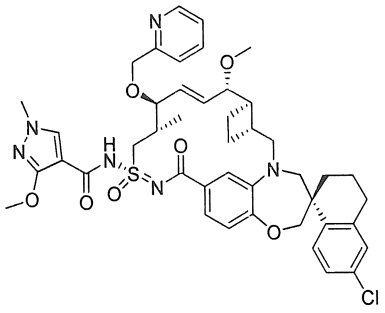
(bromdiflometyl)trimetylsilan được bổ sung (50 µL). Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 8 giờ trước khi nó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 60-100% với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 400. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,18 (dd, J = 15,5, 6,1 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 8H), 3,89 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,73 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{39}H_{45}ClF_2N_5O_7S$: 802,3; được tìm thấy: 802,5.

Ví dụ 401



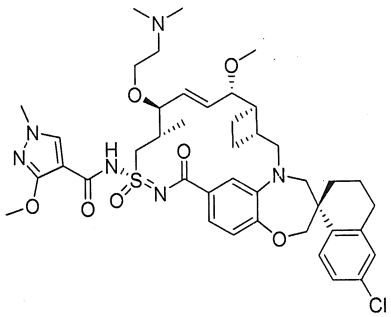
Ví dụ 401 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng 2-brom-*N,N*-dimetylaxetamit và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,11 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,19 – 4,00 (m, 9H), 3,92 – 3,84 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,11 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{53}ClN_6O_8S$: 837,3; được tìm thấy: 837,9.

Ví dụ 402



Ví dụ 402 được tổng hợp theo cách giống như ví dụ 283 sử dụng 2-(clometyl)pyridin và ví dụ 279. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 15,5, 8,3 Hz, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 1H), 4,32 – 4,10 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,92 – 3,84 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 – 3,68 (m, 2H), 3,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,21 – 3,01 (m, 2H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,66-2,34 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,47 (s, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{44}H_{51}ClN_6O_7S$: 843,3; được tìm thấy: 843,2.

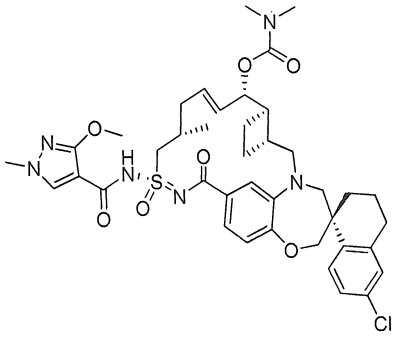
Ví dụ 403



Ví dụ 279 (10 mg, 0,014 mmol) được hòa tan trong DMF (0,15 mL). Natri hydroxit (dư, 1 viên) được bổ sung dưới dạng chất rắn. Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 8 giờ trước khi nó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC chuẩn bị pha đảo Gilson (ACN/H_2O 40-90% với TFA 0,1%) để tạo ra ví dụ 403. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 14,9, 4,3 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 8H), 3,86 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,33 – 3,28 (m, 2H), 3,20 –

3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 6H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,62 – 2,46 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,12 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,46 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{42}H_{55}ClN_6O_7S$: 823,4; được tìm thấy: 823,4.

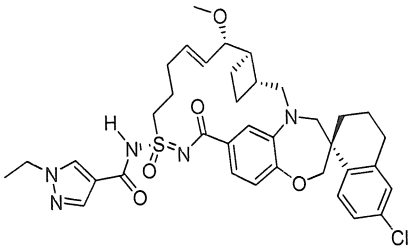
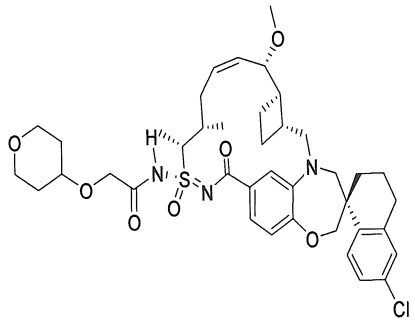
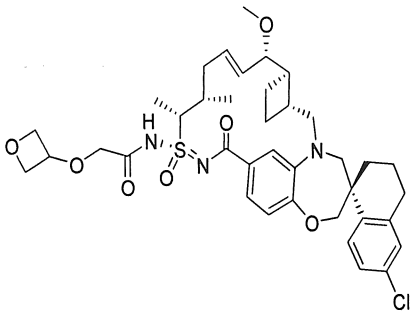
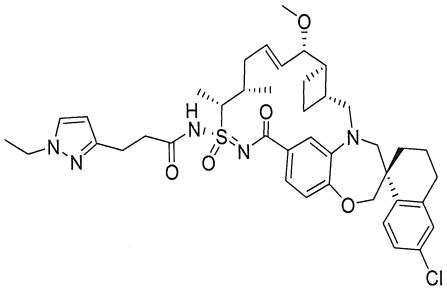
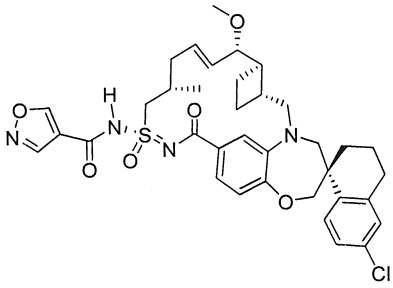
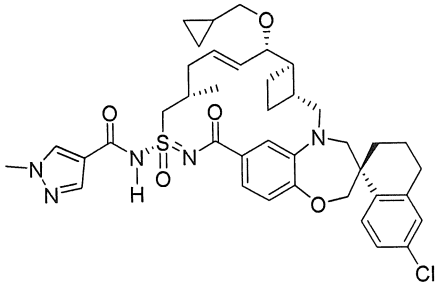
Ví dụ 404

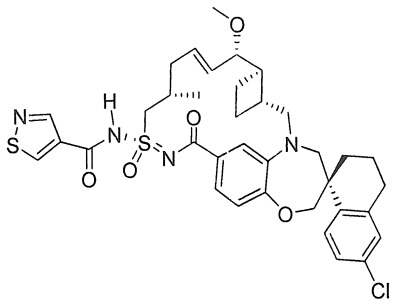
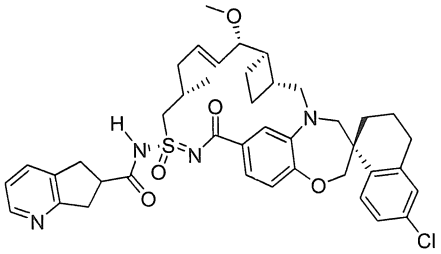
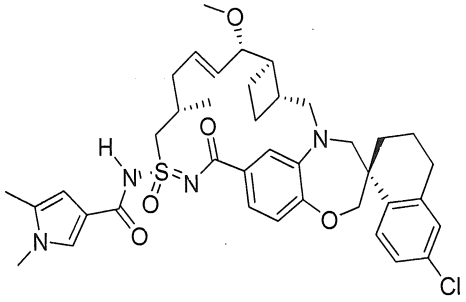
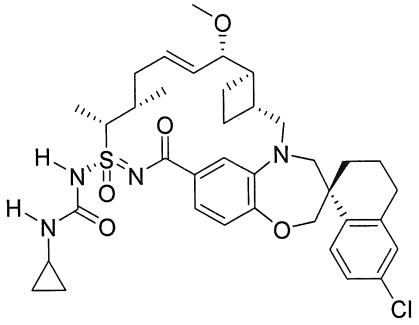
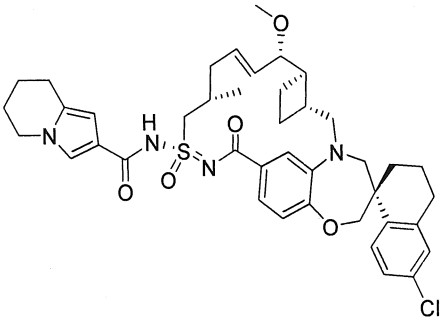


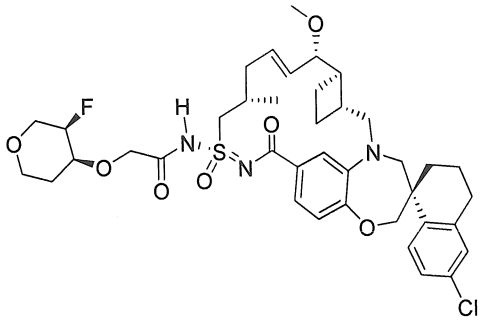
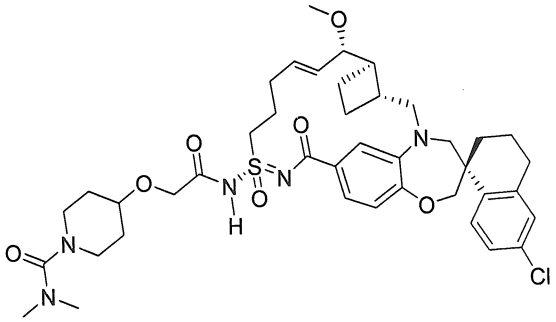
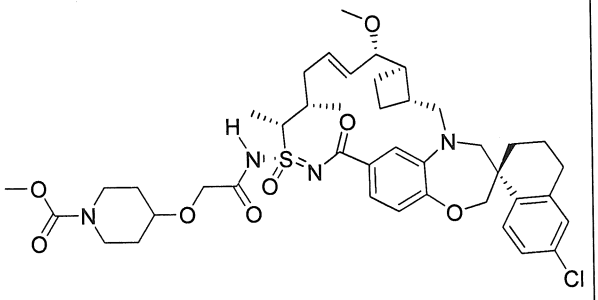
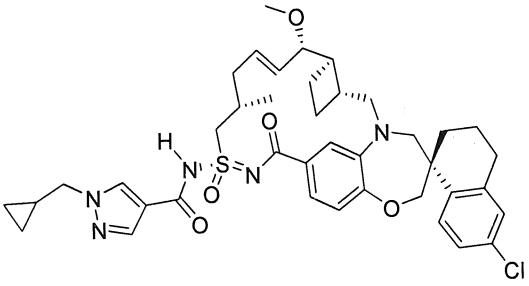
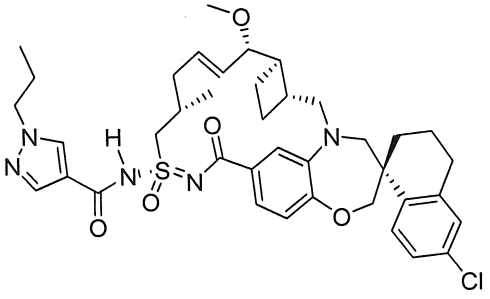
Dung dịch đã khuấy của ví dụ 223 (10 mg, 0,014 mmol) trong dimetylcarbamic clorua (2 mL) được bổ sung DMAP (16 mg, 0,138 mmol) và khuấy ở 80°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi, và hỗn hợp phản ứng được tinh chế trên sắc ký pha đảo TFA 0,1% axetonitril 70-95% để tạo ra ví dụ 404 ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,89 (dt, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 15,7, 5,4 Hz, 1H), 5,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 2,93 – 2,63 (m, 7H), 2,61 – 2,47 (m, 2H), 2,43 – 1,55 (m, 11H), 1,41 (dd, J = 23,1, 10,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán cho $C_{40}H_{49}ClN_6O_7S$: 793,31; được tìm thấy: 792,58.

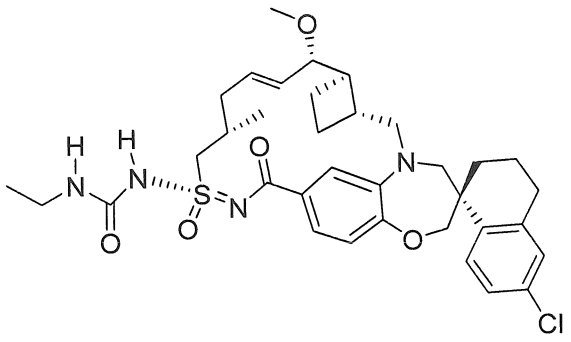
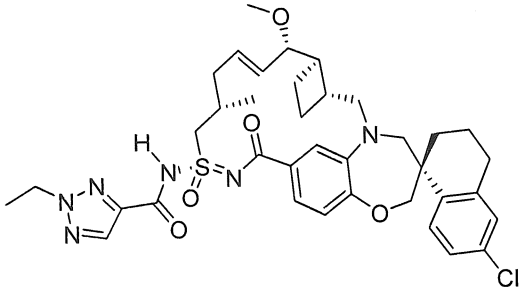
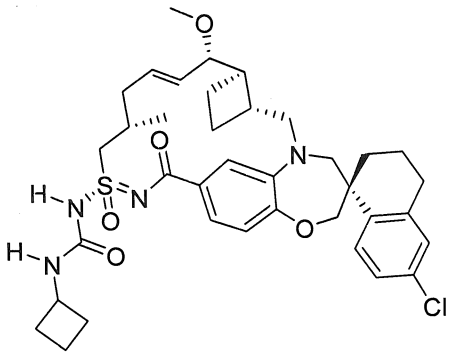
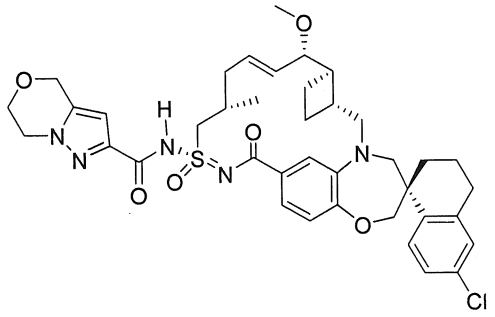
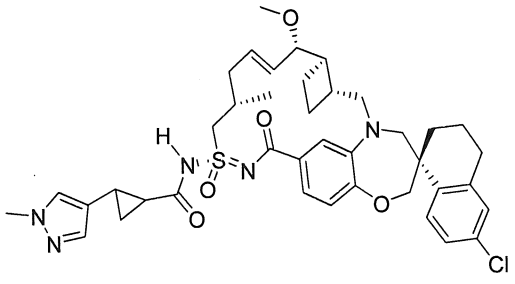
Ví dụ 405-464 được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

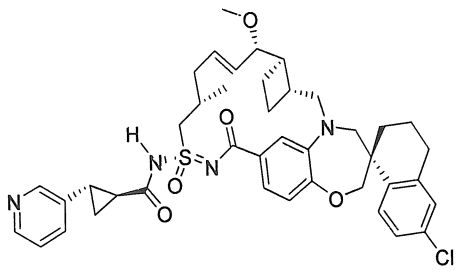
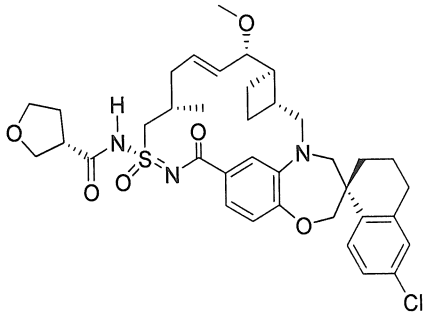
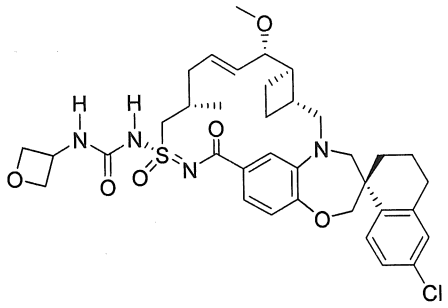
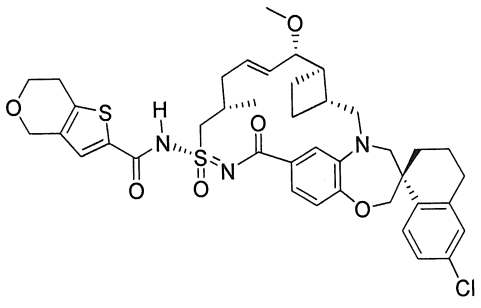
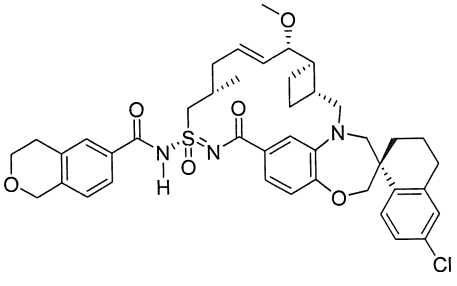
Ví dụ	Cấu trúc	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính toán	LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tìm thấy

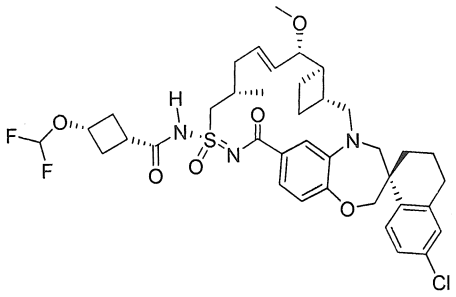
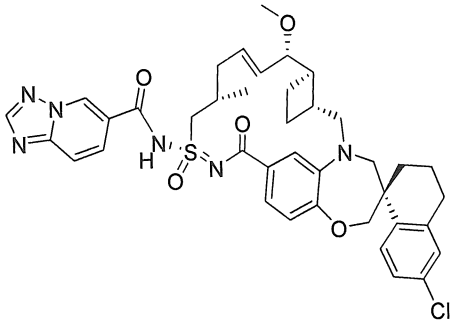
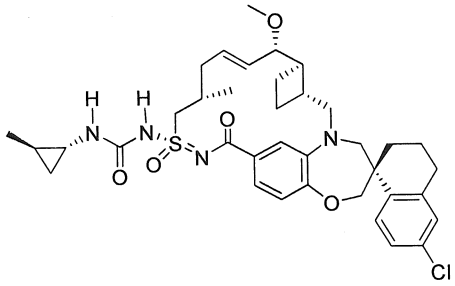
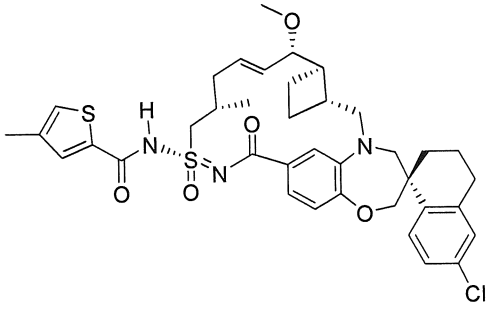
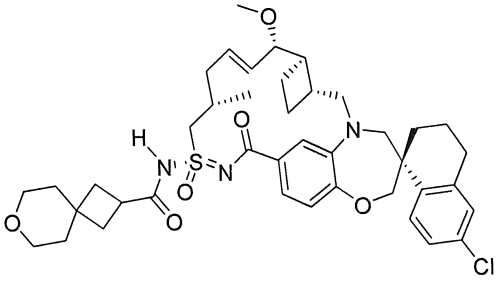
405		706,28	706,19
406		754,3	754,3
407		726,3	726,1
408		762,3	762,1
409		693,24	692,92
410		746,3	746,1

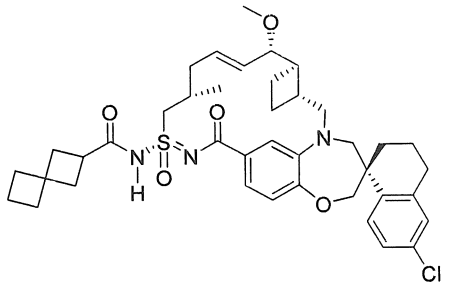
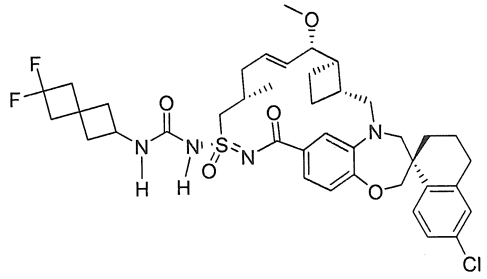
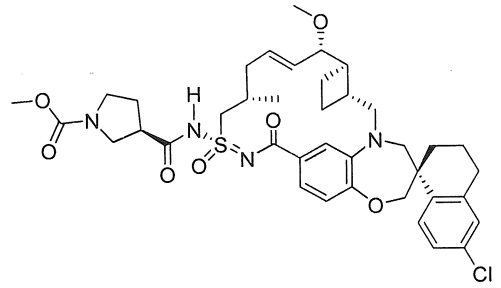
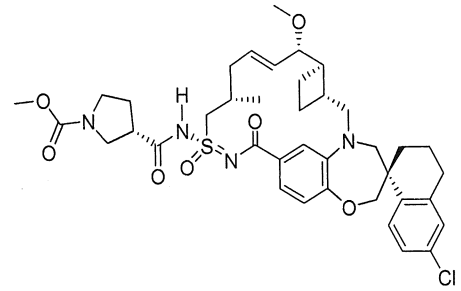
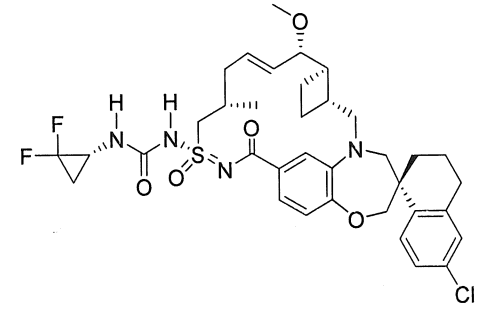
411		709,22	708,96
412		743,3	743,15
413		719,3	719
414		695,3	694,7
415		745,31	745,31

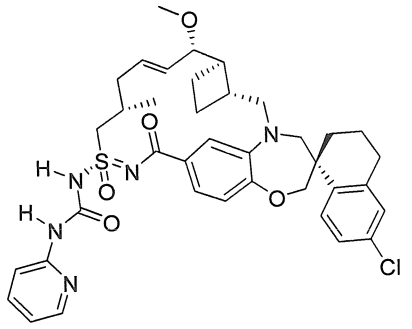
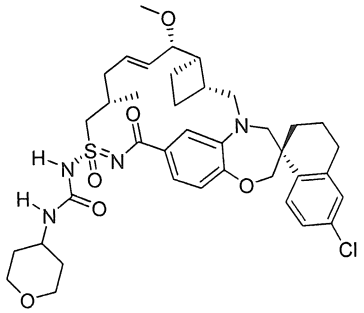
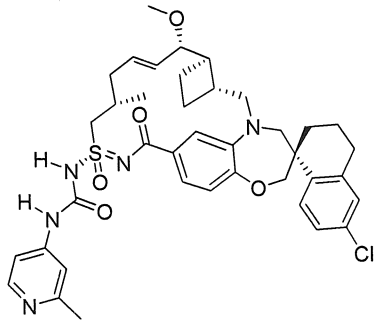
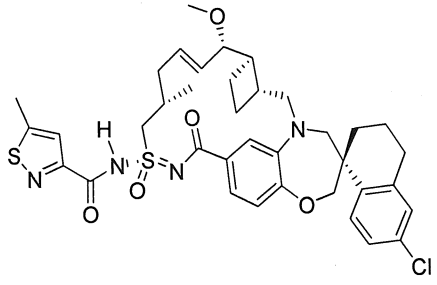
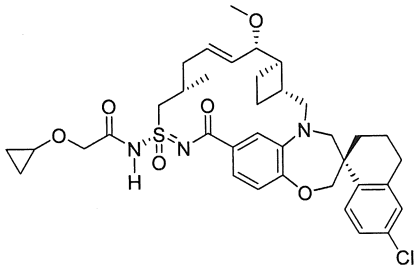
416		758,34	758,82
417		796,34	796,2
418		811,34	811,05
419		746,3	746,1
420		733,31	734,33

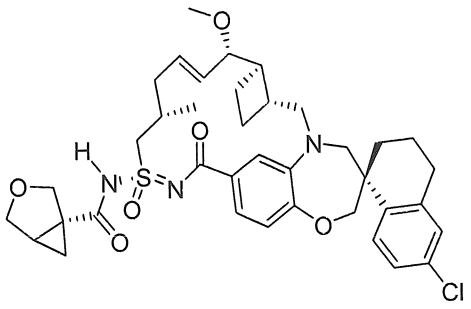
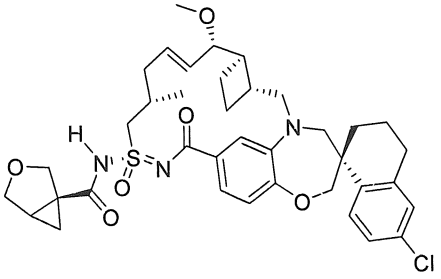
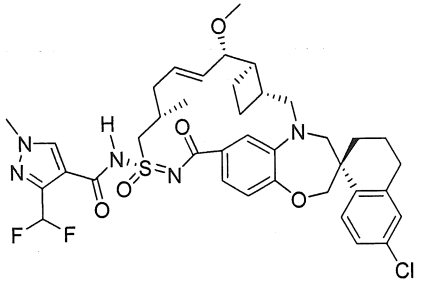
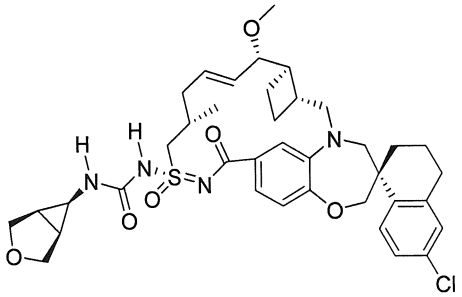
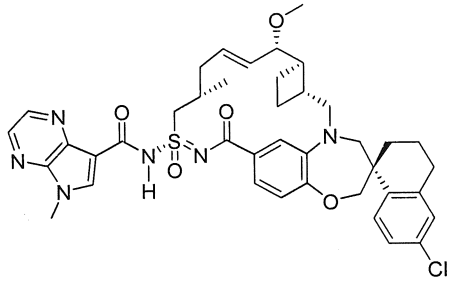
421		669,28	668,76
422		721,3	720,98
423		695,3	694,78
424		748,293	747,68
425		746,31	746,03

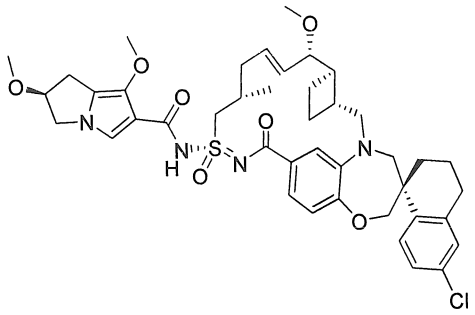
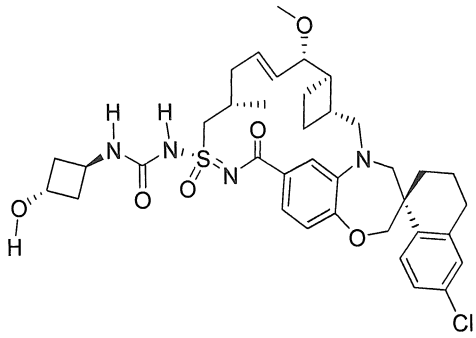
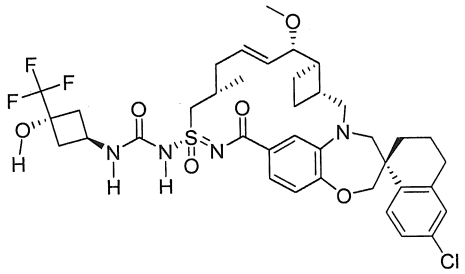
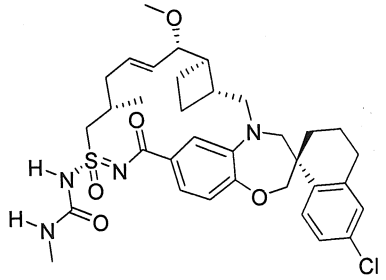
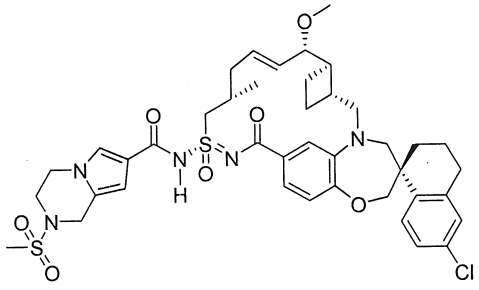
426		743,3	743,11
427		696,286 9	695,95
428		697,282 1	696,92
429		764,25	763,93
430		758,3	758,2

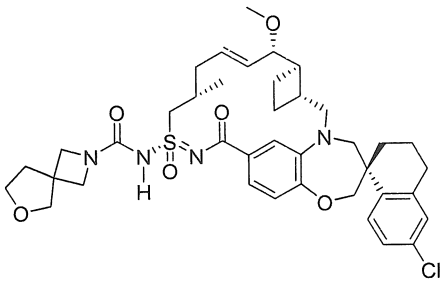
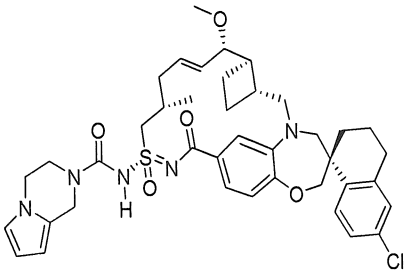
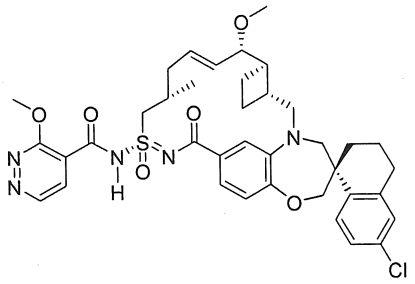
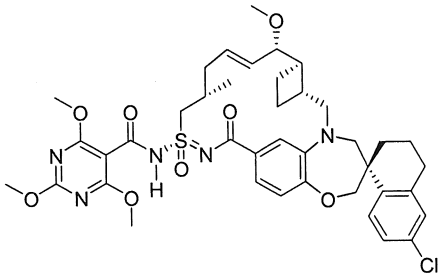
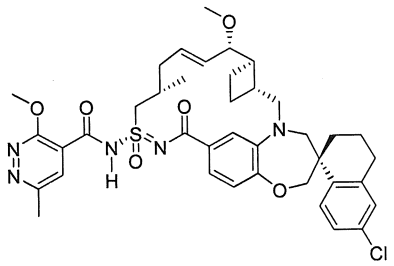
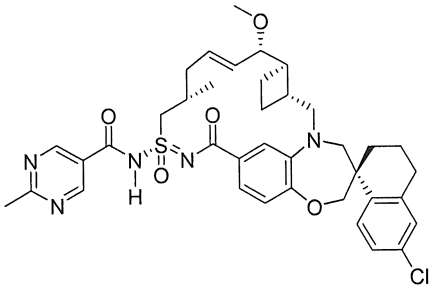
431		746,28	745,97
432		743,29	743,24
433		695,3	695,2
434		722,24	721,86
435		750,33	750,14

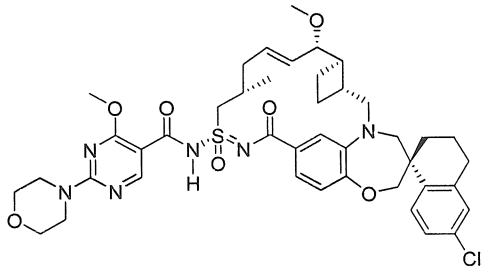
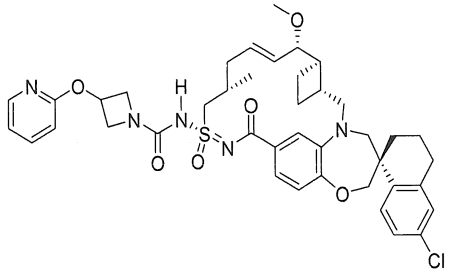
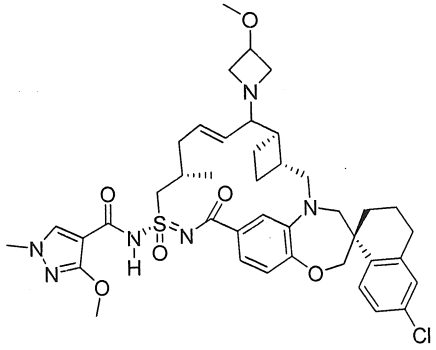
436		720,3	720,4
437		771,31	770,75
438		753,308 3	753,02
439		753,308 3	753,07
440		717,268 4	716,71

441		718,28	718,01
442		725,31	724,69
443		732,29	732,21
444		722,24	723,209
445		696,3	695,9

446		708,28	708,23
447		708,28	708,23
448		756,3	756,9
449		723,3	723,6
450		757,293 3	757,1

451		791,32	791,2
452		711,3	710,66
453		779,28	778,68
454		655,26	655,79
455		846,273 2	846,1

456		737,31	736,79
457		746,31	745,82
458		734,277 4	734,1
459		794,298 5	794,1
460		748,293	748,2
461		718,282 4	718,1

462		1 819,330	819,1
463		7 774,308	774,61
464		791,33	791,28

Thử nghiệm MCL-1/Bim liên kết với AlphaLISA.

Ức chế tương tác MCL-1 và Bim được đo trong thử nghiệm AlphaLISA sau đây.

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	0,9	94	0,9	187	0,107	280	0,044	373	
2	1,5	95	1,1	188	0,069	281	0,154	374	0,058
3	4,1	96	0,4	189	0,033	282	0,086	375	0,046
4	0,7	97	0,6	190	0,055	283	0,029	376	0,031
5	60,2	98	0,3	191	0,103	284	0,061	377	0,106
6	27,3	99	0,2	192	0,054	285	0,131	378	1,152
7	1,2	100	0,2	193	0,046	286	0,037	379	0,834
8	0,7	101	1,4	194	0,030	287	0,029	380	4,539

9	6,6	102	0,3	195	0,036	288	0,144	381	0,769
10	3,6	103	1,0	196	0,040	289	0,053	382	1,400
11	6,5	104	0,1	197	0,041	290	0,030	383	0,659
12	1,7	105	0,1	198	0,043	291	0,039	384	0,340
13	1,8	106	0,1	199	0,117	292	0,020	385	0,128
14	0,3	107	0,1	200	0,064	293	0,058	386	0,048
15	7,4	108	0,1	201	0,042	294	0,129	387	0,102
16	4,2	109	10,643	202	0,082	295	0,040	388	1,065
17	11,3	110	2,634	203	0,073	296	0,053	389	0,075
18	0,3	111	0,093	204	0,048	297	0,033	390	0,061
19	1,1	112	0,047	205	0,075	298	0,016	391	0,702
20	0,5	113	0,046	206	0,047	299	0,039	392	0,070
21	0,8	114	0,043	207	0,162	300	0,026	393	0,062
22	0,1	115	0,068	208	0,136	301	0,040	394	1,718
23	0,8	116	0,08	209	0,202	302	0,091	395	5,267
24	0,2	117	0,113	210	0,071	303	0,045	396	
25	0,6	118	0,103	211	0,082	304	0,129	397	0,045
26	1,8	119	0,145	212	0,040	305	0,088	398	
27	1,6	120	0,167	213	0,076	306	0,057	399	0,070
28	0,2	121	0,163	214	0,185	307	0,120	400	0,058
29	0,6	122	0,161	215	0,203	308	0,031	401	0,044
30	0,6	123	0,071	216	0,196	309	0,029	402	0,098
31	3,1	124	0,066	217	0,065	310	0,074	403	0,059
32	1,4	125	0,074	218	0,345	311	0,024	404	0,092
33	2,9	126	0,099	219	0,099	312	0,039	405	0,113
34	2,0	127	0,085	220	0,122	313	0,064	406	0,103

35	0,2	128	0,068	221	0,046	314	0,054	407	0,113
36	8,1	129	0,077	222	0,044	315	0,127	408	0,054
37	1,4	130	0,18	223	0,039	316	0,056	409	0,147
38	0,2	131	0,046	224	0,195	317	0,034	410	0,194
39	0,1	132	0,038	225	0,043	318	0,066	411	0,178
40	0,1	133	0,051	226	0,095	319	0,038	412	0,072
41	0,1	134	0,072	227	0,076	320	0,035	413	0,478
42	0,1	135	0,213	228	0,069	321	0,037	414	0,217
43	1,6	136	0,183	229	0,030	322	0,057	415	0,526
44	0,1	137	0,491	230	0,027	323	0,158	416	0,047
45	0,1	138	0,112	231	0,051	324	0,058	417	0,092
46	0,1	139	0,116	232	0,052	325	0,100	418	0,197
47	0,1	140	0,043	233	0,016	326	0,076	419	0,186
48	3,7	141	0,086	234	0,053	327	0,051	420	0,237
49	0,1	142	0,097	235	0,035	328	0,049	421	0,081
50	1,4	143	0,173	236	0,055	329	0,087	422	0,035
51	0,1	144	0,05	237	0,044	330	0,030	423	0,056
52	0,9	145	0,037	238	0,033	331	0,075	424	0,037
53	0,2	146	0,062	239	0,042	332	0,071	425	0,078
54	0,2	147	0,051	240	0,018	333	0,039	426	0,091
55	0,2	148	0,043	241	0,087	334	0,041	427	0,104
56	0,6	149	0,109	242	0,074	335	0,235	428	0,069
57	0,2	150	0,071	243	0,059	336	0,100	429	0,129
58	0,2	151	0,036	244	0,032	337	0,050	430	0,170
59	0,1	152	0,057	245	0,066	338	0,090	431	0,121
60	0,2	153	0,086	246	0,096	339	0,070	432	0,070

61	0,1	154	0,05	247	0,042	340	0,031	433	0,133
62	0,4	155	0,060	248	0,042	341	0,032	434	0,446
63	1,4	156	0,111	249	0,140	342	0,029	435	0,114
64	5,2	157	0,234	250	0,029	343	0,019	436	0,886
65	1,8	158	0,135	251	0,037	344	0,049	437	0,301
66	2,7	159	0,087	252	0,043	345	0,037	438	0,187
67	1,2	160	0,031	253	0,037	346	0,031	439	0,138
68	46,9	161	0,025	254	0,126	347	0,084	440	0,051
69	4,0	162	0,180	255	0,096	348	0,041	441	0,223
70	0,2	163	0,263	256	0,162	349	0,026	442	0,134
71	0,7	164	0,141	257	0,083	350	0,055	443	0,187
72	0,1	165	0,035	258	0,117	351	0,035	444	0,101
73	0,3	166	0,067	259	0,098	352	0,046	445	0,091
74	7,3	167	0,141	260	0,061	353	0,103	446	0,149
75	0,3	168	0,222	261	0,053	354	0,039	447	0,132
76	10,5	169	0,048	262	0,056	355	0,062	448	0,117
77	5,3	170	0,060	263	0,073	356	0,081	449	0,131
78	0,8	171	0,033	264	0,263	357	0,113	450	0,234
79	0,4	172	0,022	265	0,046	358	0,114	451	0,520
80	0,3	173	0,087	266	0,085	359	0,038	452	0,045
81	0,5	174	0,153	267	0,030	360	0,052	453	0,092
82	1,1	175	0,140	268	0,058	361	0,055	454	0,098
83	0,1	176	0,138	269	0,081	362	0,024	455	0,147
84	0,1	177	0,129	270	0,041	363	0,042	456	0,099
85	0,6	178	0,141	271	0,100	364	0,064	457	0,085
86	1,8	179	0,102	272	0,018	365	0,040	458	0,079

87	3,2	180	0,092	273	0,077	366	0,086	459	0,085
88	1,5	181	0,146	274	0,043	367	0,063	460	0,089
89	0,5	182	0,144	275	0,053	368		461	0,087
90	0,5	183	0,132	276	0,068	369		462	0,251
91	0,1	184	0,108	277	0,061	370		463	0,219
92	0,1	185	0,041	278	0,089	371		464	0,209
93	51,0	186	0,066	279	0,041	372		Ví dụ so sánh 1	0,5

Nguyên liệu

Protein tái tổ hợp ở người MCL-1 (đầu tận cùng C Mcl-1 được đánh dấu 6xHis chứa gốc 171-327) được tạo ra ở Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA). Peptit được biotin hóa có nguồn gốc từ Bim ở người (dư lượng 51-76) được mua từ CPC Scientific (Sunnyvale, CA). (CPC 834113). Hạt nhận kháng 6His AlphaLISA (AL128R), hạt cho AlphaScreen Streptavidin (6760002B), và Proxiplate-384 Plus (6008289) được mua từ PerkinElmer.

Phương pháp

Thử nghiệm AlphaLISA được thực hiện ở tấm proxi 384 lỗ với tổng thể tích là 40 µL. Hỗn hợp phản ứng chứa 6x His-Mcl-1 0,0625 nM (171-327), peptit Bim được biotin hóa 0,0625 nM, 10 µg/mL hạt nhận AlphaLISA kháng 6xHis AlphaLISA, 40 µg/mL hạt cho AlphaScreen streptavidin, và hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp trong dung dịch đệm liên kết (Hepes 20 mM, độ pH 7,5 (Teknova H1035); NaCl 150 mM (Promega V4221); Brij 35 0,002% (Thermo Scientific 20150); dung dịch Dithiothreitol (DTT) 1 mM (Affymetrix 70726); BSA 0,01% (BioLabs B9000S)). 1000 x hợp chất thử nghiệm được đặt trước lên tấm proxi 384 lỗ (Labcyte Echo) bằng thiết bị xử lý chất lỏng Echo 555 (Labcyte Inc., San Jose, CA) tiếp theo là ủ 5 µl Mcl-1(171-327) trong 1 giờ. Sau đó 5 µL Bim (51-76) được bổ sung và ủ trong 2 giờ. Sau đó năm µL hạt nhận AlphaLISA kháng 6His AlphaLISA được bổ sung trong 1 giờ tiếp theo là bổ sung 5 µL hạt cho AlphaScreen streptavidin trong 1 giờ. Tấm phản ứng sau đó được đọc trên thiết bị đọc đa chế độ Envision (PerkinElmer) sử dụng cài đặt AlphaScreen.

Giá trị IC_{50} được tính toán và báo cáo ởBảng 1. Ví dụ so sánh 1 là ví dụ 4 từ Công bố đơn số WO 2016/033486). Phần trăm ức chế được tính toán như được thể hiện dưới đây:

% Ức chế = 100% * (Lỗ - Neg) / (Pos - Neg)

Neg: đối chứng âm, DMSO

Pos: đối chứng dương, không protein Mcl-1, không peptit Bim được biotin hóa

Bảng 1. MCL-1/Bim IC_{50} (nM)

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào SKBR3

Nguyên liệu

Tế bào SKBR3 (ATCC HTB-30) thu được từ ATCC (Manassas, VA) và được nuôi cấy trong môi trường McCoy 5A (ATCC 30-2007) + 10% huyết thanh thai bò (SH30071,03, HyClone, Pittsburgh, PA) plus 1x Penicillin-Streptomycin L-glutamin (Corning 30-009-Cl, Corning, NY)).

Phương pháp

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào được thực hiện ở tấm nuôi cấy mô 384 lỗ (Grenier 781086, Monroe, NC) với tổng thể tích là 70 µL. Hợp chất thử nghiệm được điều chế trong 1000 x, pha loãng liên tiếp, và được đặt trước vào tấm nuôi cấy mô 384 lỗ bằng thiết bị xử lý chất lỏng Echo 555 (Labcyte Inc., San Jose, CA). Bảy mươi µl tế bào 6000 SKBR3 được phân phối vào lỗ của tấm này và được ủ ở 37 °C với CO_2 5% trong 72 giờ. Khi kết thúc quá trình ủ, thuốc thử 2X CellTiter Glo (CTG) (1 phần chất đệm với 2 phần chất nền) (Promega, Madison, WI) được chuẩn bị, và tấm này và thuốc thử được cân bằng đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Thuốc thử CTG được bổ sung vào mỗi tấm bằng Biomek FX ở 20 µL/lỗ với 5 lần sử dụng pipet và trộn để gây ra sự phân giải tế bào. Sự phát quang được đọc bằng thiết bị đọc đa chế độ Envision (PerkinElmer). Giá trị EC_{50} được tính toán và báo cáo ở bảng 2. Ví dụ so sánh 1 là ví dụ 4 từ Công bố đơn số WO 2016/033486). Phần trăm ức chế được tính toán như sau:

% Ức chế = 100% * (Lỗ - Neg) / (Pos - Neg)

Neg: đối chứng âm, DMSO

Pos, đối chứng dương, 10 µM Puromycin

Bảng 2. MCL-1 CV SKBR3 EC_{50} (nM)

Ví dụ	EC_{50} (nM)	Ví dụ	EC_{50} (nM)	Ví dụ	EC_{50} (nM)	Ví dụ	EC_{50} (nM)	Ví dụ	EC_{50} (nM)
1	1701,8	94	901,6	187	43,096	280	50	373	
2	792,2	95	1103,0	188	78,259	281	183,521	374	47,482
3	N.D.	96	603,6	189	64,255	282	28,657	375	22,367
4	899,1	97	787,7	190		283	84,797	376	26,706
5	10000,0	98	2188,5	191	123,213	284	54,672	377	33,992
6	8731,8	99	2091,9	192	39,714	285	79,68	378	1182,46
7	4800,1	100	2260,5	193		286	65,07	379	1663,07
8	N.D.	101	2586,5	194		287	25,014	380	3401,06
9	7776,1	102	891,3	195	29,64	288	169,57	381	534,464
10	N.D.	103	10000,0	196	99,186	289	588,134	382	562,153
11	10000,0	104	N.D.	197	129,808	290	26,375	383	1195,62
12	4464,8	105	351,4	198	103,987	291		384	153,799
13	3274,3	106	N.D.	199	58,219	292	45,095	385	221,972
14	356,3	107	N.D.	200		293	69,205	386	83,761
15	7734,0	108	N.D.	201	103,304	294	260,141	387	161,643
16	10000,0	109		202	90,982	295	21,969	388	1395,31
17	10000,0	110		203	76,148	296	64,086	389	303,742
18	894,5	111	721,43	204	136,301	297	68,966	390	86,369

19	1084,8	112	73,25	205	58,879	298	71,896	391	4557,45
20	2060,5	113		206		299	59,742	392	142,343
21	1303,0	114	154,23	207	43,957	300	26,776	393	33,351
22	259,4	115		208	45,025	301	41,854	394	4745,65
23	1451,0	116	141,46	209		302	301,941	395	6177,74
24	891,2	117	82,89	210	43,444	303	22,84	396	
25	2005,9	118	184,35	211	54,2	304	21,302	397	
26	1685,9	119	93,75	212	37,619	305	139,57	398	
27	2080,3	120	106,06	213	56,973	306	43,594	399	19,98
28	8407,1	121	71,54	214	55,876	307	96,799	400	530,34
29	1838,6	122	112,69	215		308	16,109	401	117,941
30	1835,7	123	114,49	216		309	10,548	402	90,153
31	2585,3	124	95,85	217	83,199	310	230,419	403	13,758
32	1478,8	125	88,65	218	85,531	311	13,432	404	196,712
33	7436,2	126	122,98	219	145,684	312	43,55	405	195,953
34	3354,6	127	157,55	220	97,761	313	94,474	406	332,427
35	265,7	128	96,44	221	103,725	314	32,934	407	
36	10000,0	129	64,66	222	80,097	315	164,107	408	240,875
37	1612,6	130	152,35	223	37,34	316	115,522	409	297,308
38	280,0	131	161,74	224	83,461	317	48,506	410	145,606

39	261,6	132	71,99	225	51,277	318	74,379	411	174,67
40	328,0	133	130,07	226	71,326	319	19,879	412	179,346
41	255,5	134	59,56	227	21,252	320	36,615	413	129,529
42	3338,7	135	131,91	228	69,861	321	47,093	414	153,743
43	2410,8	136	76,42	229		322	64,447	415	104,739
44	375,6	137	103,58	230	47,091	323	169,714	416	130,943
45	191,2	138	60,54	231	39,981	324	37,906	417	403,335
46	512,3	139	94,07	232	242,625	325	50,295	418	335,297
47	758,2	140	38,59	233	47,175	326	52,579	419	135,182
48	8453,2	141	65,32	234	73,857	327	28,609	420	124,328
49	207,2	142	416,33	235	39,785	328	72,183	421	152,44
50	3320,5	143	218,95	236	151,512	329	56,983	422	187,244
51	705,4	144	50,76	237	120,97	330	56,423	423	168,533
52	1951,8	145	147,42	238	23,352	331	68,944	424	147,23
53	388,1	146	184,91	239		332	51,133	425	170,703
54	3809,1	147	110,61	240	91,536	333	38,306	426	316,412
55	685,2	148	37,17	241		334	48,609	427	331,872
56	1180,4	149	95,28	242	83,993	335	66,239	428	164,693
57	596,5	150	39,26	243	41,72	336	60,424	429	260,617
58	663,5	151		244	116,254	337	86,397	430	139,281

59	873,9	152	55,70	245	60,739	338	123,754	431	233,147
60	1090,8	153	69,50	246	176,397	339	53,182	432	171,684
61	774,8	154	24,1	247	84,985	340	37,086	433	394,987
62	2427,2	155	43,01	248	55,287	341	39,429	434	402,832
63	9713,3	156	145,374	249	221,575	342	33,638	435	167,159
64	5825,9	157	64,776	250	44,38	343	17,328	436	752,744
65	1971,3	158	47,436	251	39,574	344	18,544	437	122,588
66	5828,7	159	144,479	252	82,721	345	22,56	438	278,341
67	1040,8	160	35,036	253	39,167	346	30,944	439	789,246
68	6299,0	161	168,251	254	154,781	347	79,756	440	284,088
69	7800,5	162	136,473	255		348	84,676	441	373,917
70	373,6	163	98,741	256	160,518	349	33,724	442	122,053
71	1385,7	164	106,452	257	89,674	350	75,591	443	161,763
72	262,0	165	45,503	258	194,681	351	58,806	444	171,572
73	2449,3	166	79,778	259		352	54,429	445	209,764
74	10000,0	167	58,568	260		353	256,743	446	175,783
75	691,7	168	74,154	261	72,01	354	36,948	447	161,434
76	6330,5	169	60,981	262	85,774	355	67,355	448	250,704
77	6036,1	170	209,553	263	62,236	356	233,261	449	146,579
78	4068,4	171	129,805	264		357	206,237	450	167,379

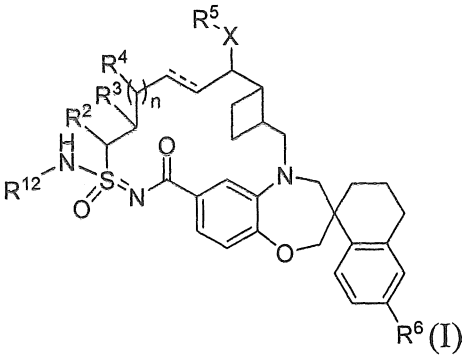
79	3031,6	172	125,128	265	96,236	358	95,129	451	160,647
80	1059,2	173	67,868	266	53,788	359	19,022	452	282,052
81	612,3	174	102,675	267	184,308	360	139,487	453	96,749
82	2315,0	175	33,867	268	88,772	361	44	454	146,083
83	460,5	176	79,254	269	264,075	362	17,259	455	145,824
84	783,2	177	46,373	270	61,679	363	46,531	456	174,228
85	3092,7	178	143,607	271	175,649	364	258,689	457	391,672
86	4913,7	179	82,519	272	47,923	365	145,67	458	376,136
87	10000,0	180	134,333	273	81,006	366	53,129	459	194,159
88	2571,9	181	37,915	274	82,551	367	100,501	460	
89	854,8	182	136,147	275	90,367	368		461	151,118
90	4557,9	183	195,116	276	64,262	369		462	344,509
91	616,1	184	47,24	277	60,866	370	5795,45	463	
92	245,0	185	99,209	278	80,523	371		464	222,449
93	4822,2	186	167,95	279		372		Ví dụ so sánh 1	2190,4

Tất cả các viện dẫn, bao gồm công bố, patent, và tài liệu sáng chế được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, như được kết hợp riêng lẻ bằng cách viện dẫn. Sáng chế cung cấp các viện dẫn đến các phương án và kỹ thuật khác nhau. Tuy nhiên, nên được hiểu rằng nhiều thay đổi và sửa đổi có thể được thực hiện trong khi vẫn nằm trong và

phạm vi của sáng chế. Phần mô tả được thực hiện với sự hiểu biết rằng nó được xem là ví dụ của đối tượng được yêu cầu bảo hộ, và không nhằm mục đích giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo ở các phương án cụ thể được minh họa. Các tiêu đề được sử dụng trong bản mô tả này được đề xuất nhằm thuận tiện và không được hiểu là làm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách nào. Các phương án được minh họa trong bất kỳ tiêu đề nào có thể được kết hợp với các phương án được minh họa trong tiêu đề bất kỳ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

---là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X là O hoặc NR^7;

R^{12} là hydro hoặc $-C(O)R^1$;

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-OR^7$, hoặc $-NR^8R^9$, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^2 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, $-OR^7$, C_{1-6} heteroalkyl, $-NR^8R^9$, $NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-CN$, hoặc $-SO_2R^7$, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2CH_2O)_pR^7$, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

R^6 là hydro hoặc halo;

mỗi R^7 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{10};

mỗi R^8 và R^9 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^8 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{10};

mỗi R^{10} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halo, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_qR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, hoặc hai nhóm R^{10} tạo thành C_{3-10} xylcloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh ngưng tụ, xoắn, hoặc có cầu nối, trong đó

mỗi C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^a và R^b độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh trong đó

C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^{20};

mỗi R^{20} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, amino, -CN, -C(O)H, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-6} alkyl), -C(O)N(C_{1-6} alkyl)$_2$, -COOH, -C(O)C_{1-6} alkyl, -C(O)OC_{1-6} alkyl, hoặc halogen;

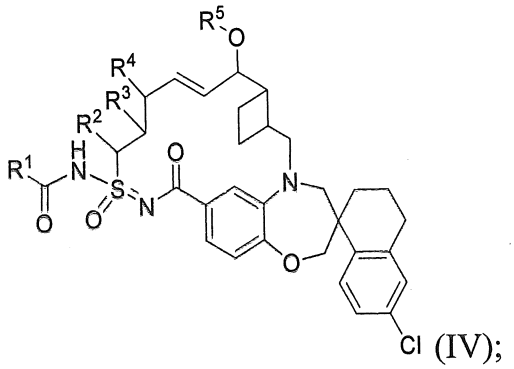
n là 0, 1, hoặc 2;

p là 0, 1, hoặc 2; và

q là 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, theo công thức (IV):



(IV);

trong đó: R^1 là C_{3-10} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó R^1 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-4 R^{10};

trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ halo, hydroxyl, –CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl và heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh của R^{10} độc lập tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} heteroalkyl;

R^2 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl của R^2 tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, và hydroxyl;

R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, $-OR^7$, hoặc $-SO_2R^7$;

trong đó C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl của R^3 và R^4 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh độc lập tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} heteroalkyl;

R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl của R^5 tùy ý được thế bằng từ 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh; và

R^7 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh của R^7 tùy ý được thế bằng từ 1-4 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} heteroalkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^3 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^4 là hydro;

R^5 là C_{1-3} alkyl, trong đó

C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bởi heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh;

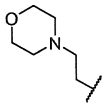
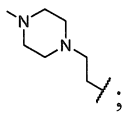
hoặc muối dược dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^2 là hydro, metyl, hoặc etyl;

R^3 là hydro hoặc metyl;

R^4 là hydro; và

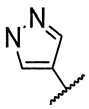
R^5 là hydro, metyl,  , hoặc  ;

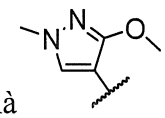
hoặc muối dược dụng của chúng.

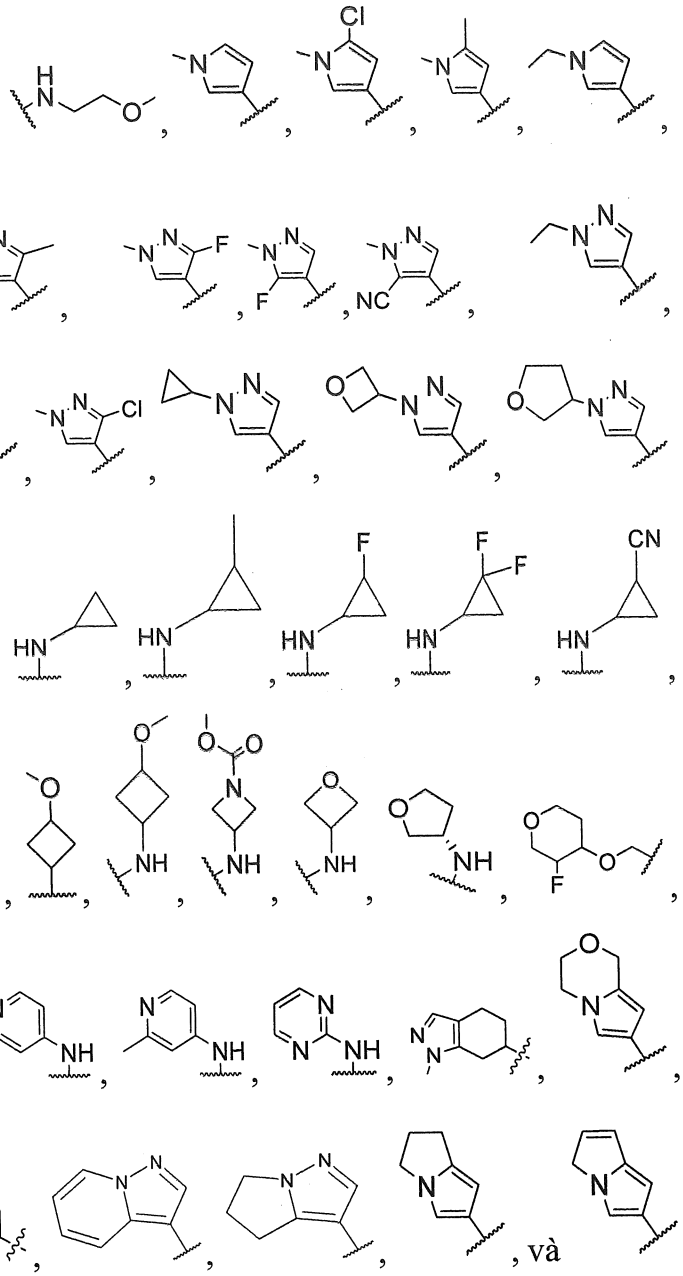
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là metyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là hydro.

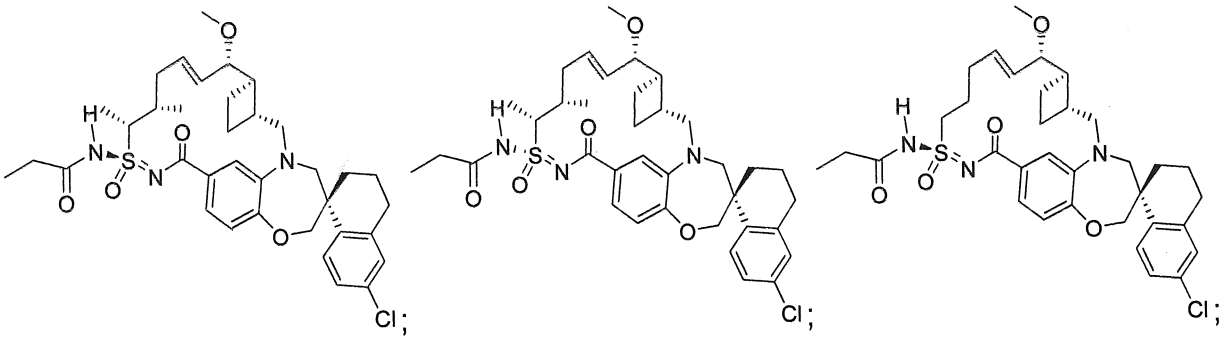
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là metyl.

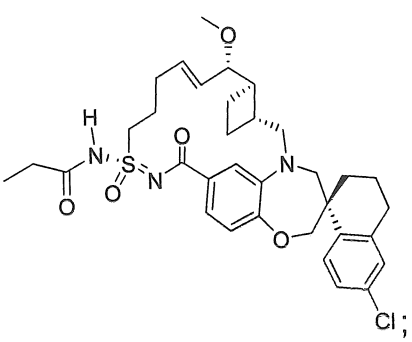
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là  được thế bằng hai nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl và C_{1-4}alkoxyl.

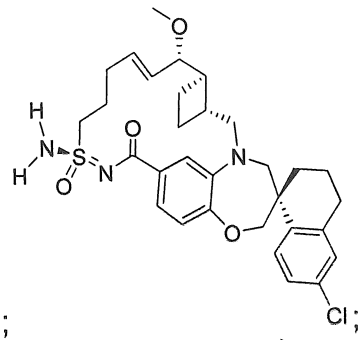
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là  .

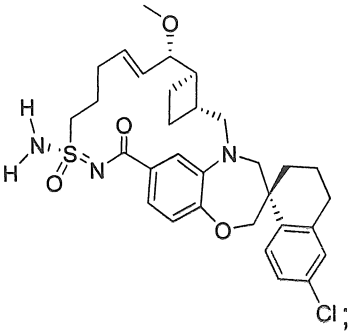
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 được lựa chọn từ:  , và .

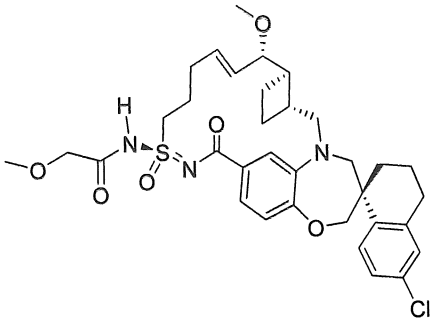
11. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn từ:

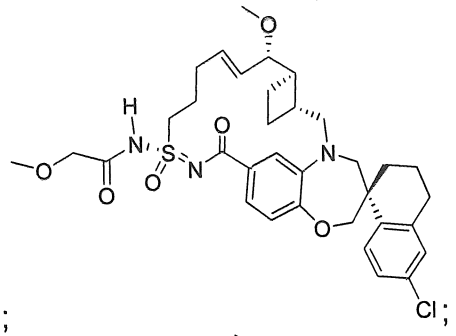


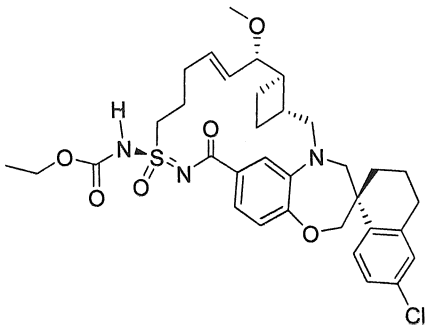


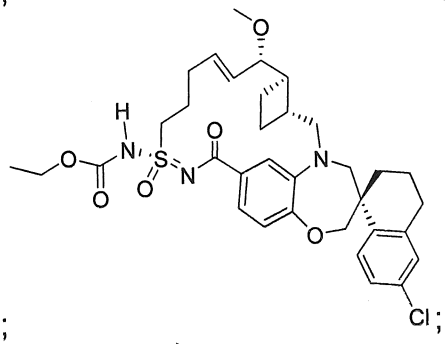


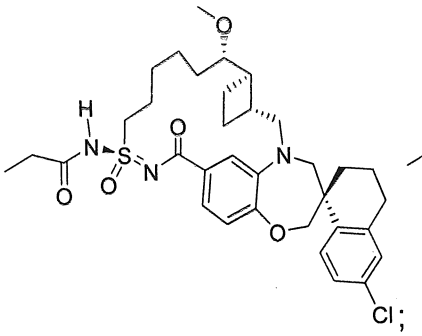


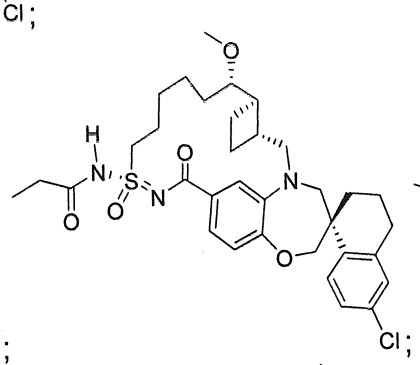


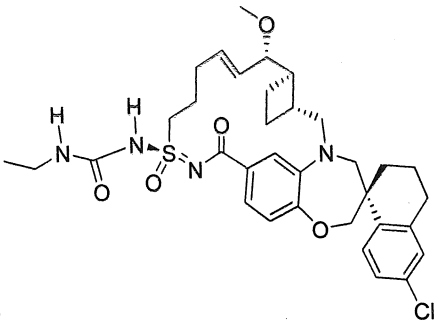


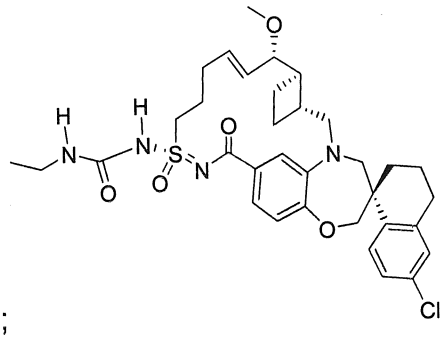


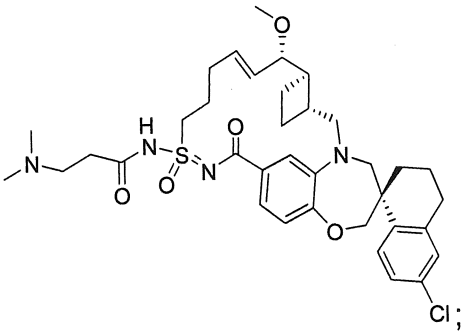




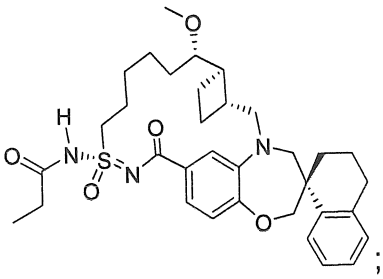


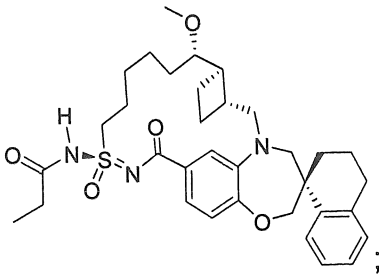


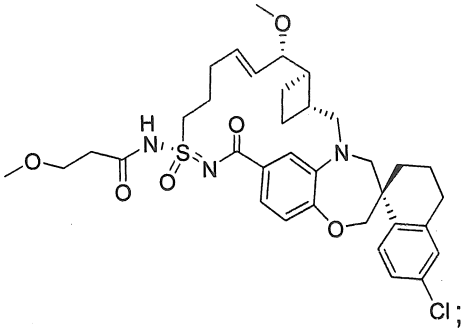


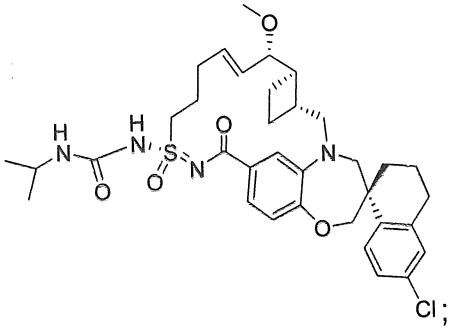


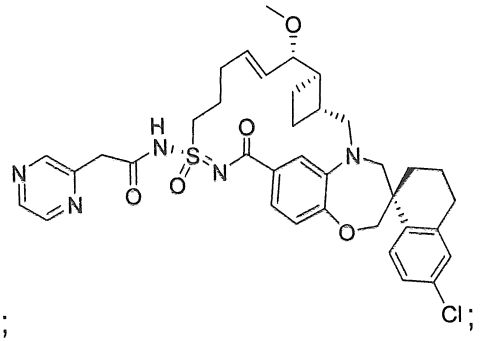
;

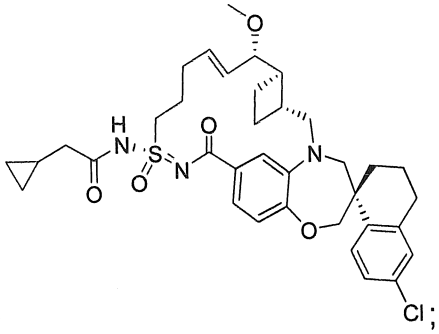

;

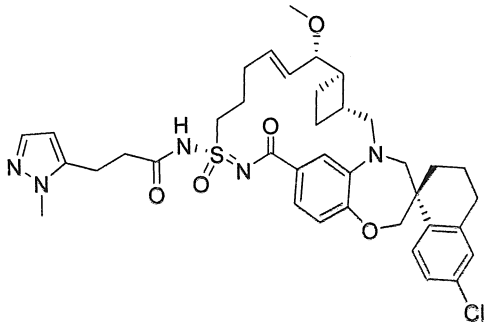

;

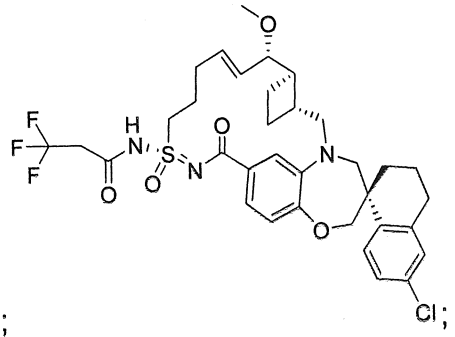

;

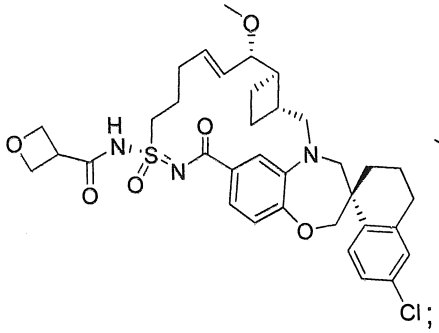

;

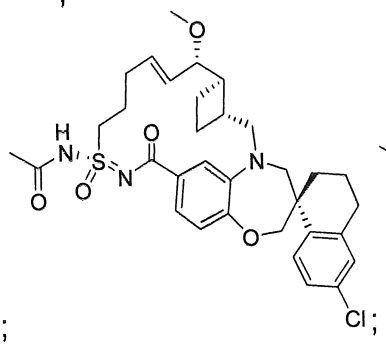

;

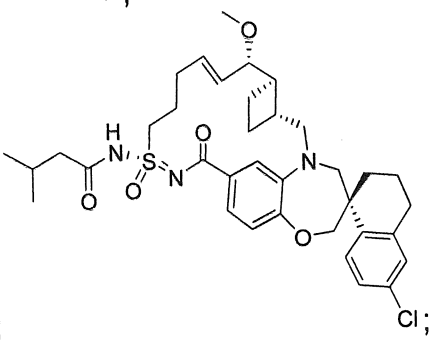

;

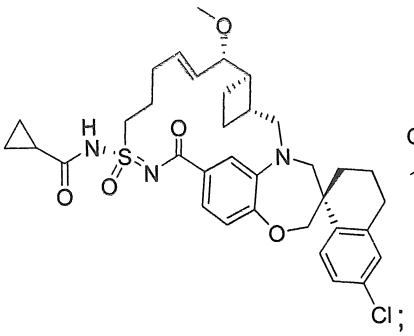

;

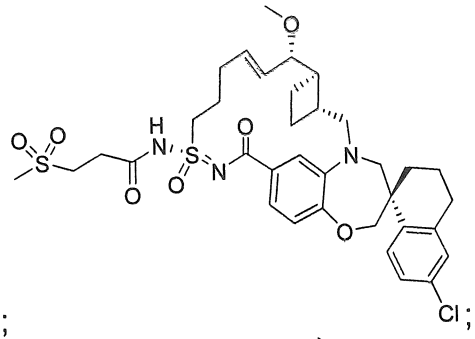

;

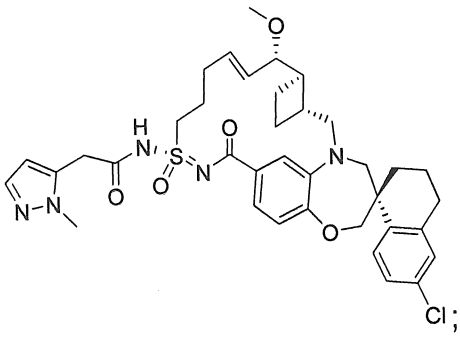

;

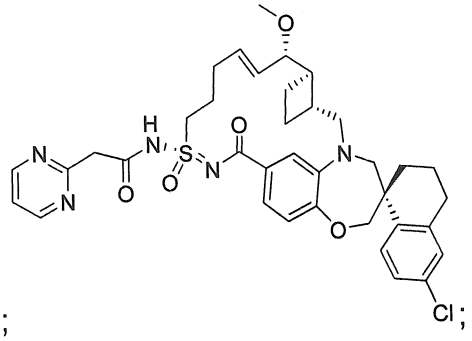

;

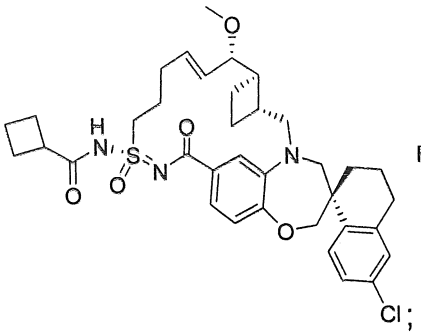

;

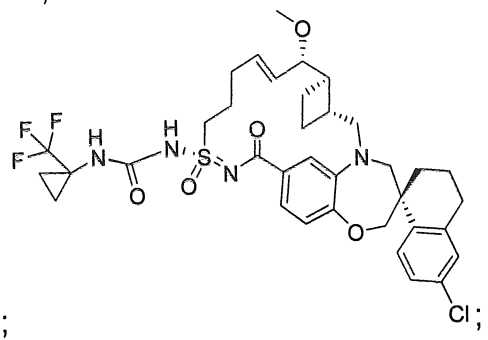


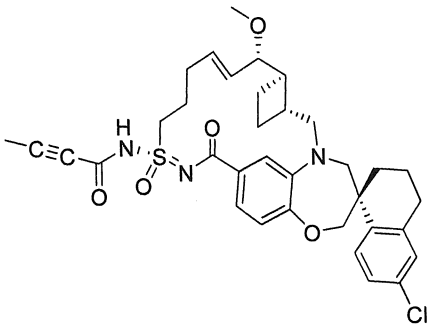


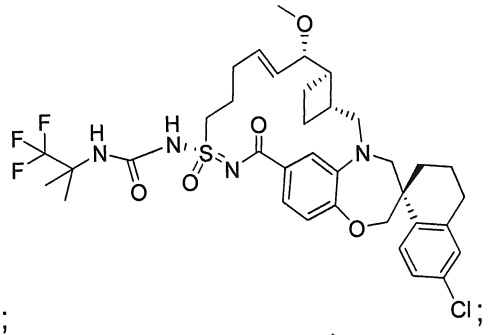


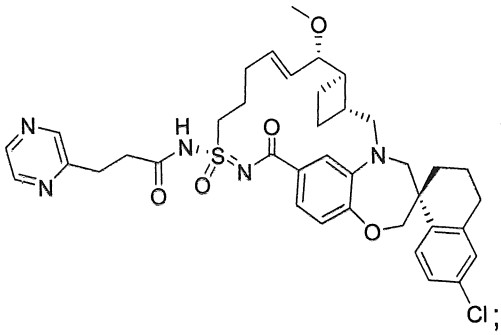


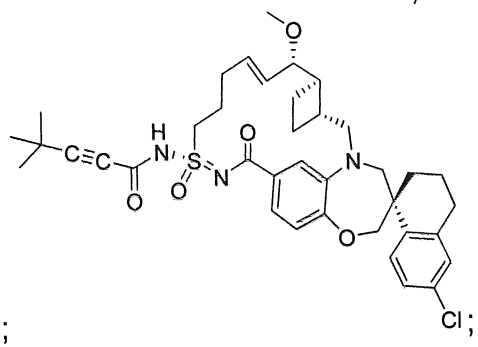


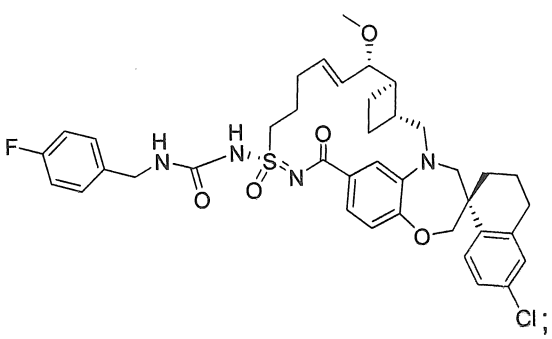


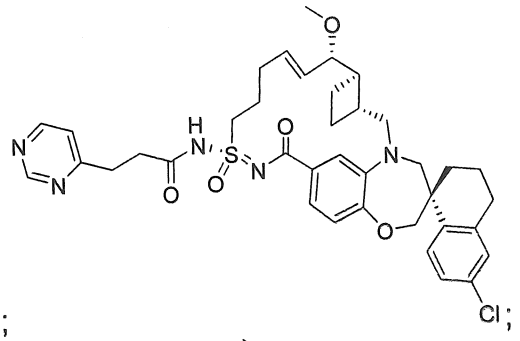


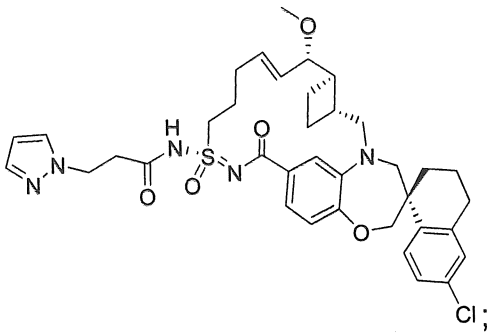


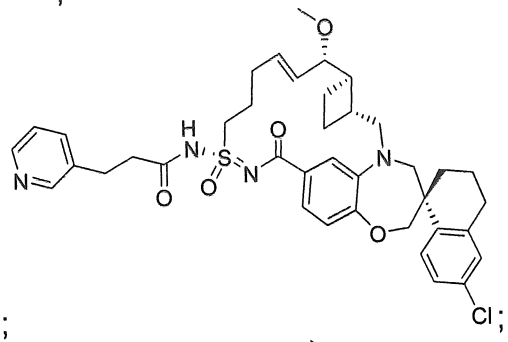


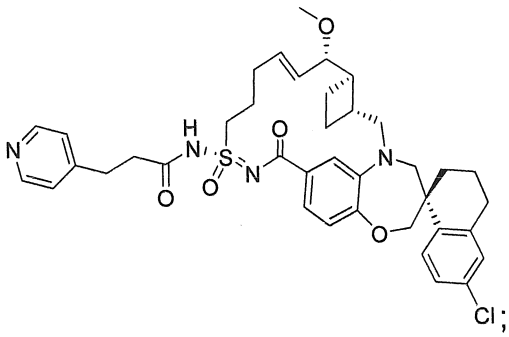


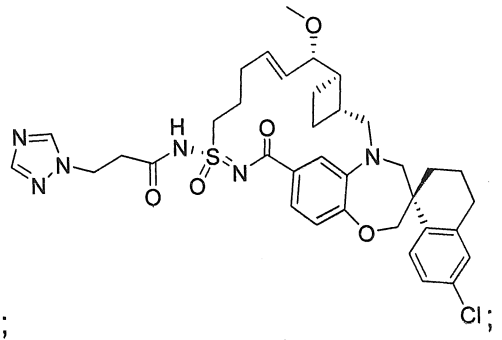


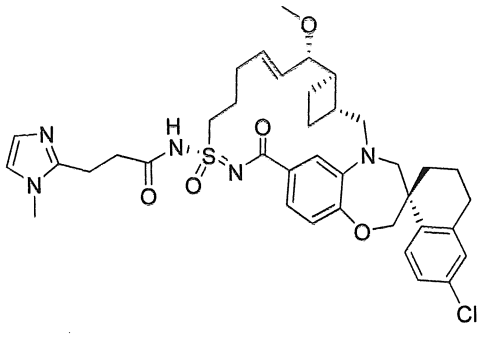


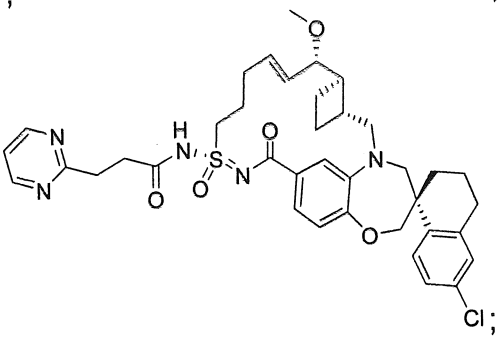


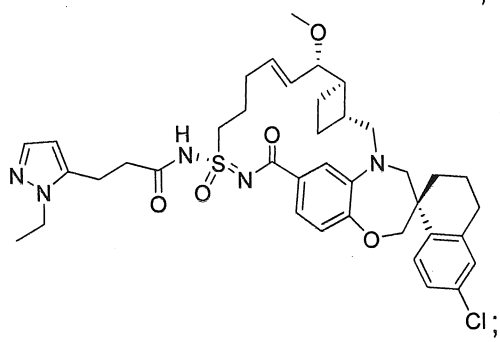


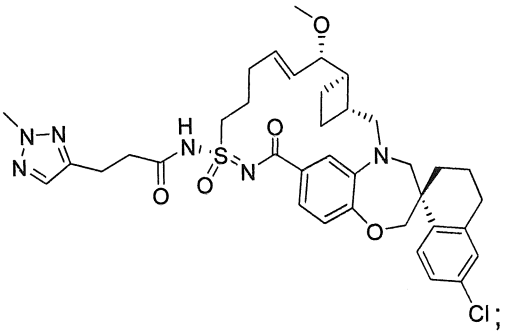


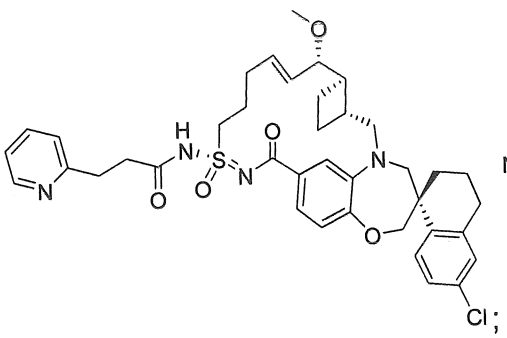


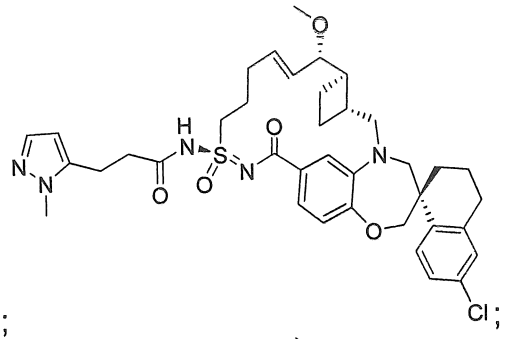


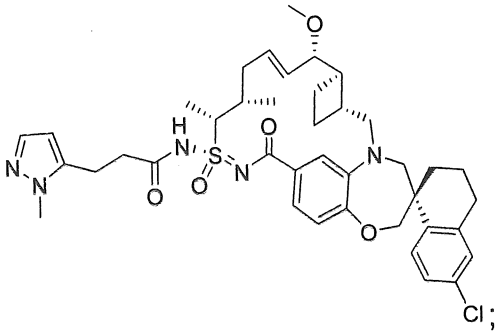


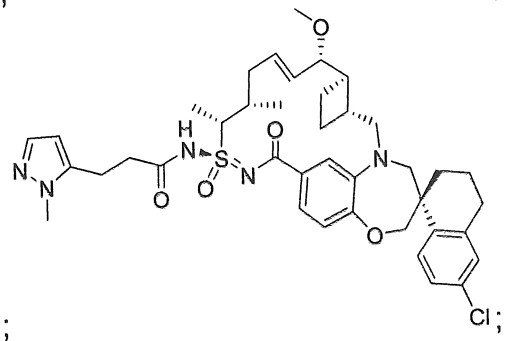


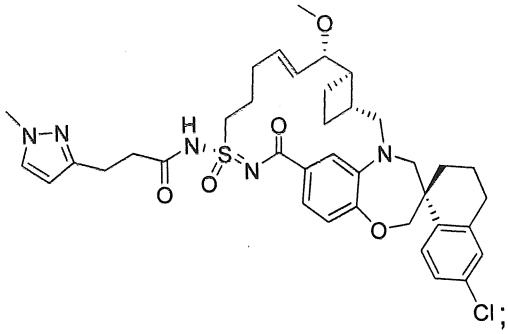


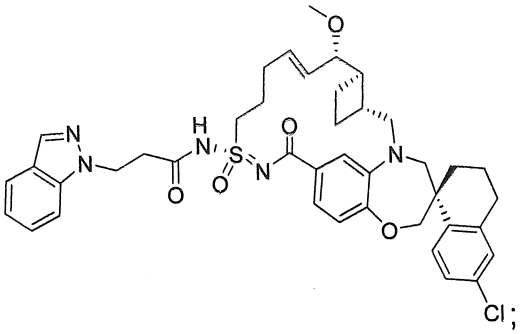


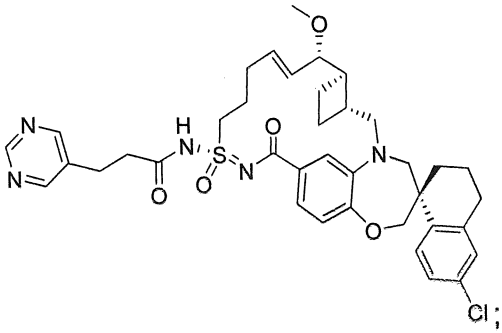


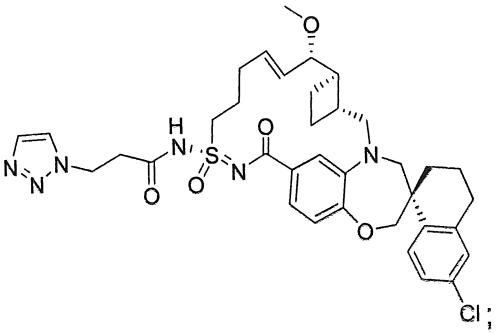


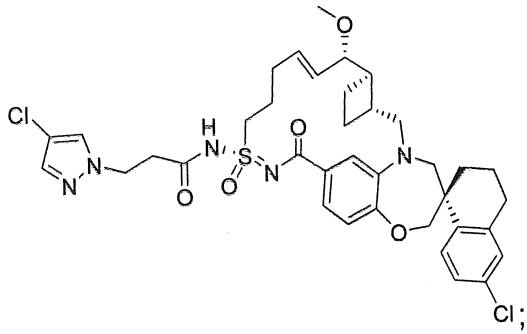


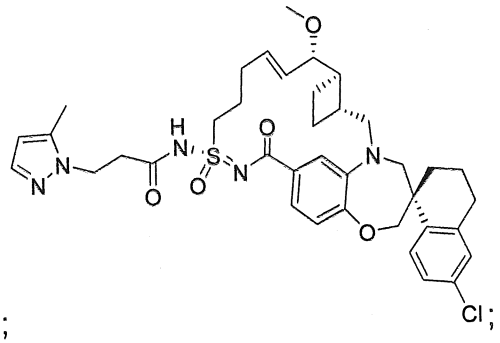


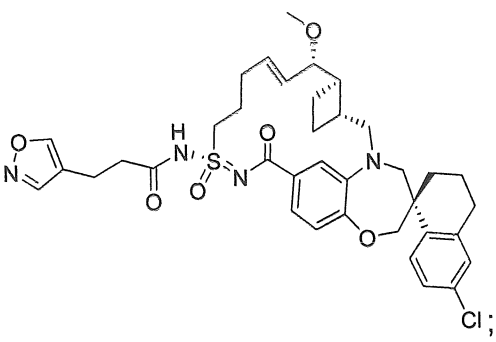


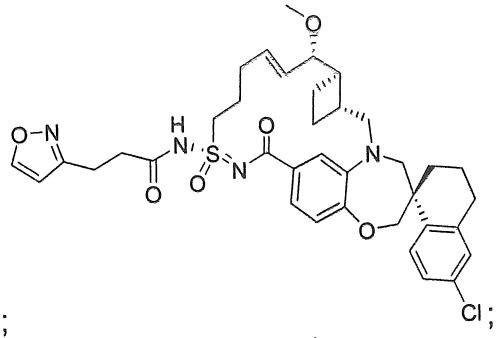


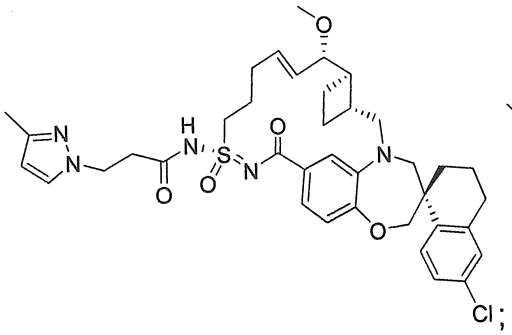


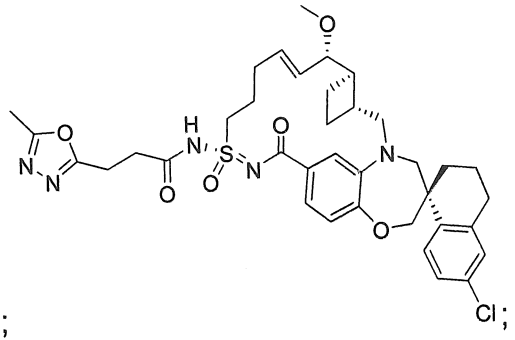


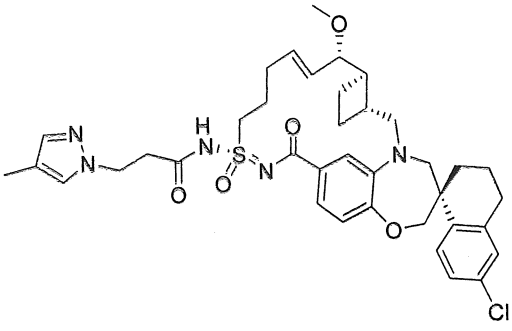


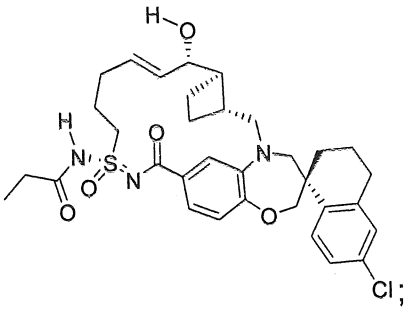


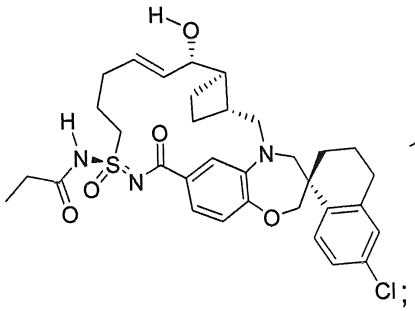


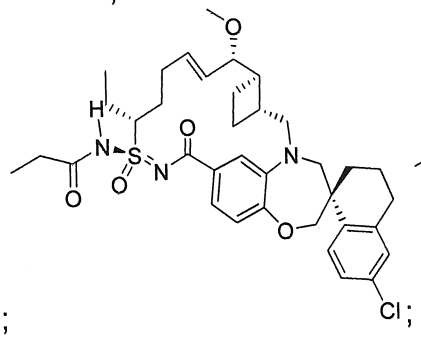


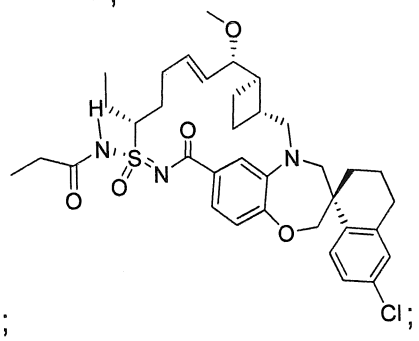


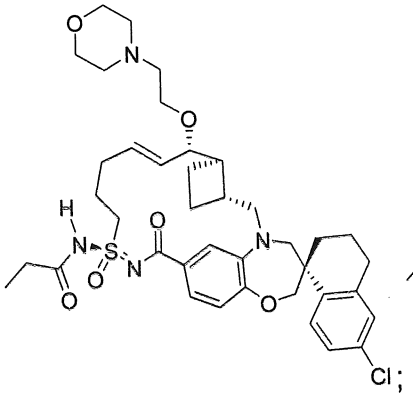


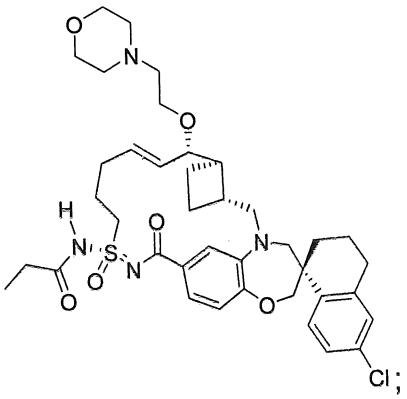


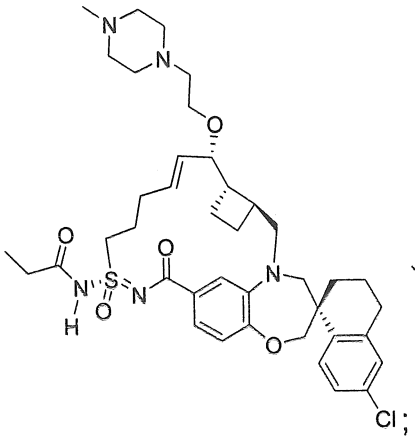


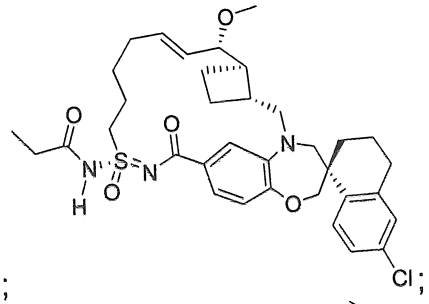


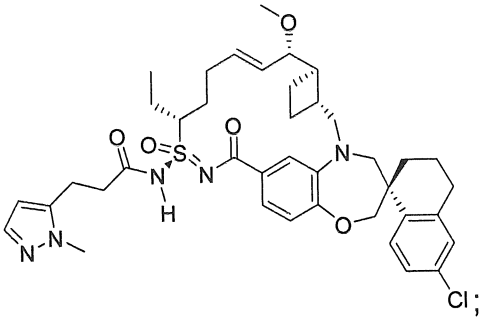


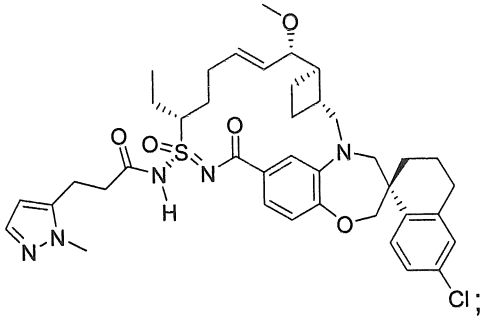


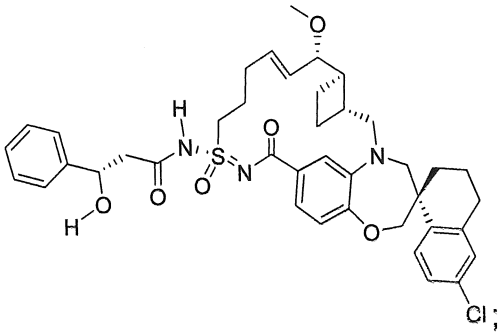


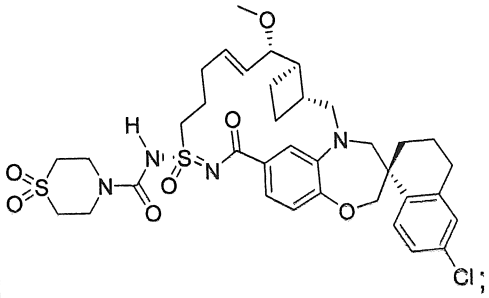


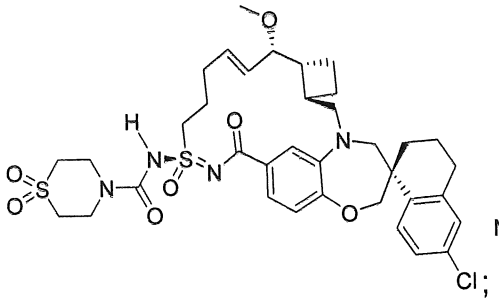


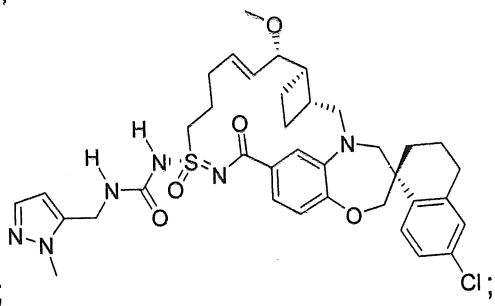


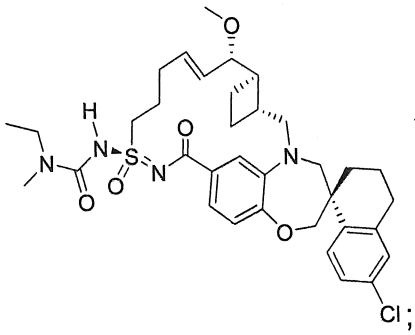


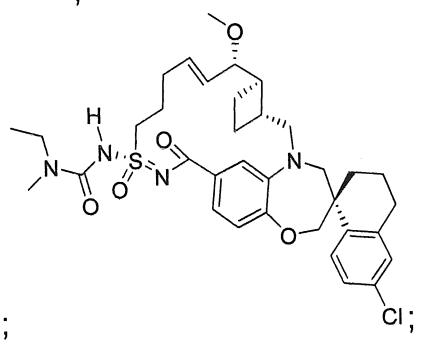


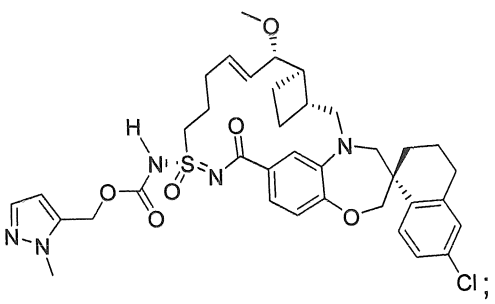


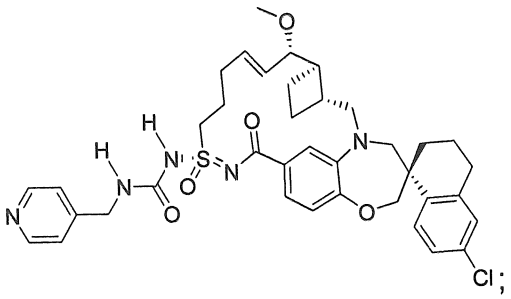


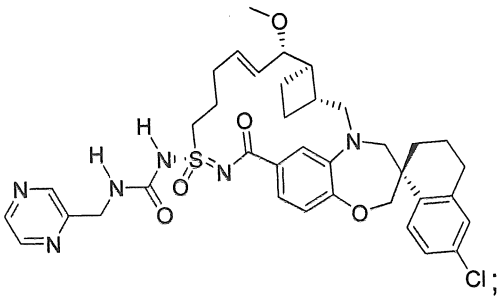


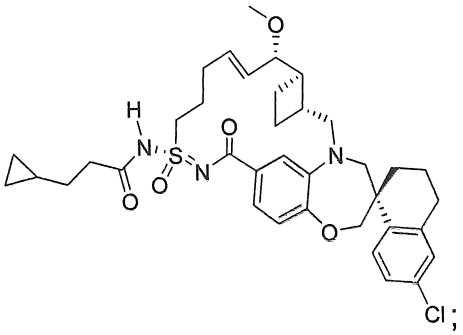


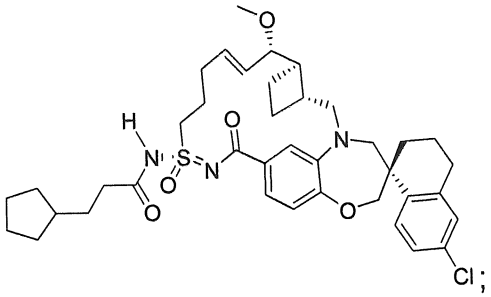


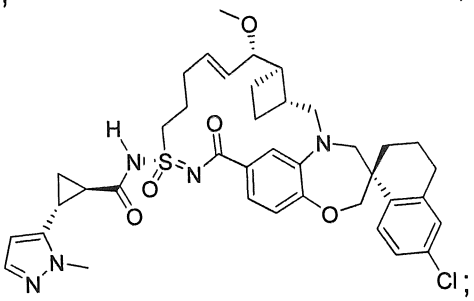


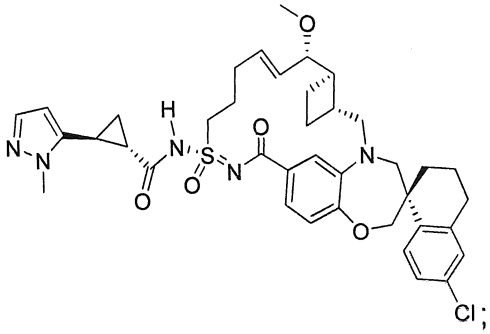


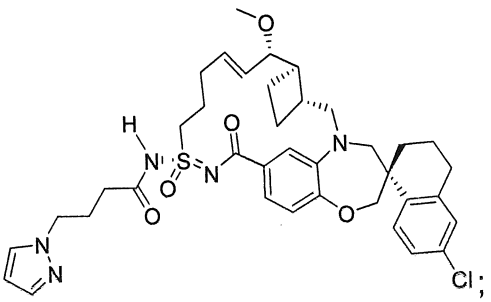


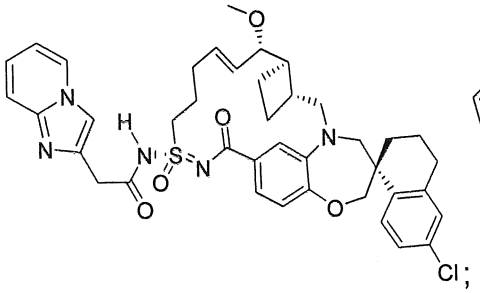


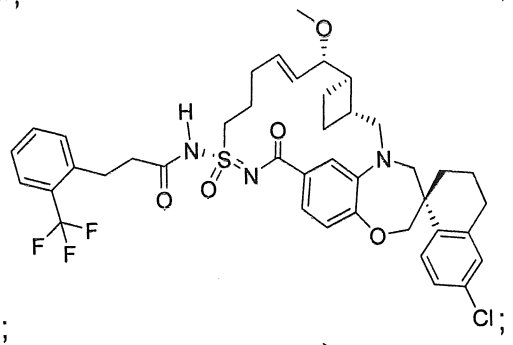


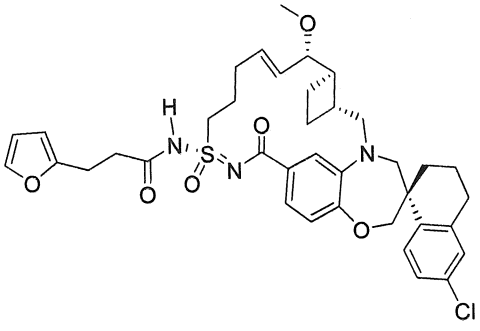


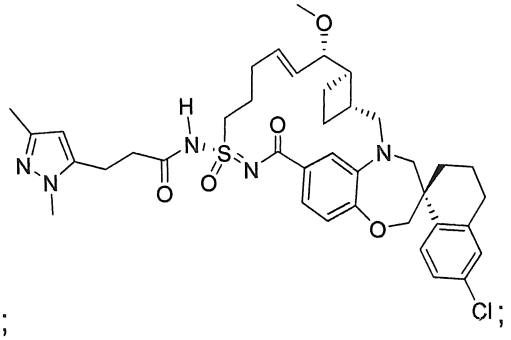


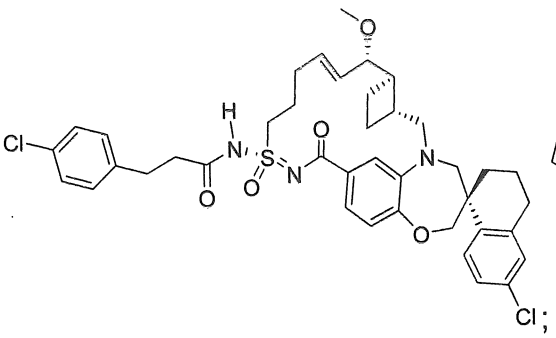


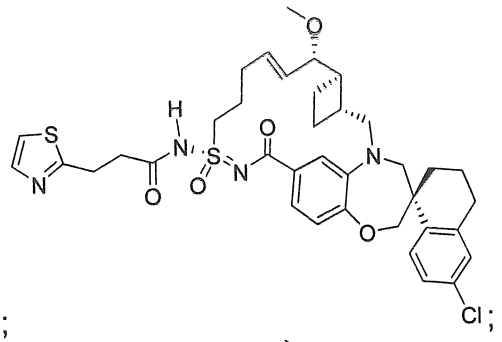


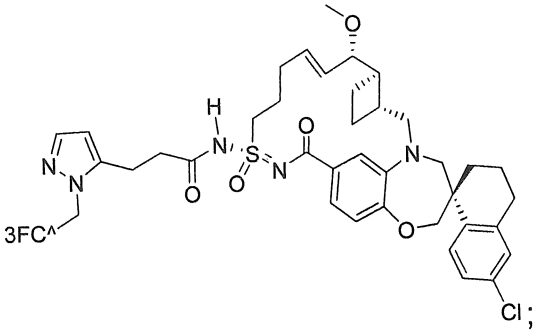


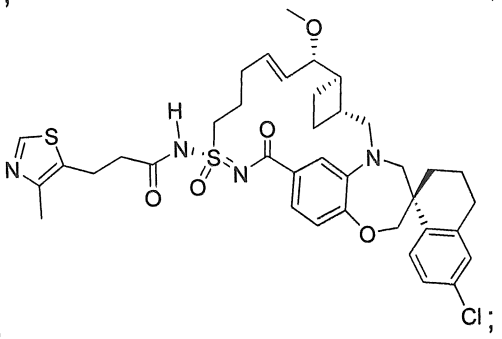


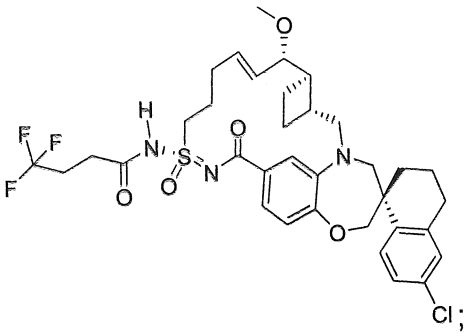


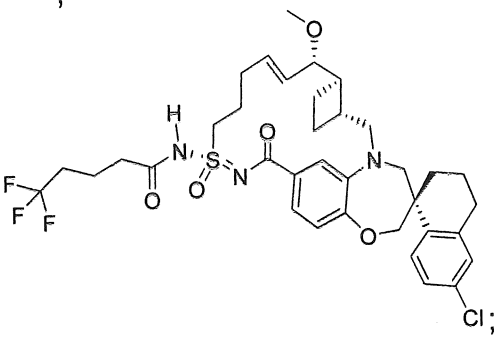


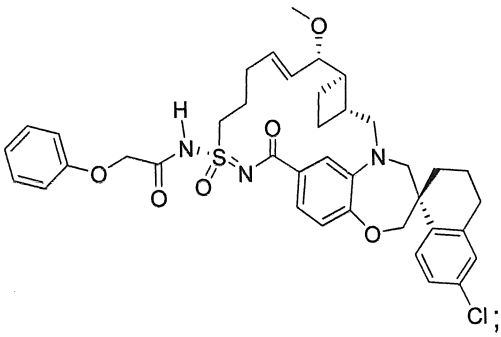


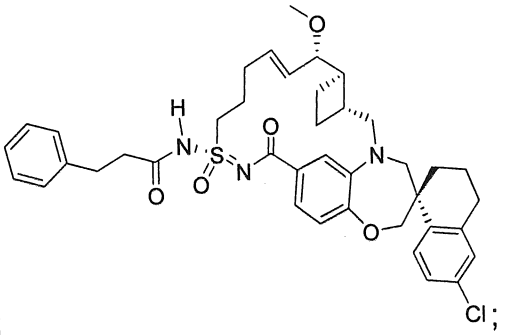


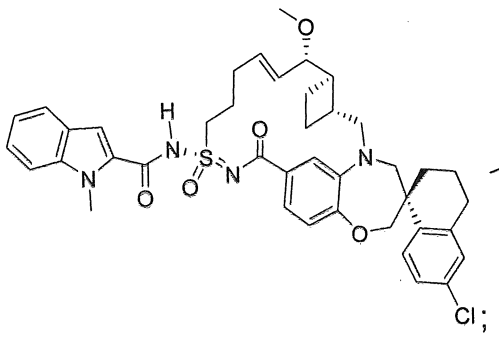


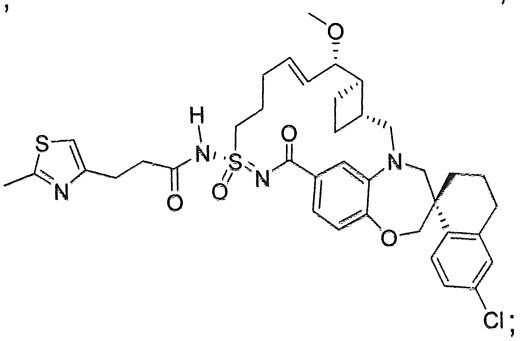


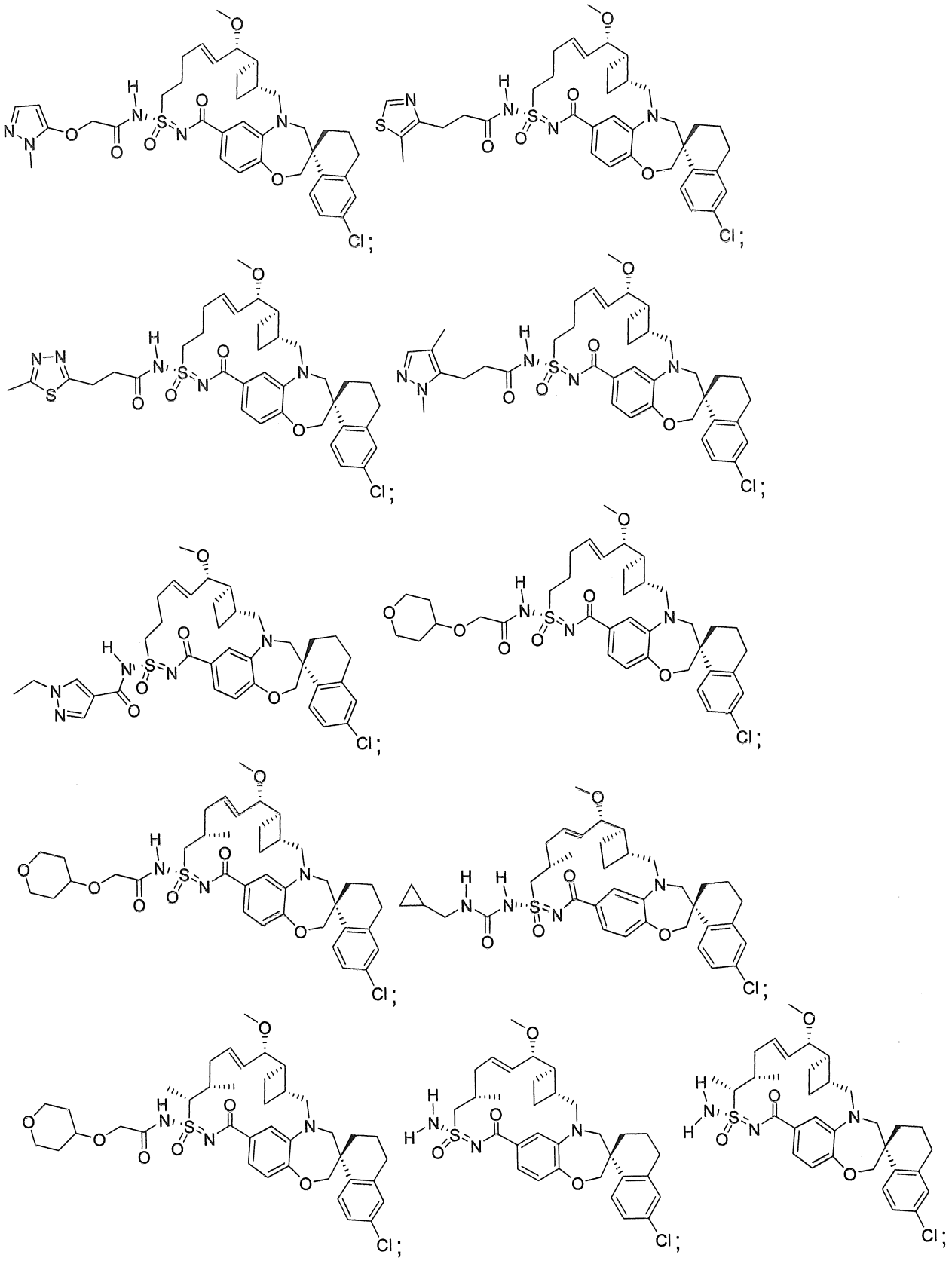


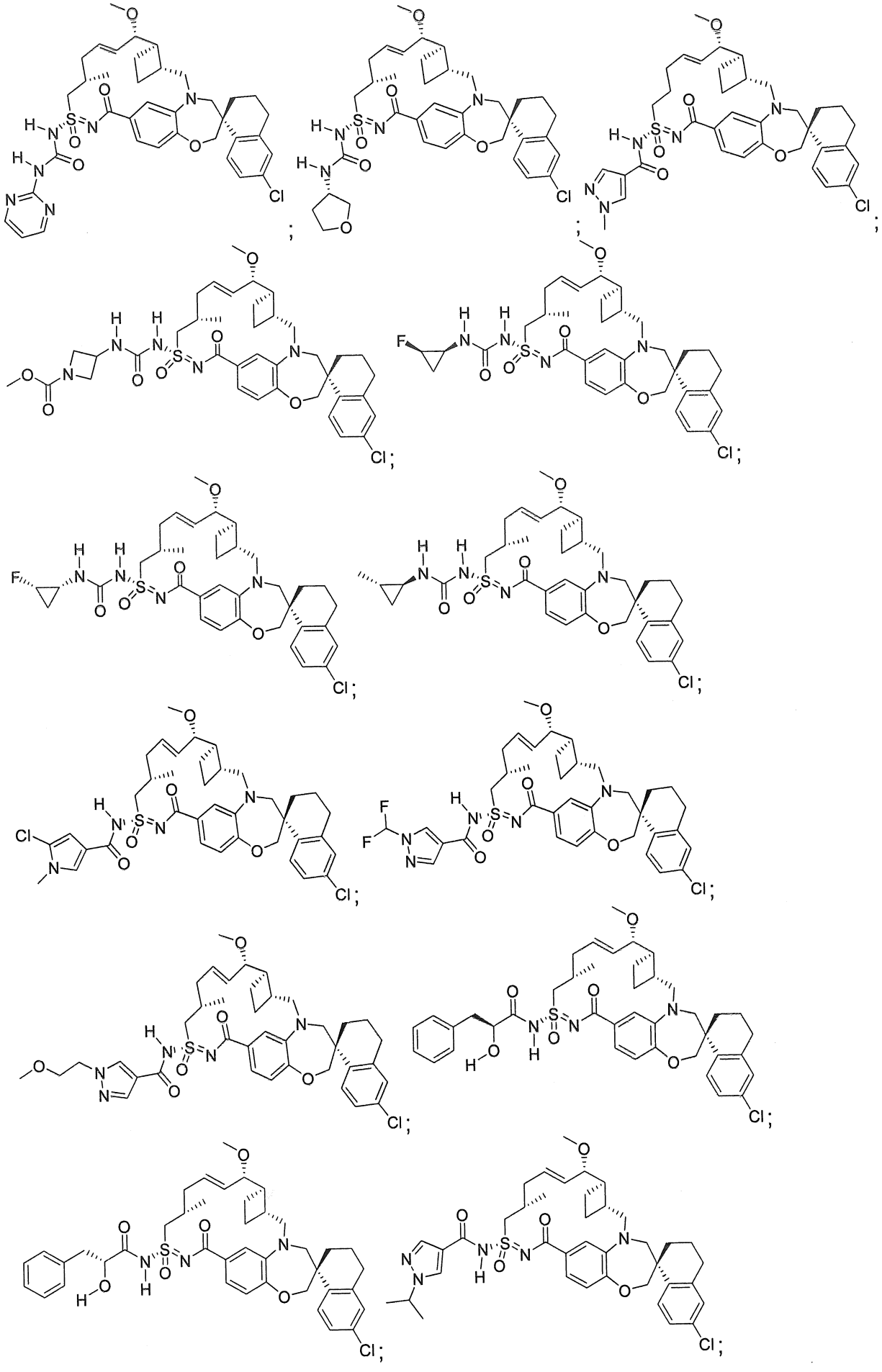


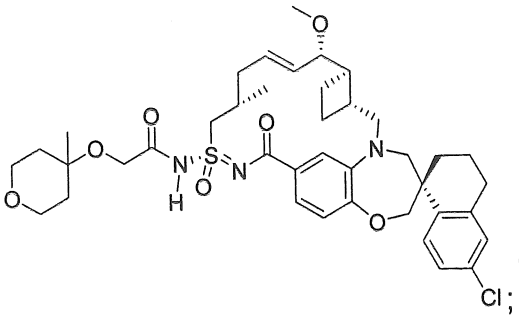


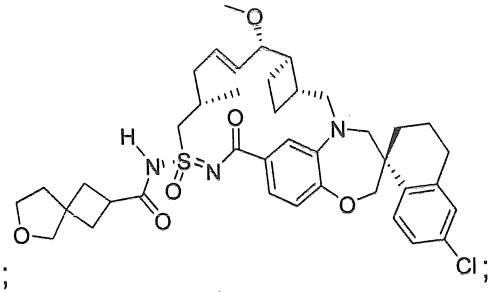


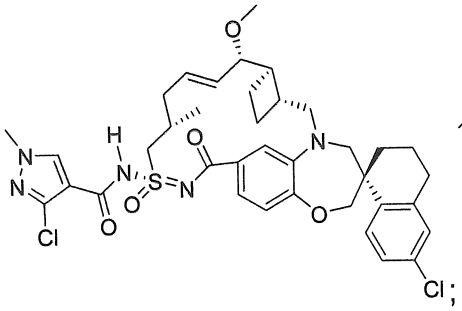


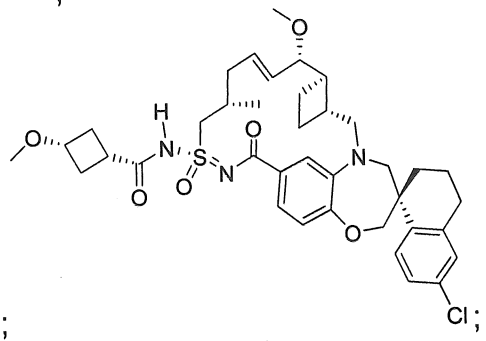


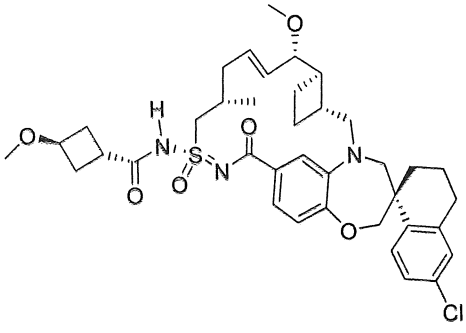


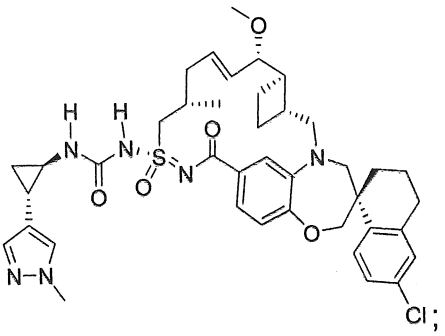


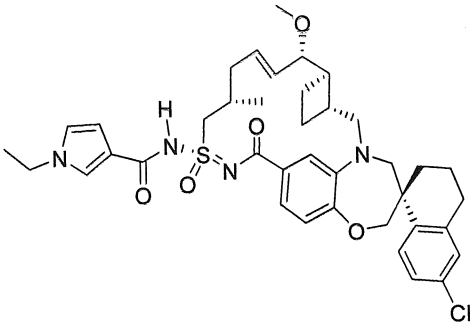


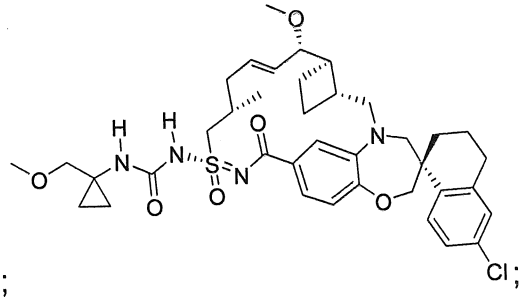


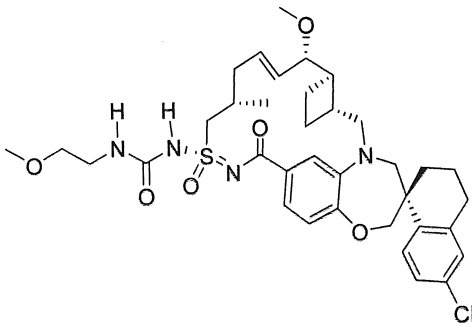


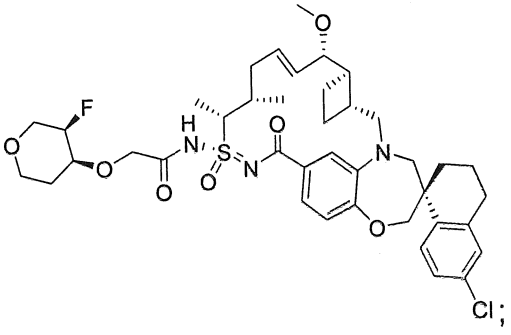


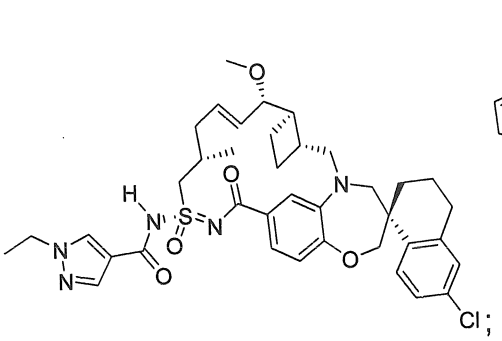


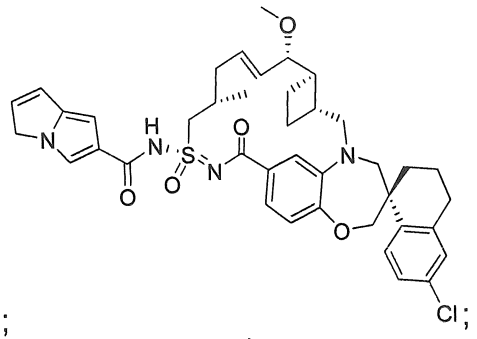


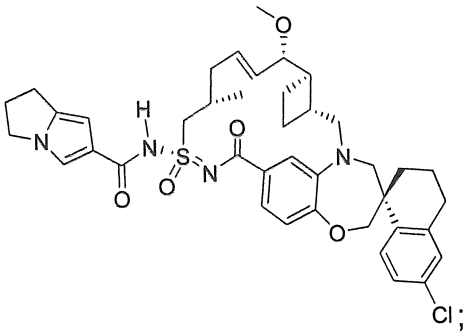


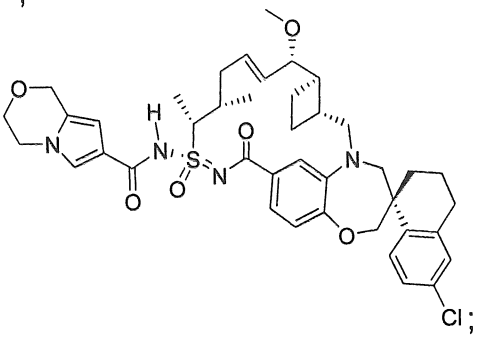


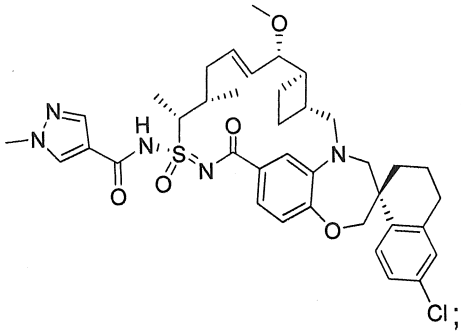


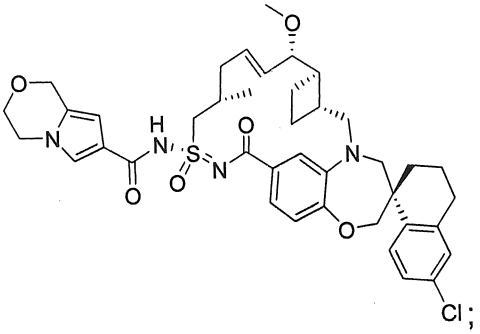


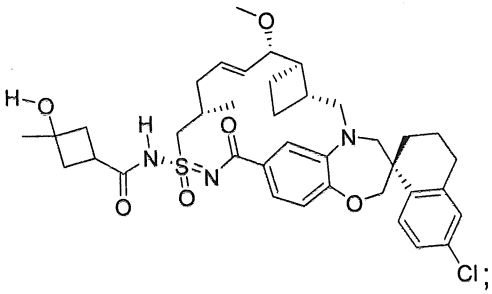


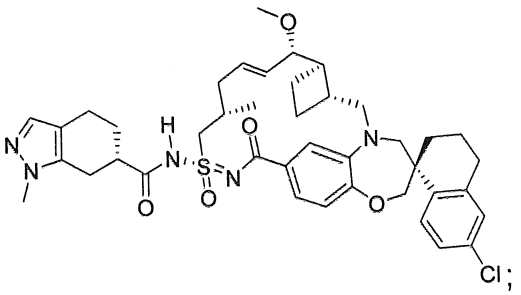


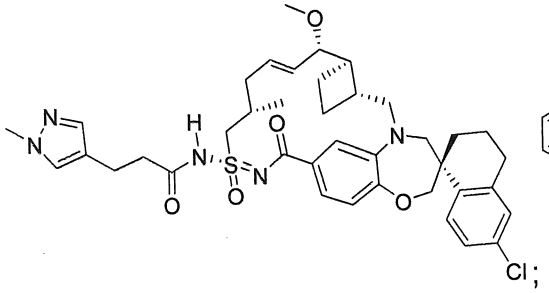


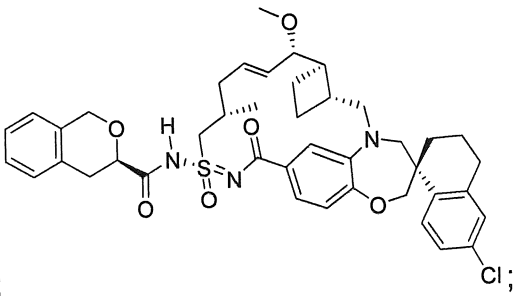


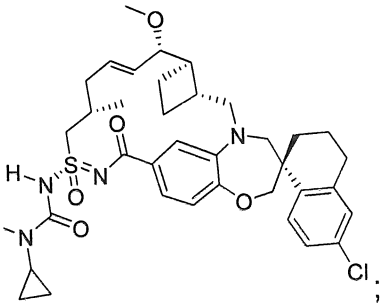


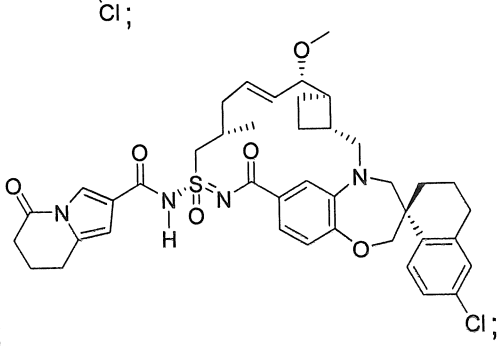


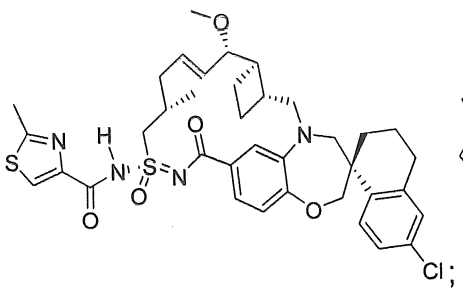


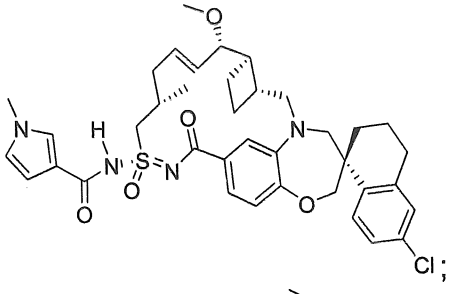


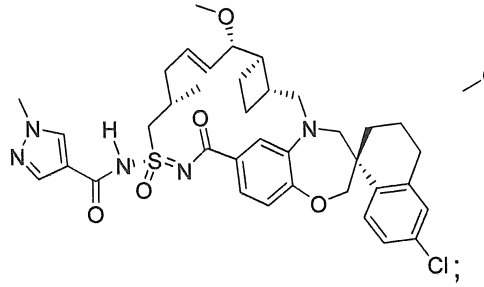


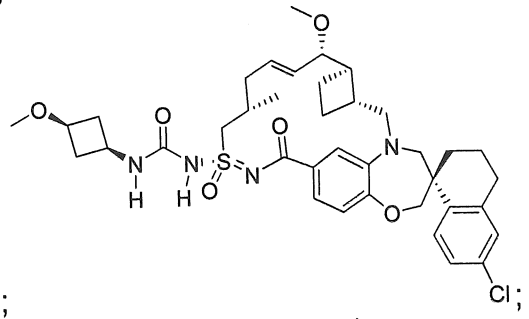


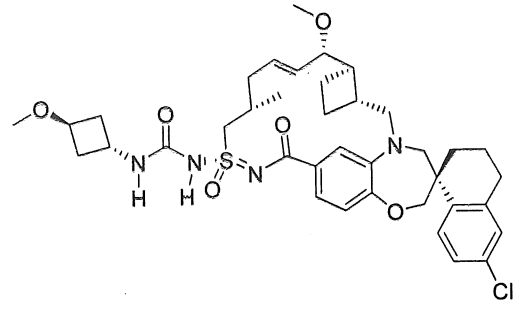


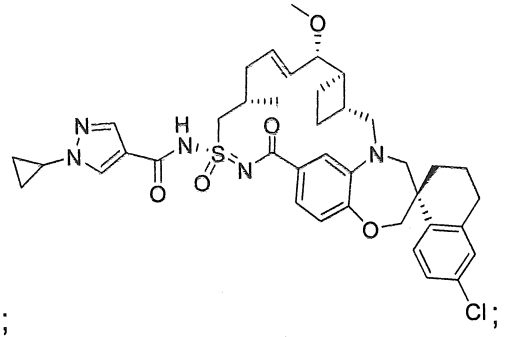


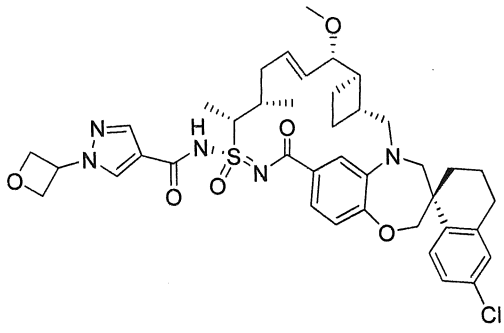


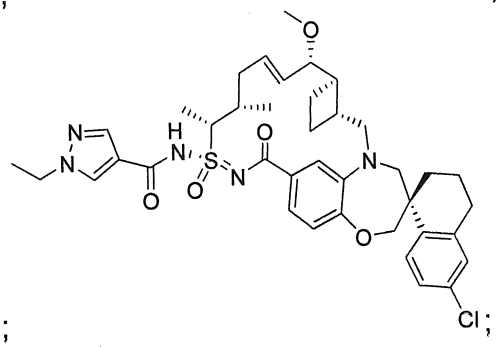


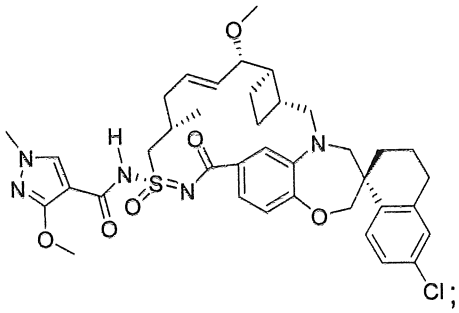


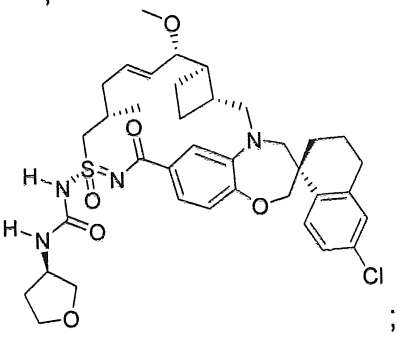


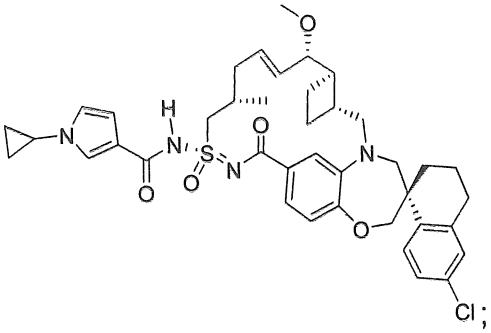


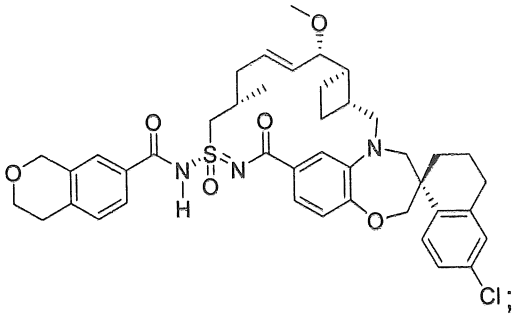


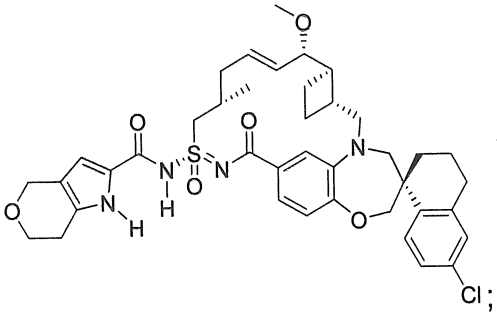


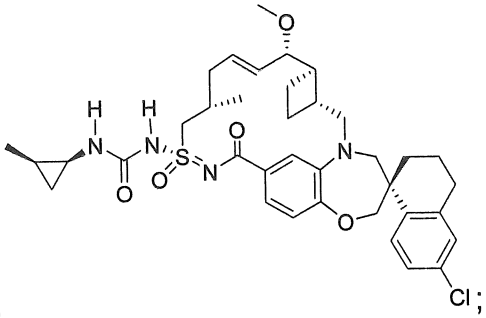


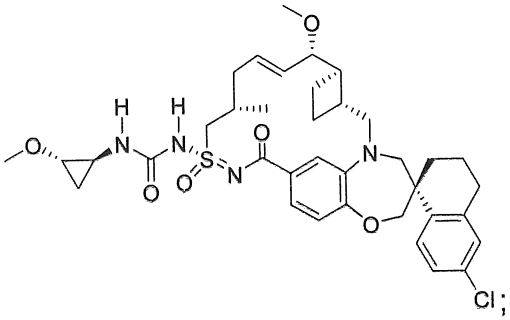


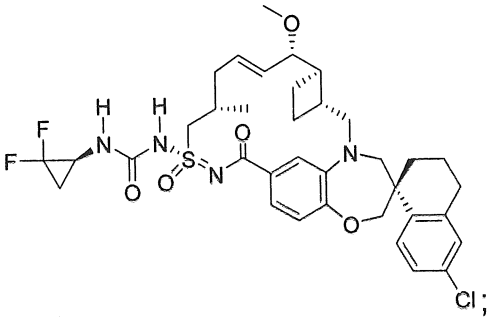


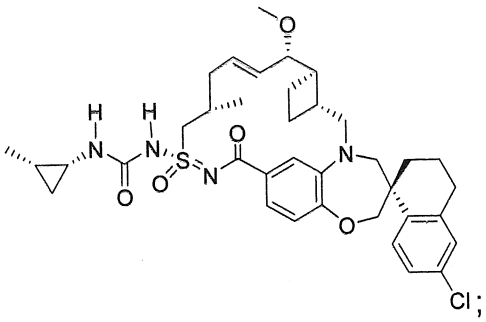


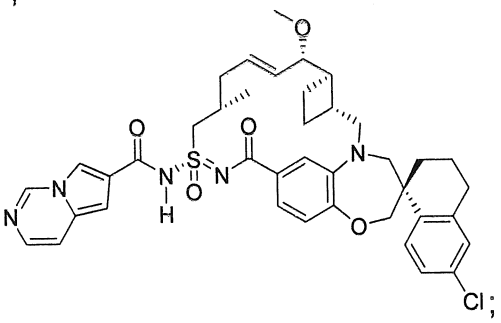


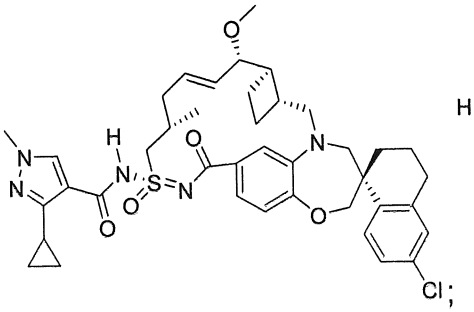


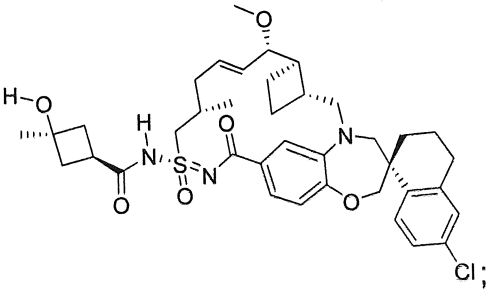


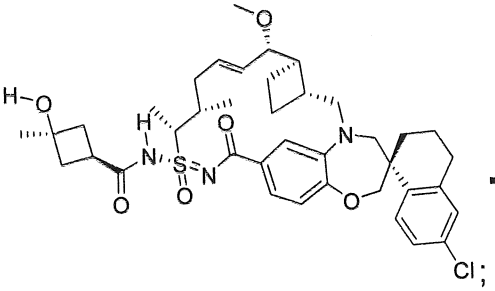


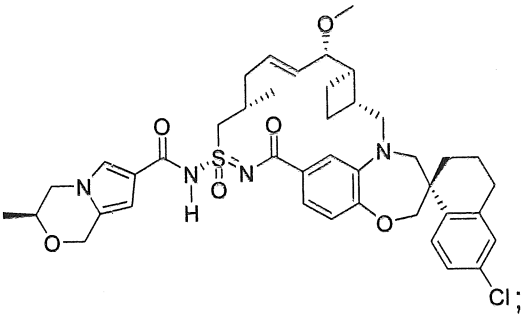


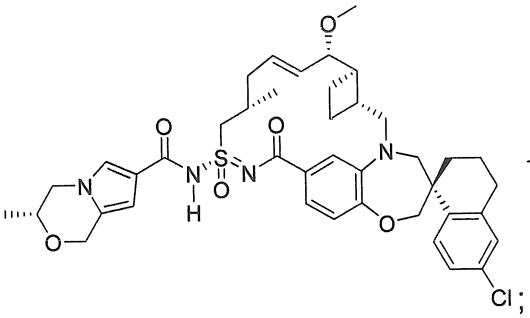


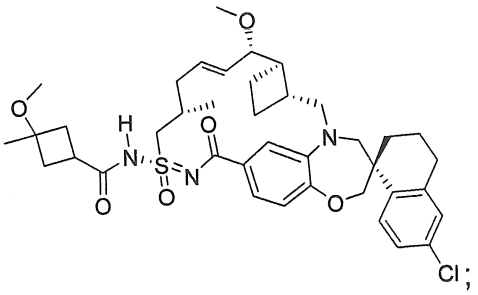


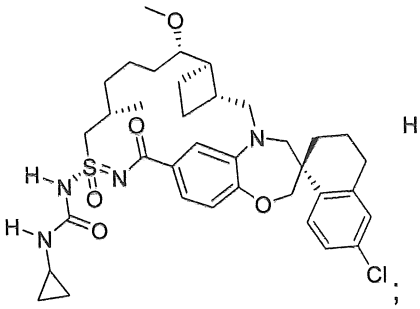


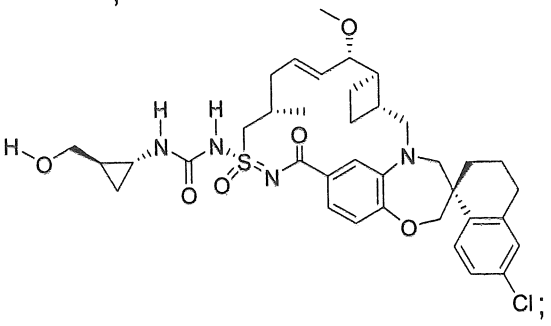


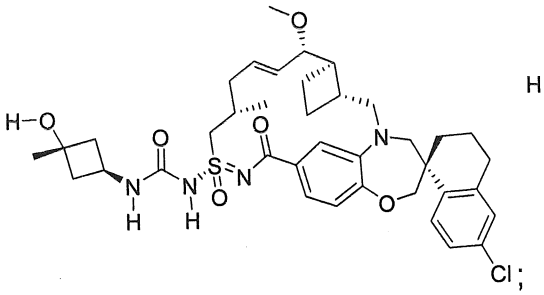


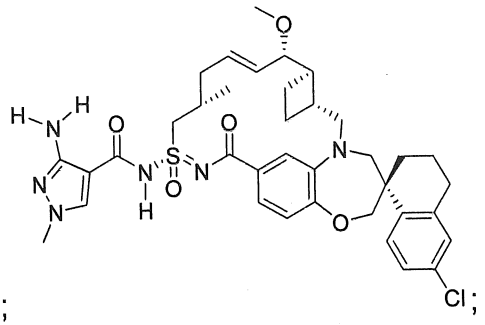


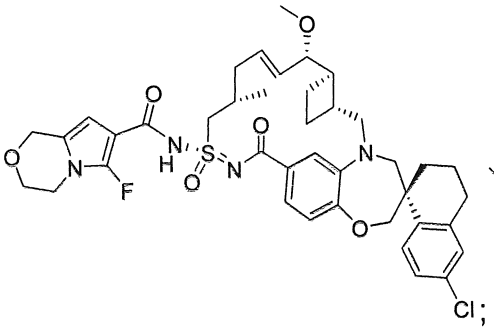


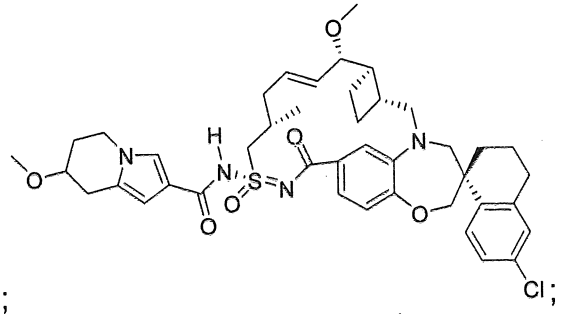


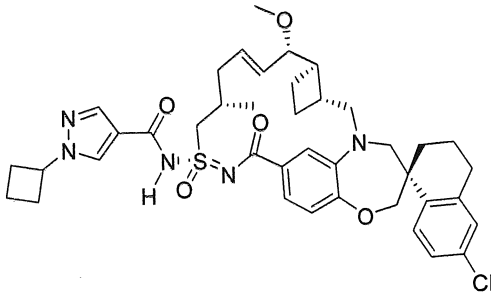


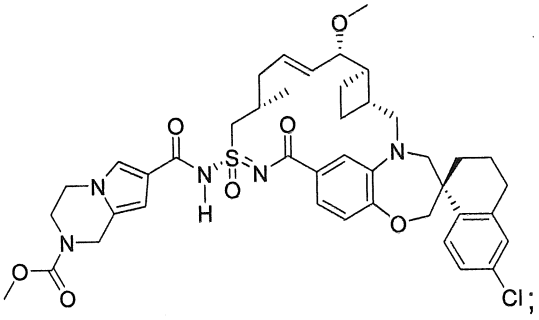


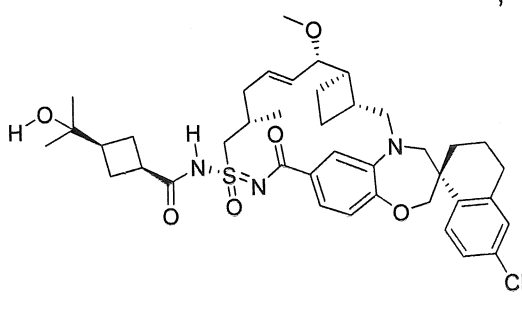


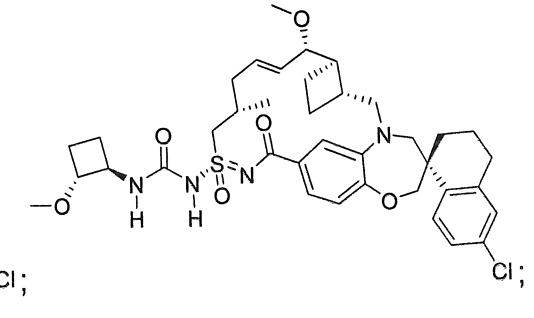


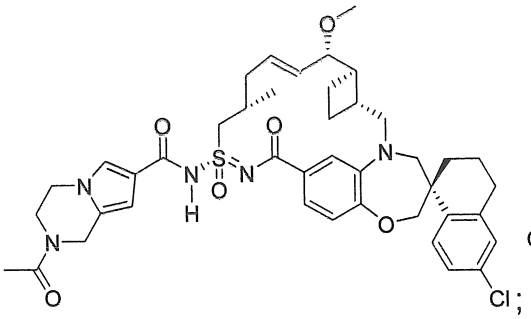


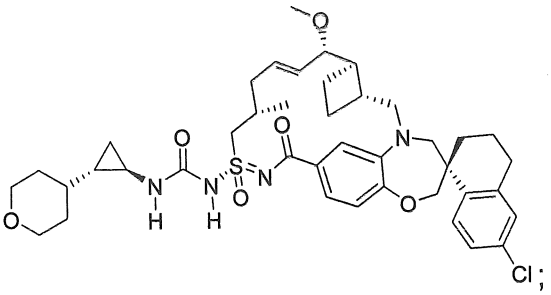


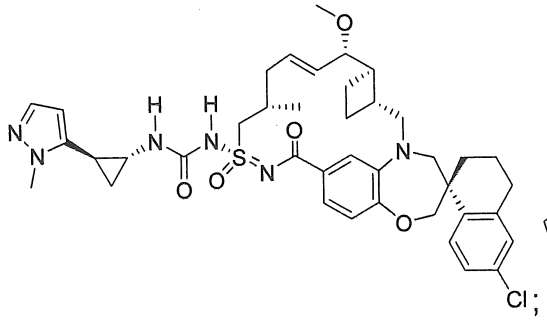


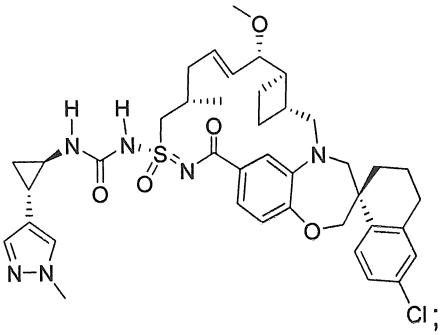


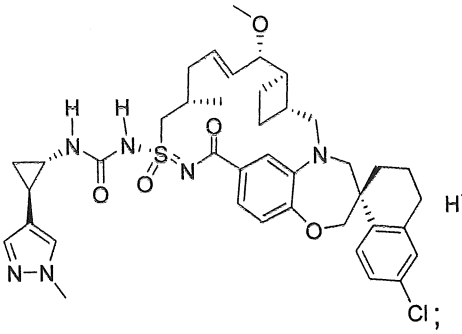


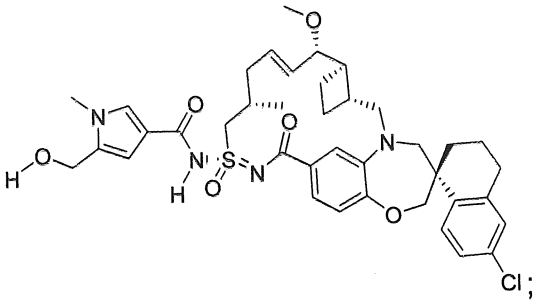


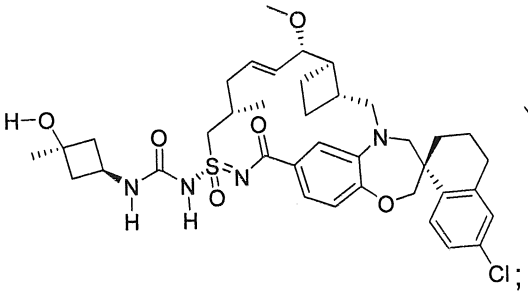


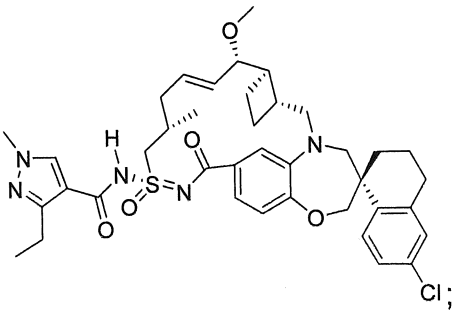


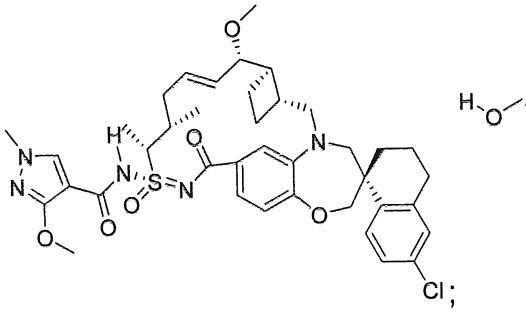


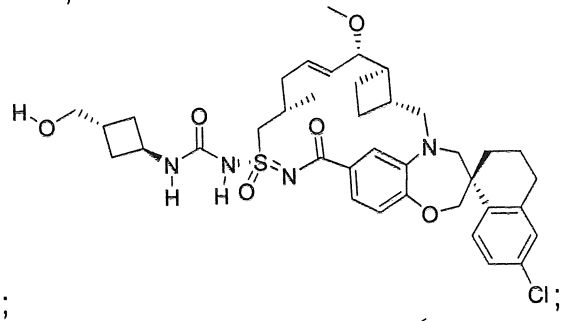


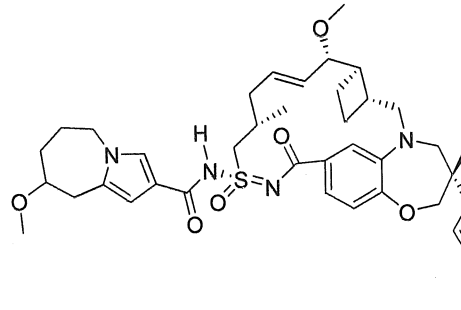


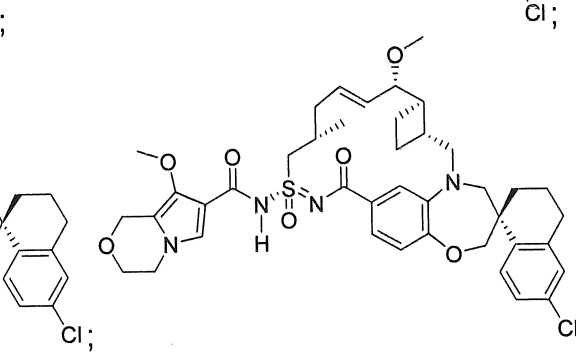


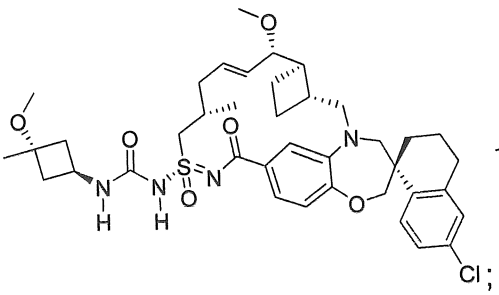


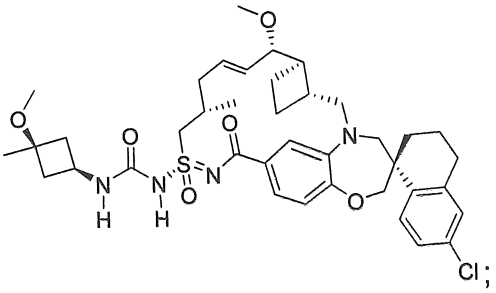


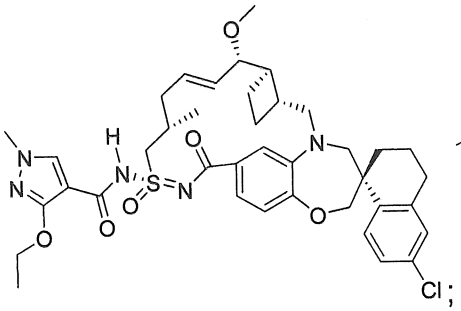


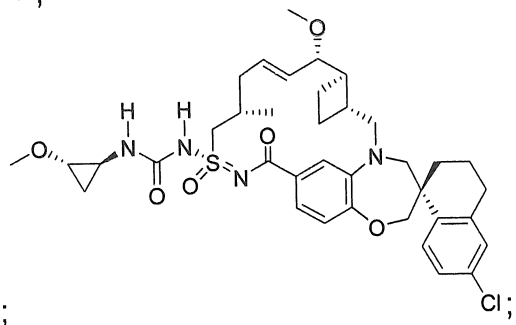


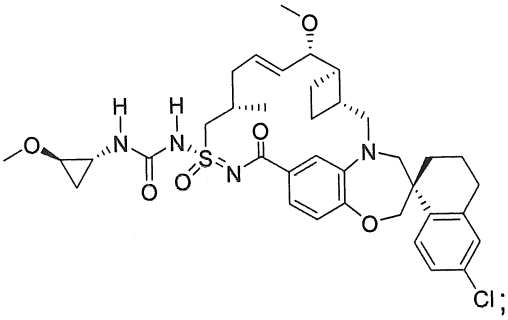


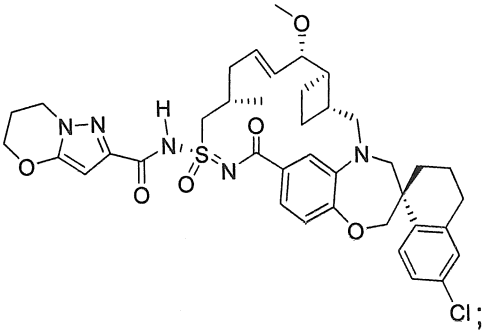


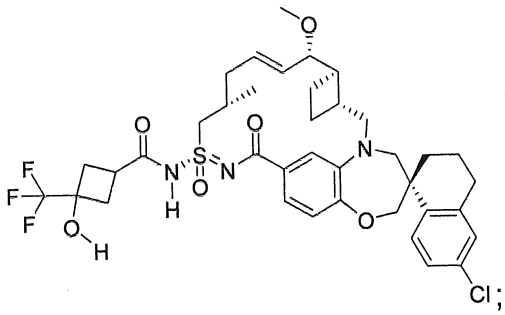


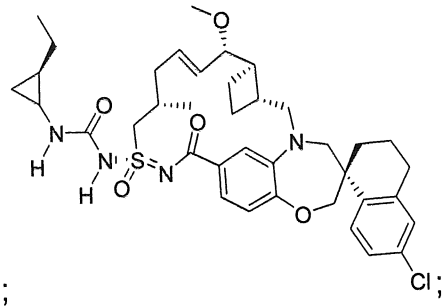


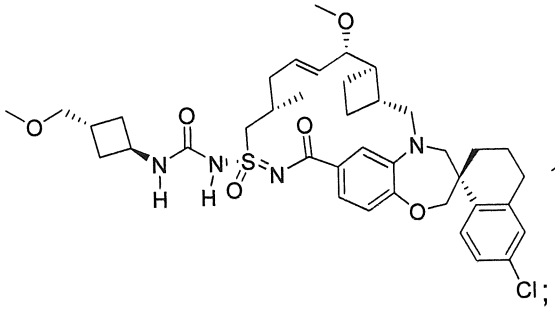


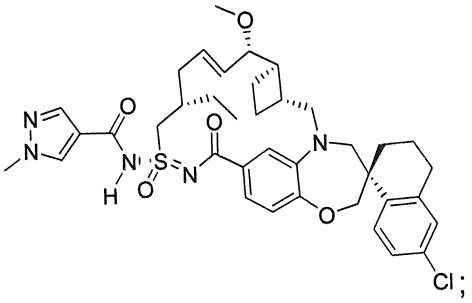


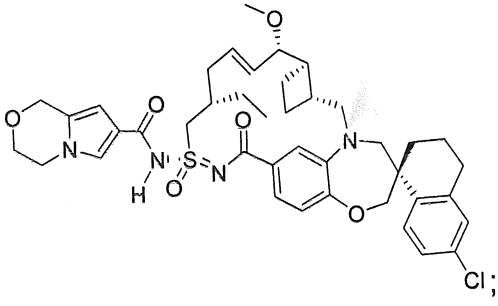


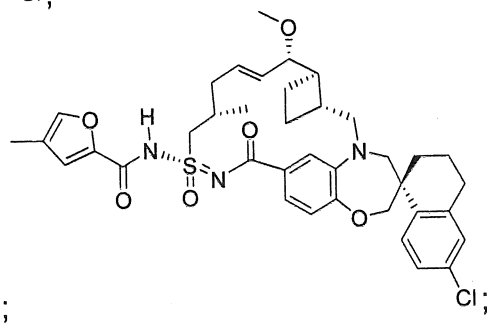


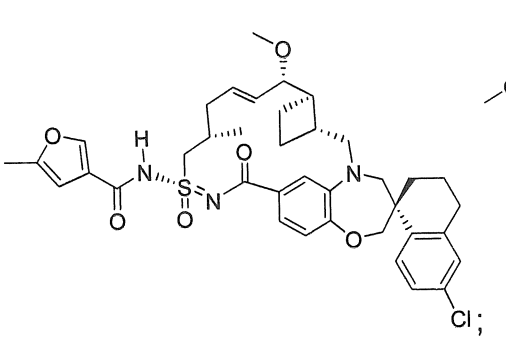


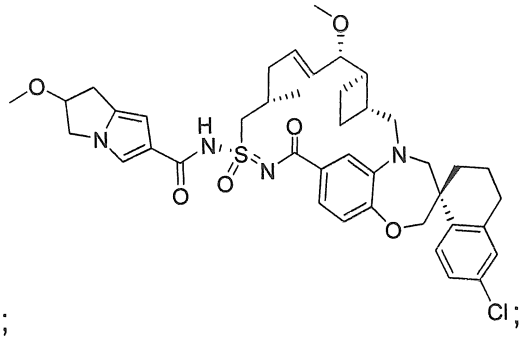


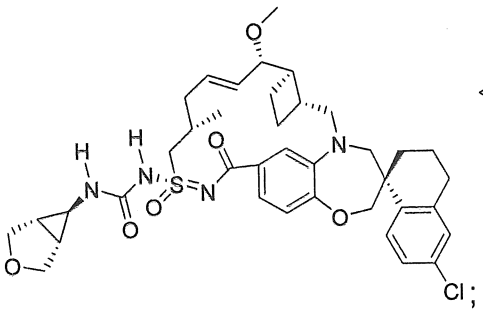


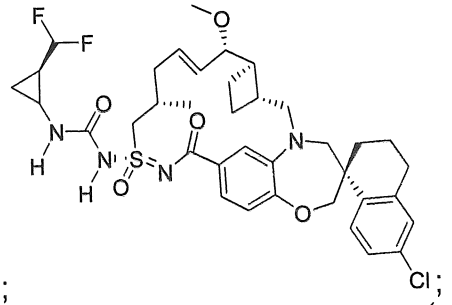


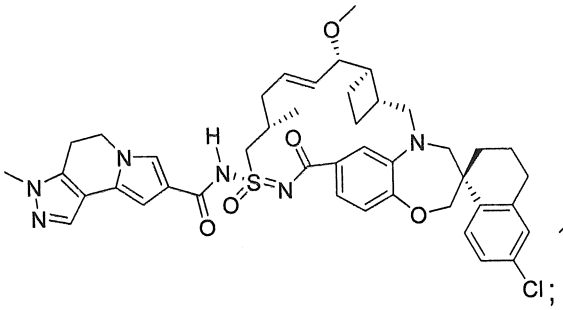


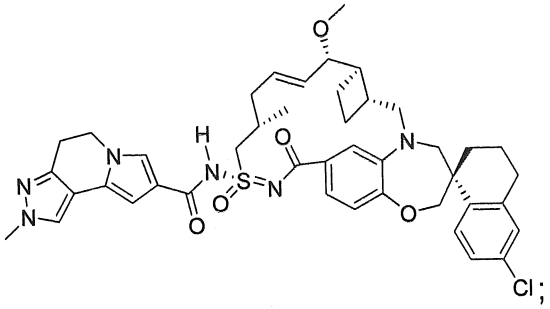


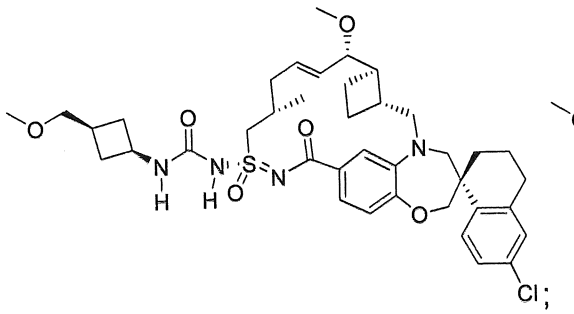


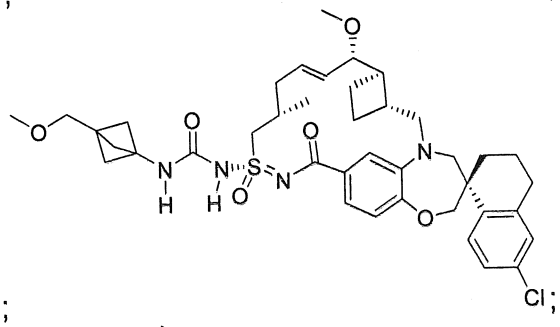


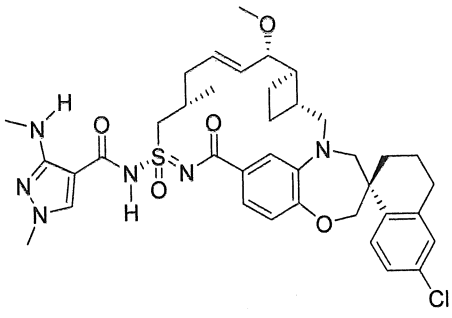


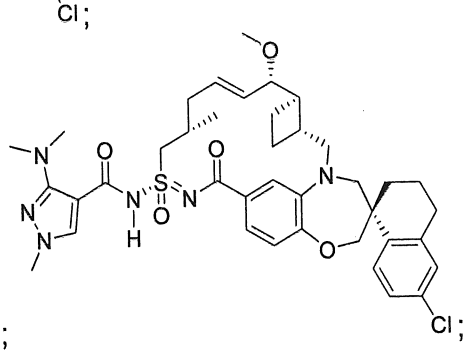


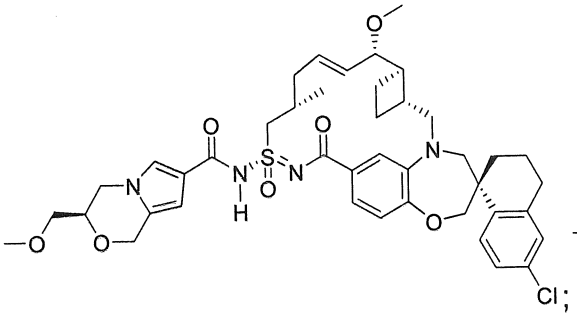


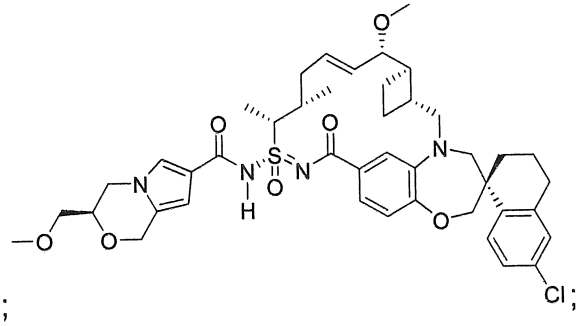


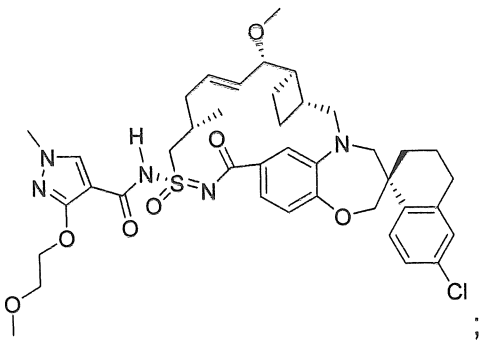


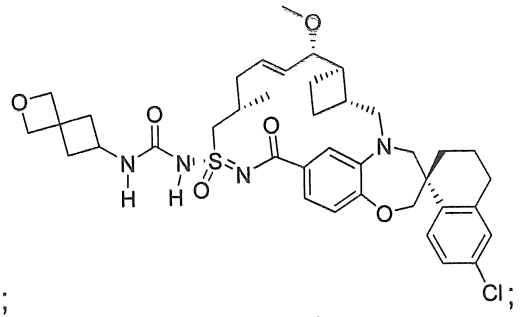


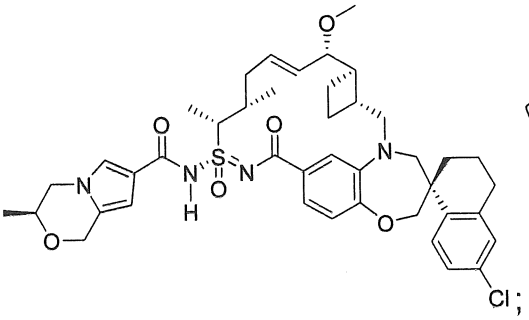


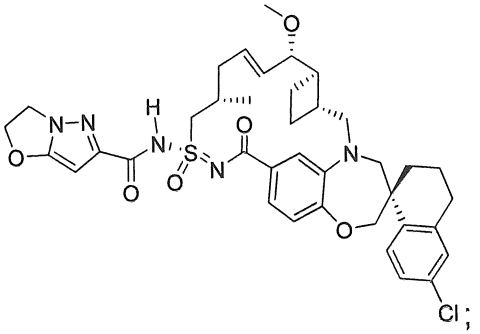


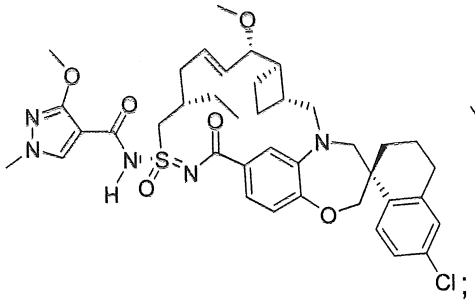


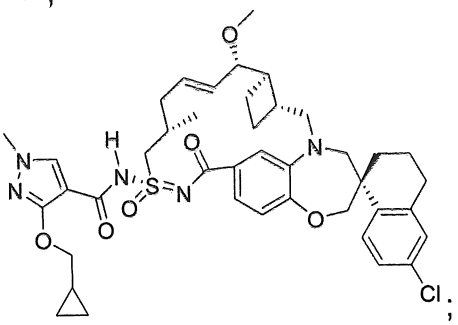

;

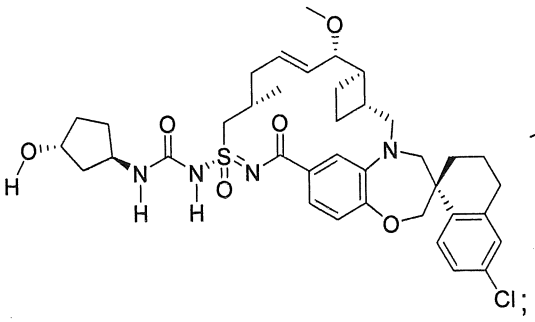

;

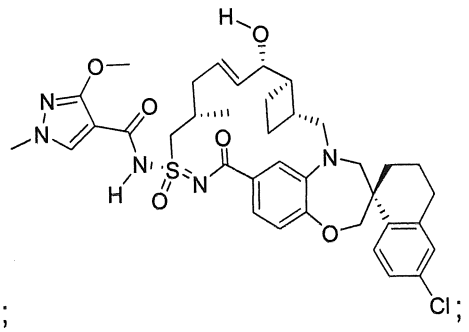

;

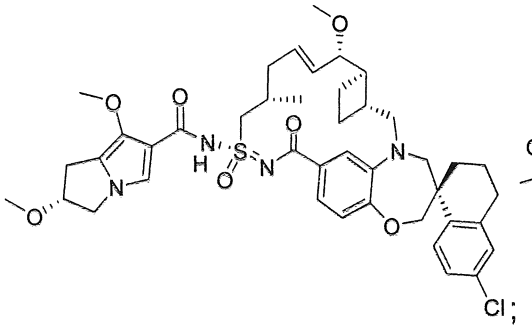

;

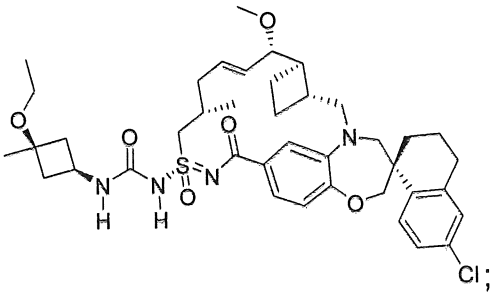

;

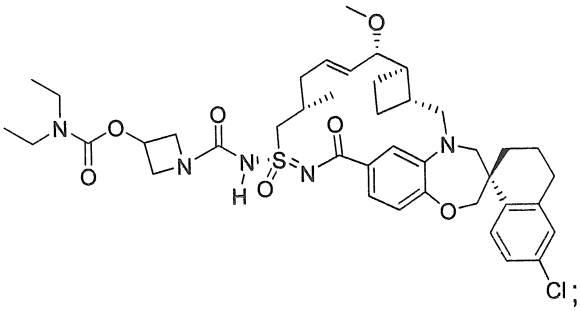

;

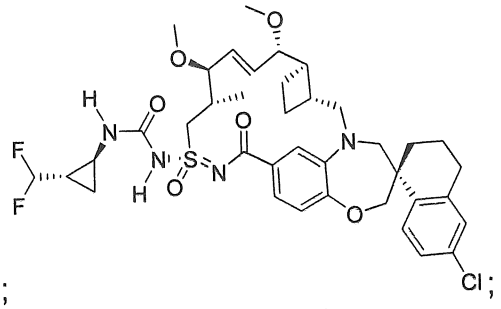

;

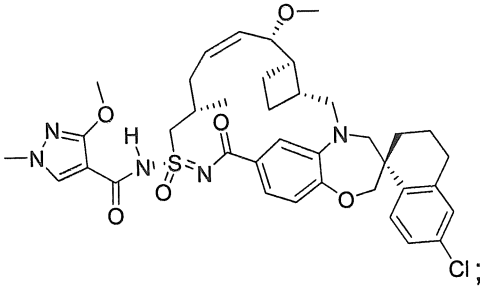

;

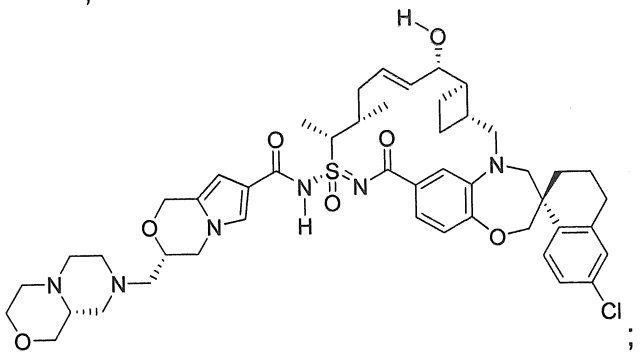

;

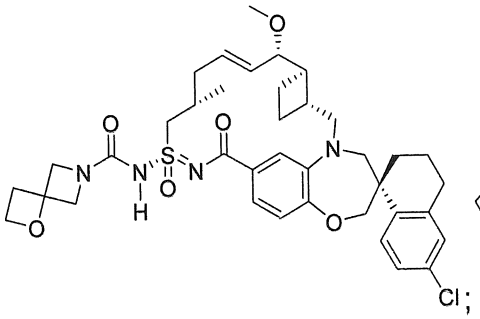

.

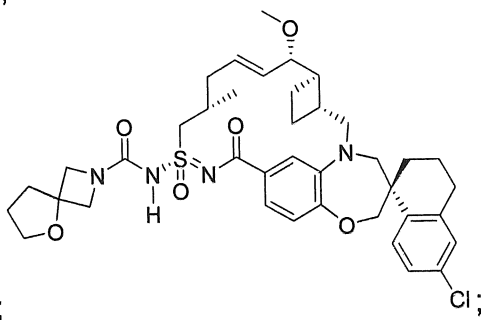


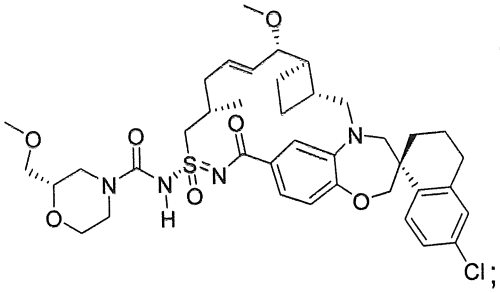


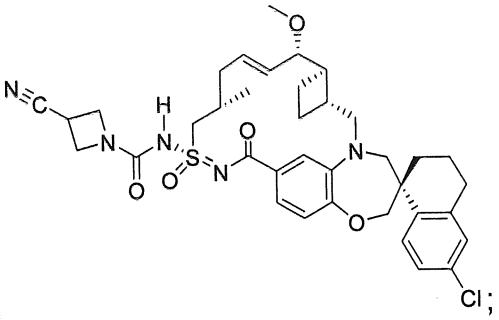


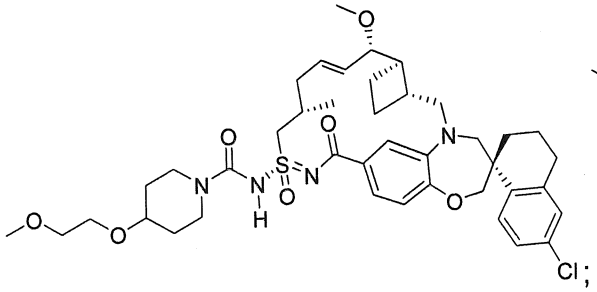


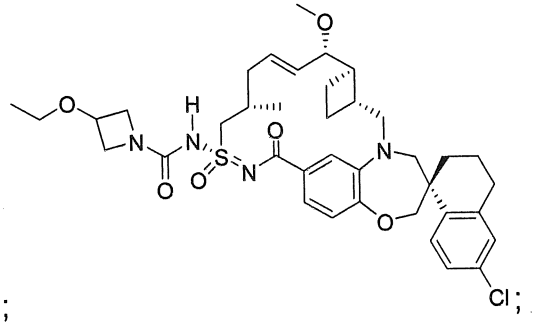


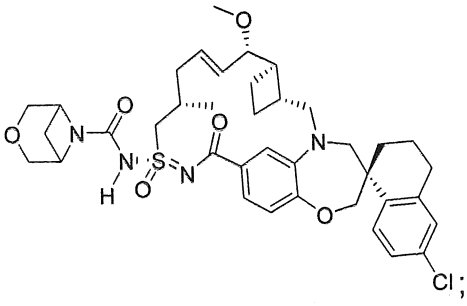


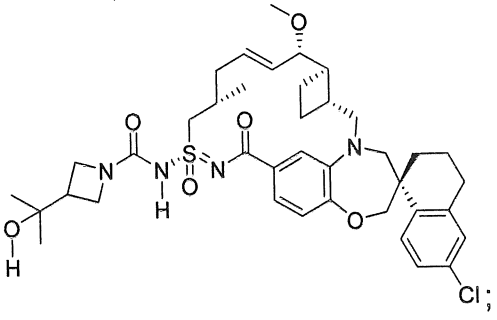


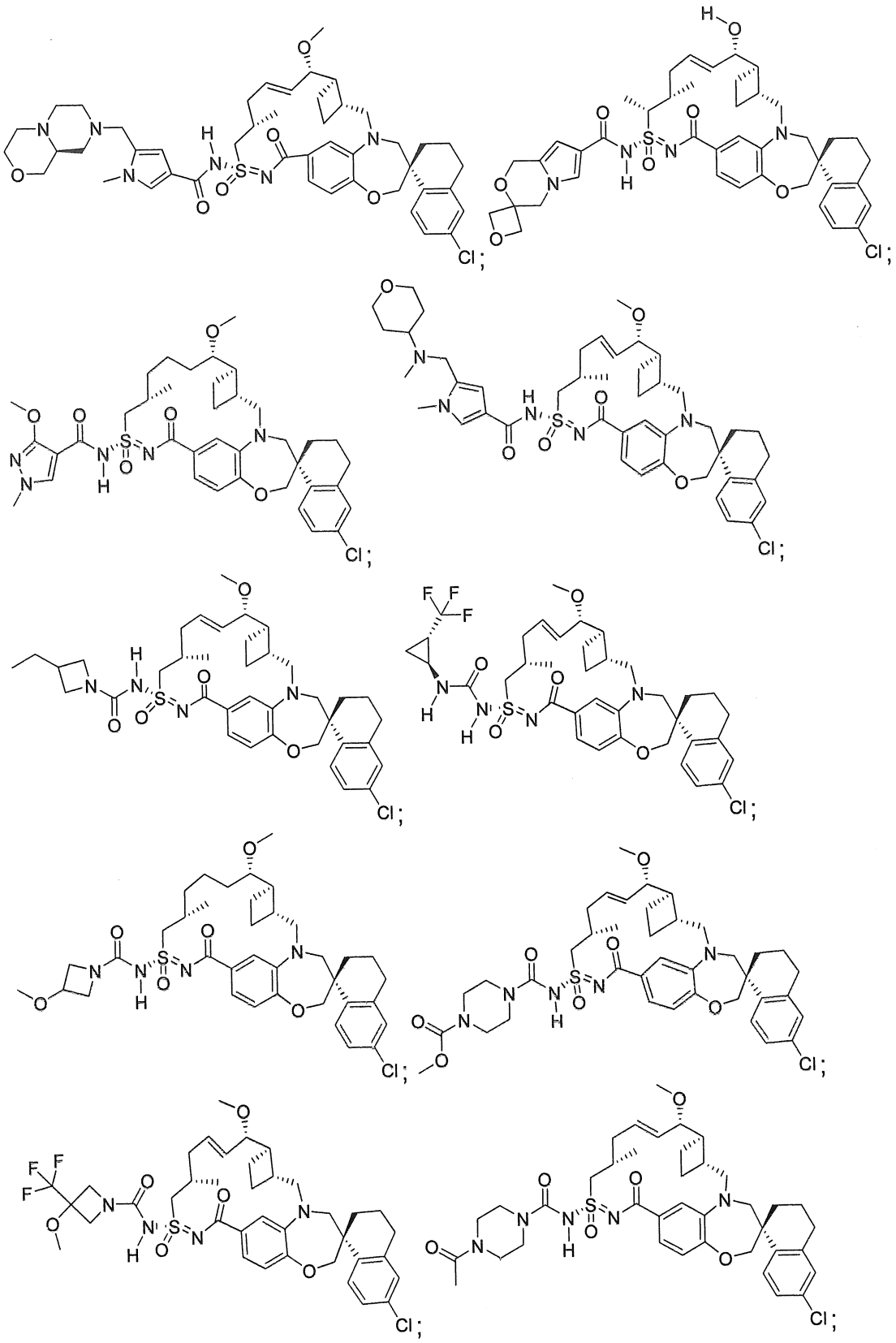


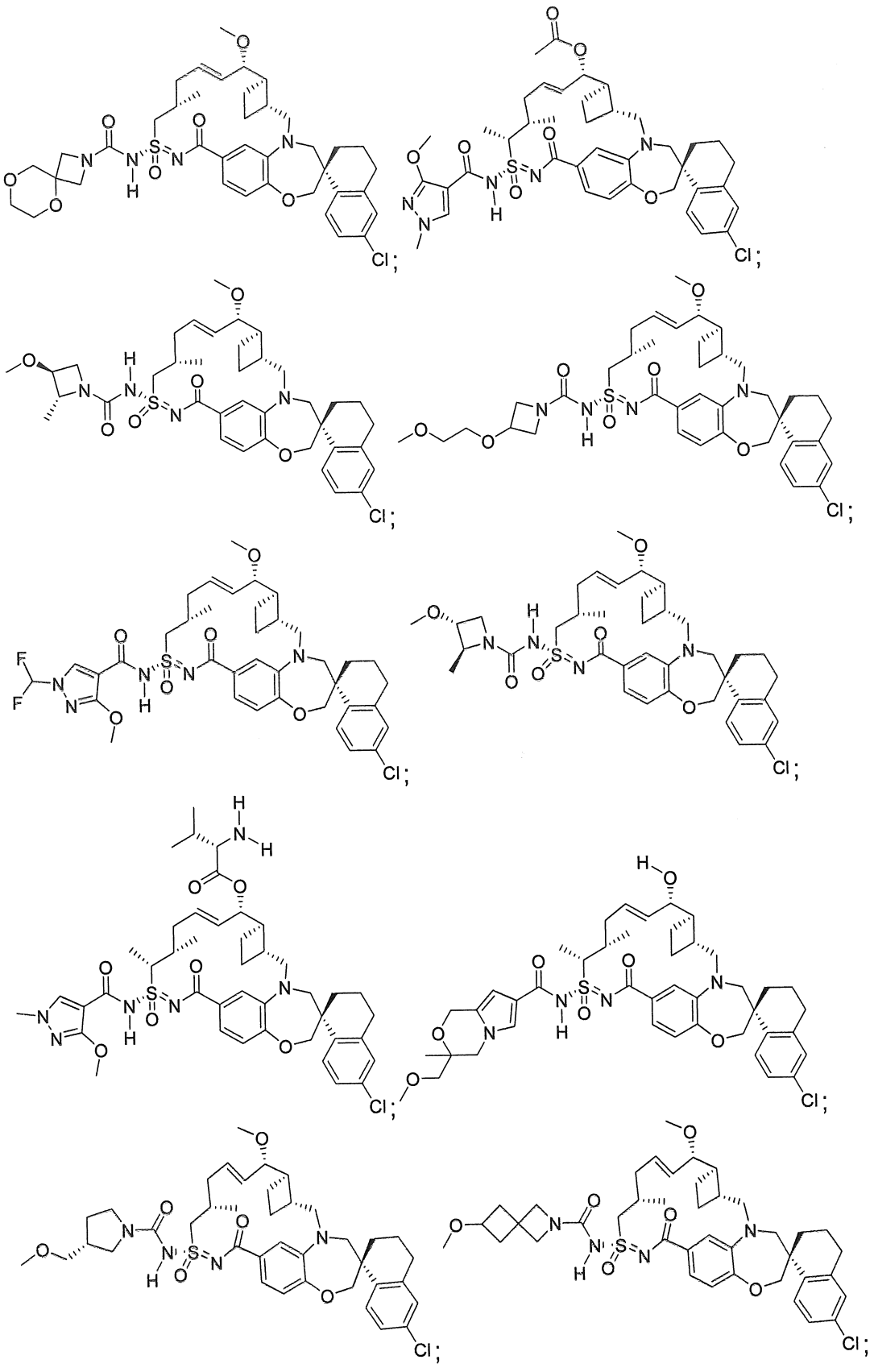


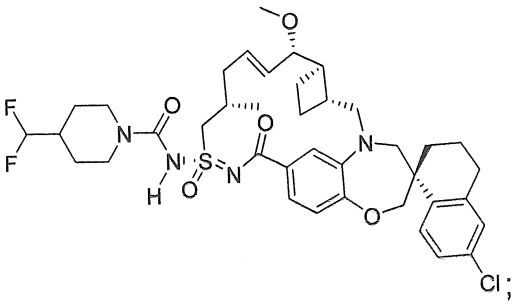


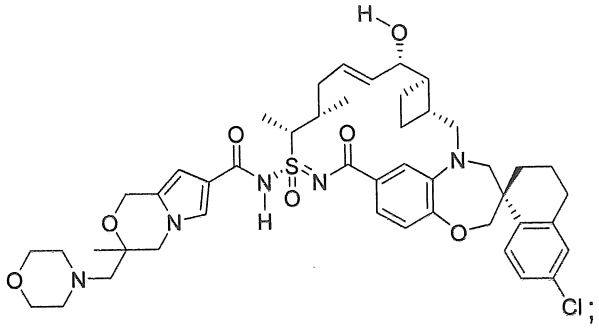


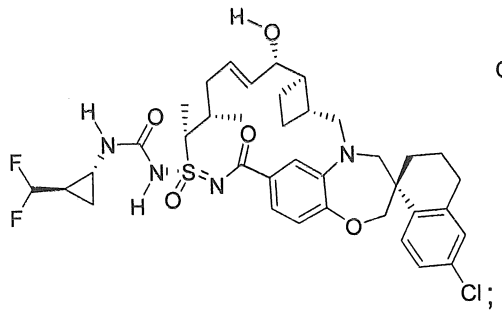


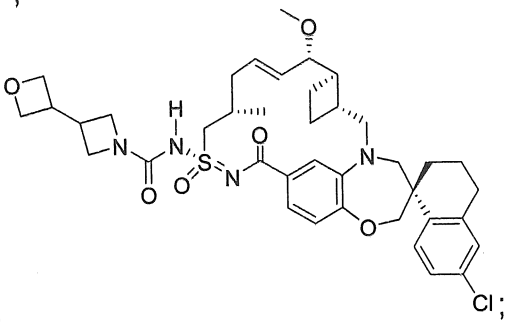


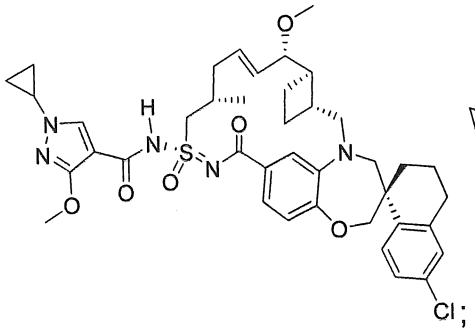


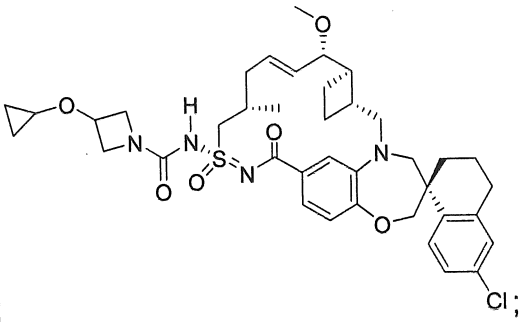


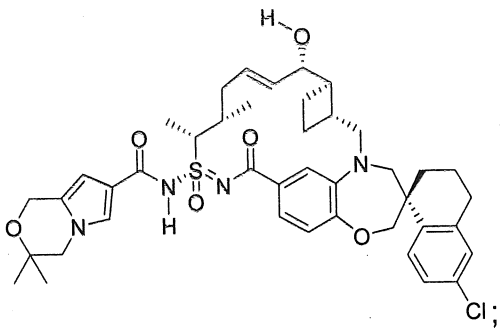


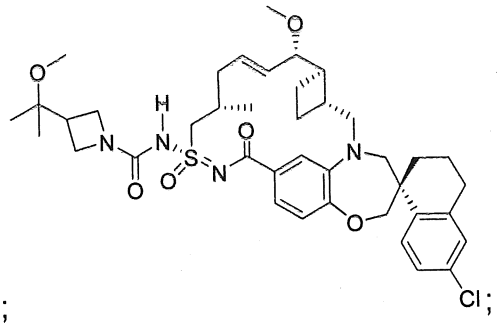


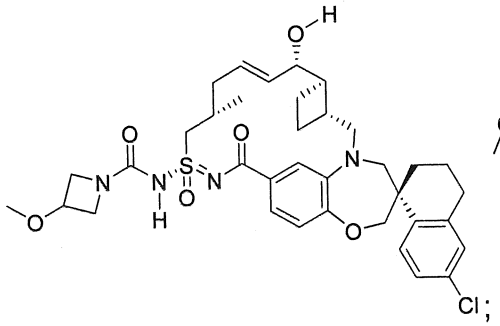


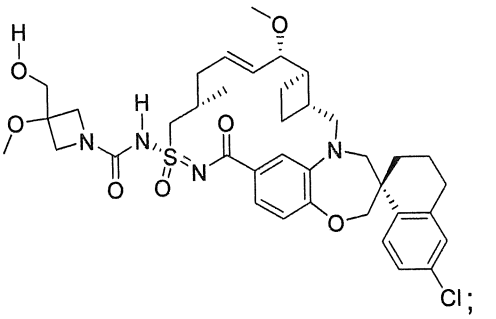


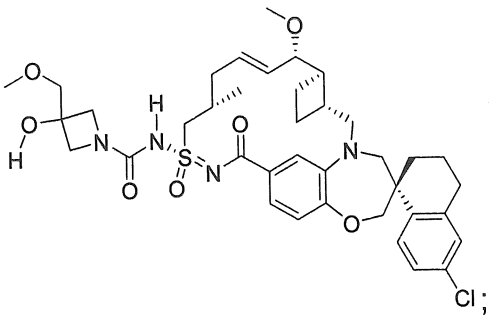


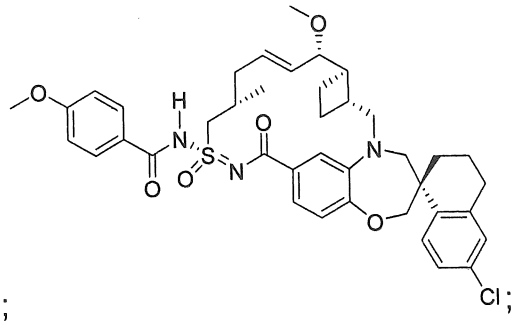


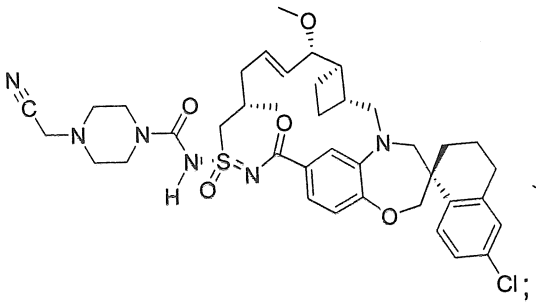


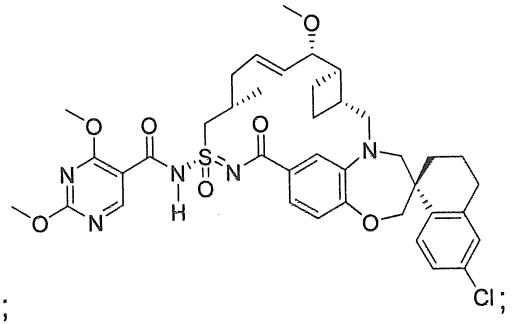


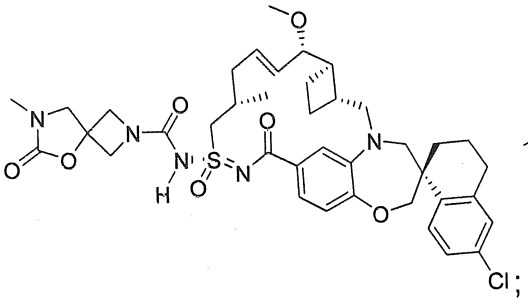


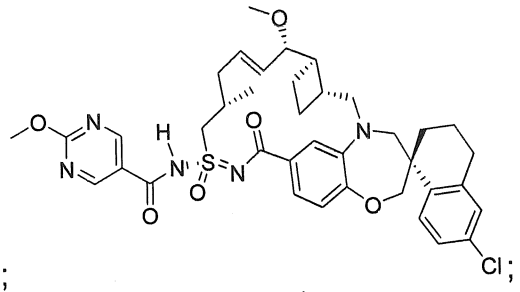


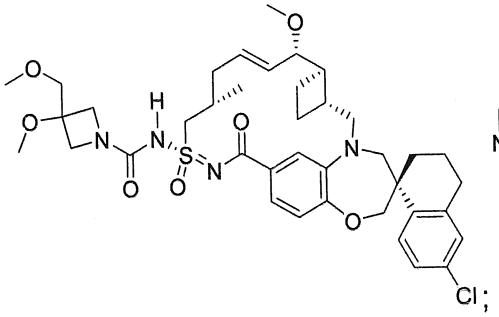


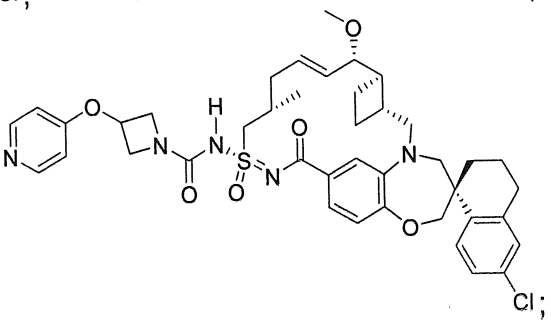


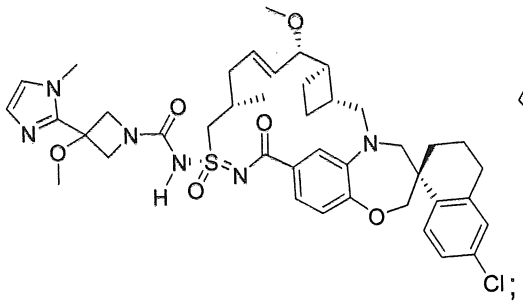


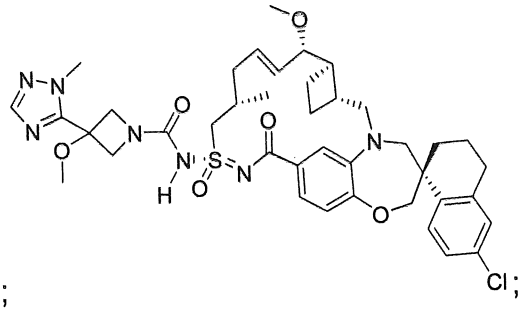


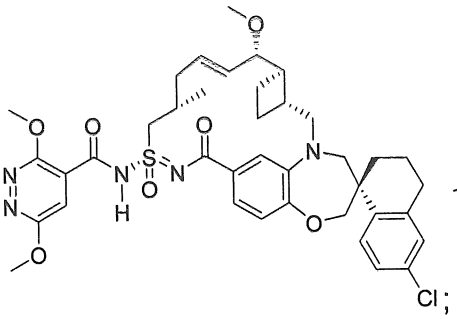


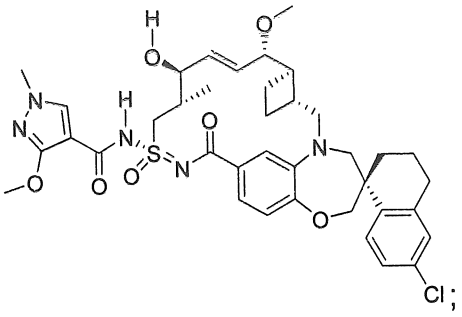


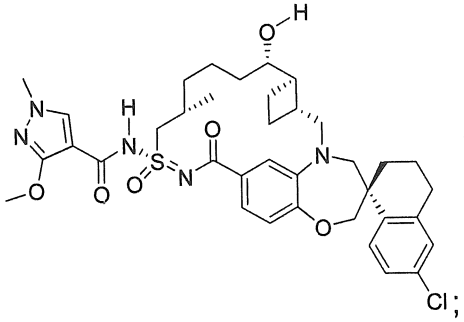


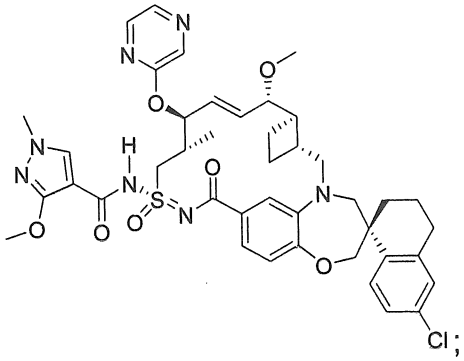


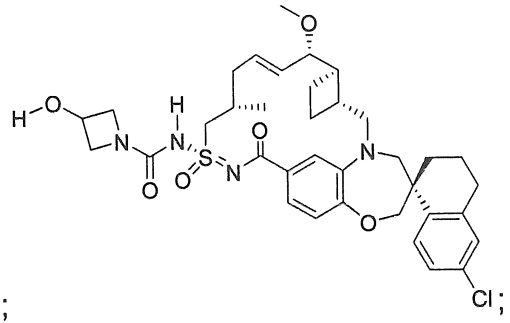


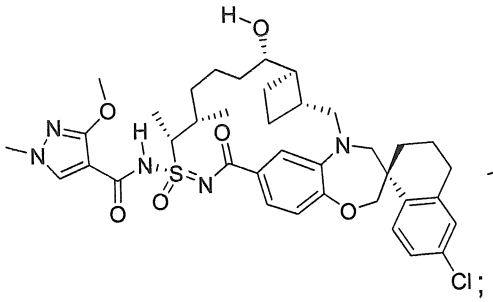


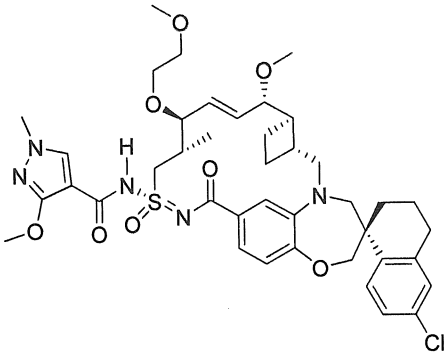


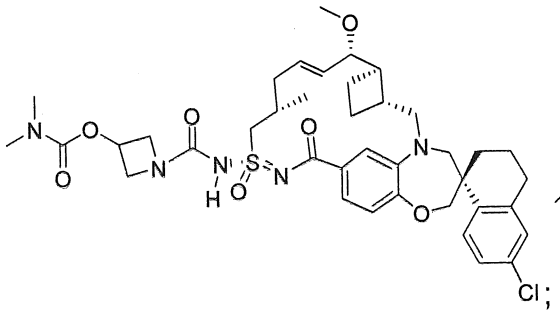


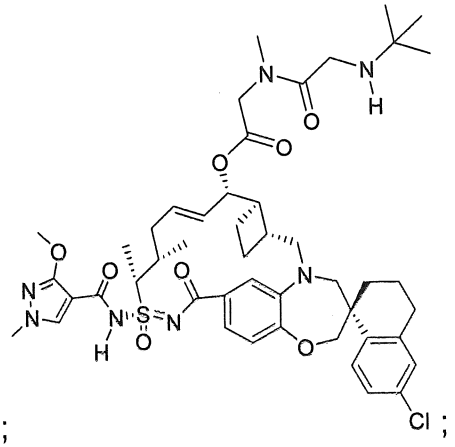


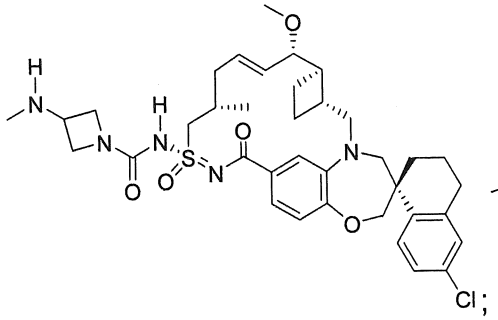


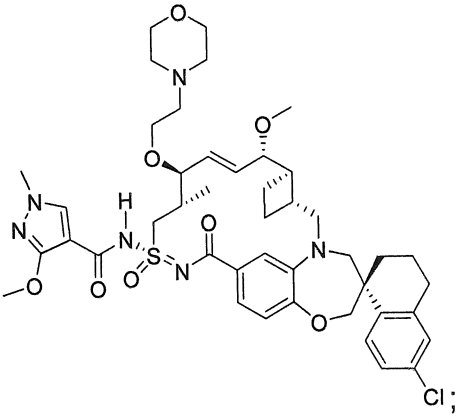


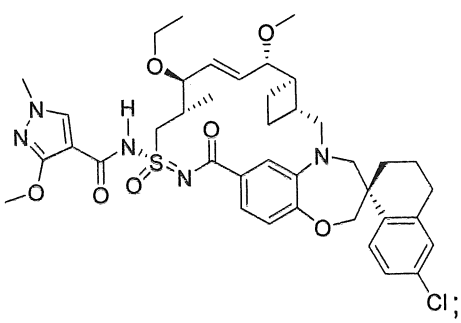


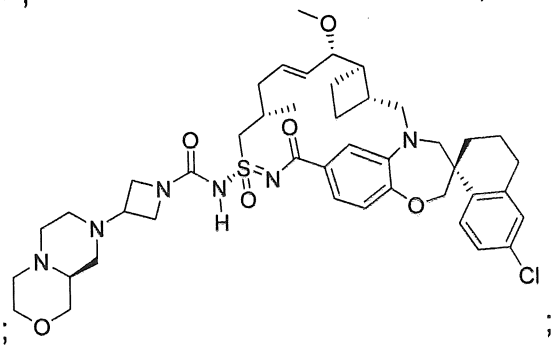




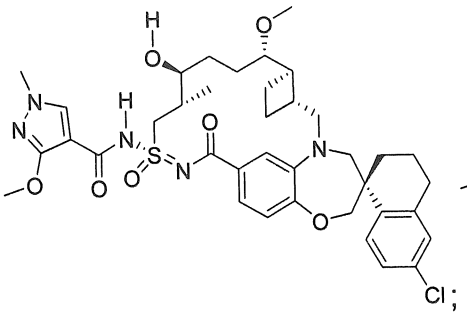


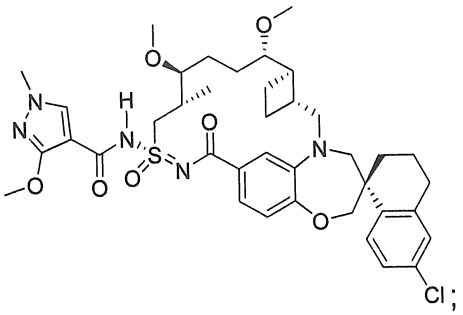


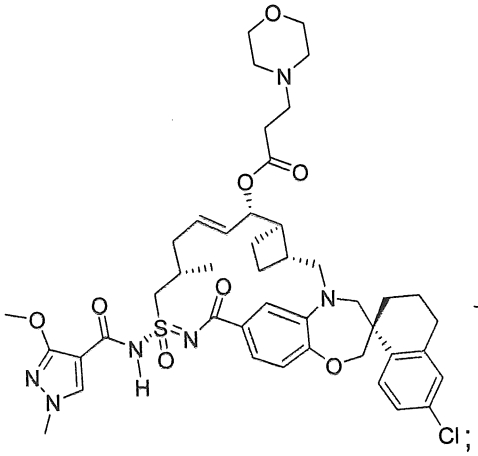


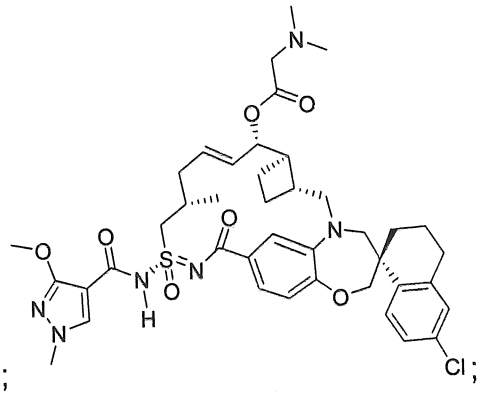


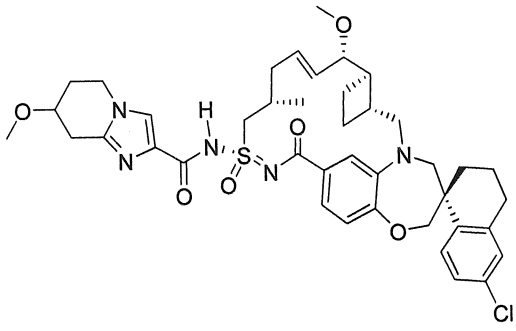
;

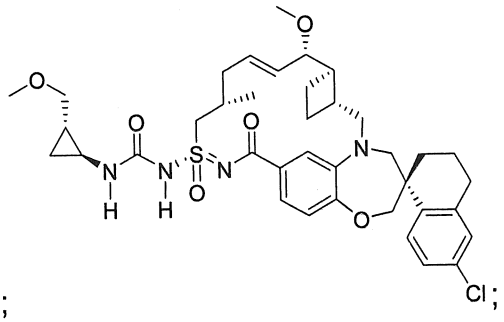


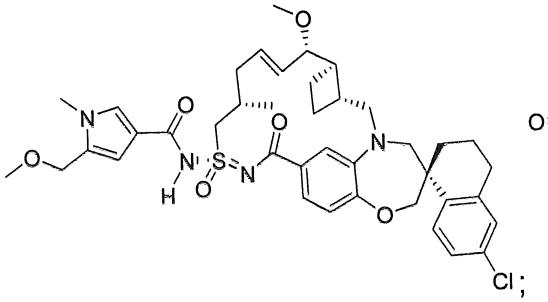


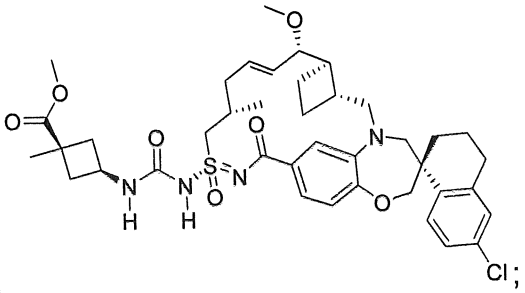


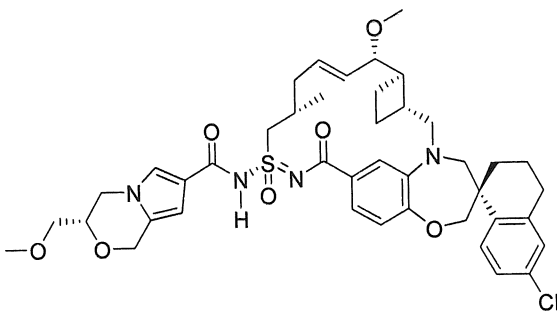


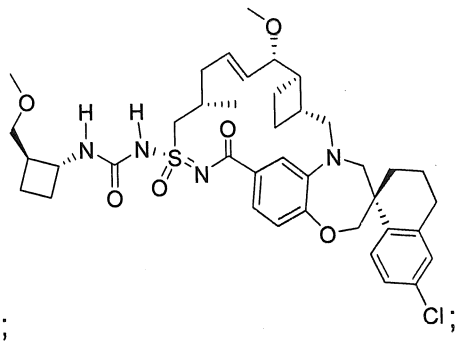


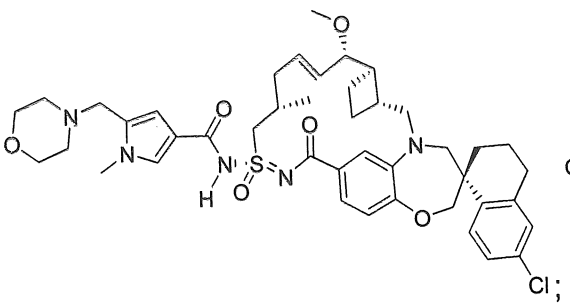


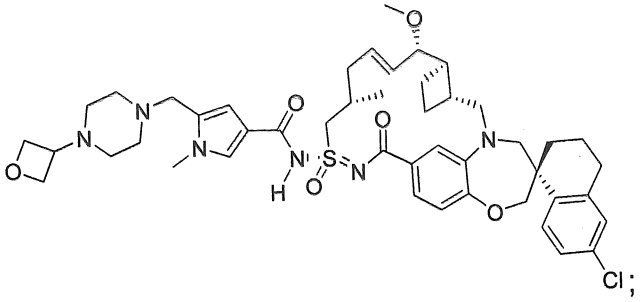


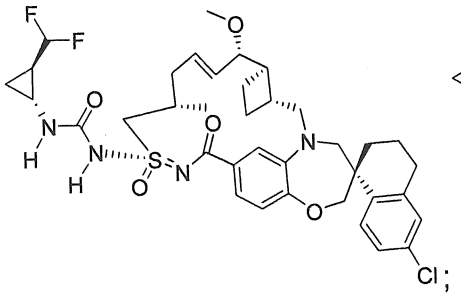


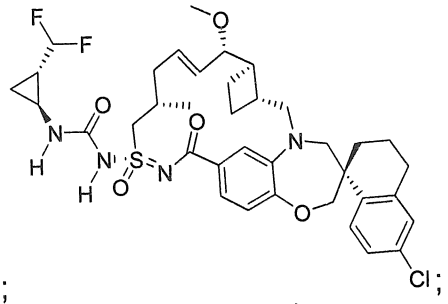


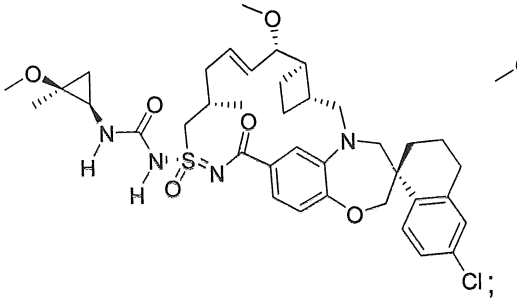


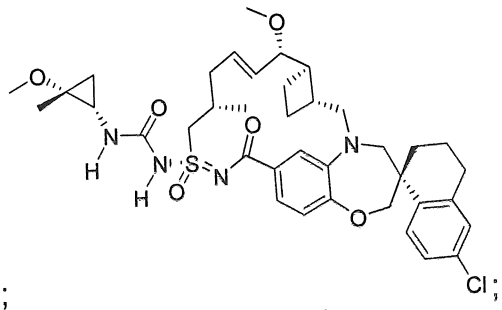


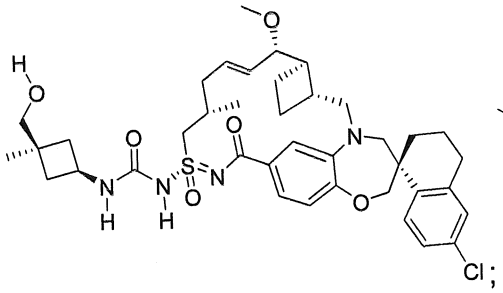


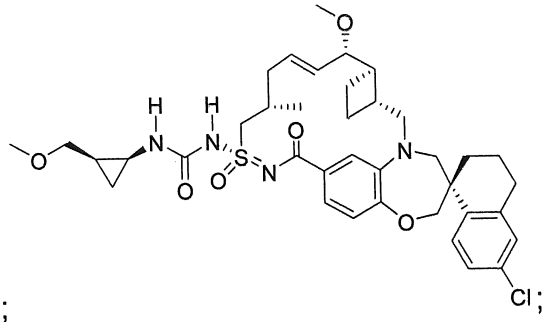


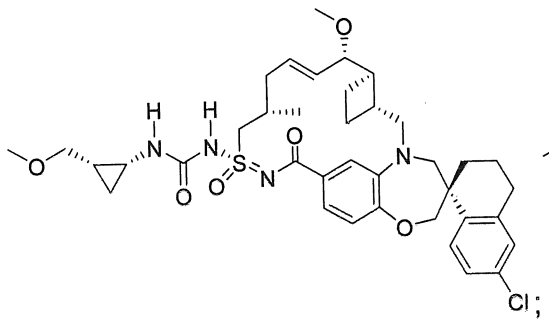


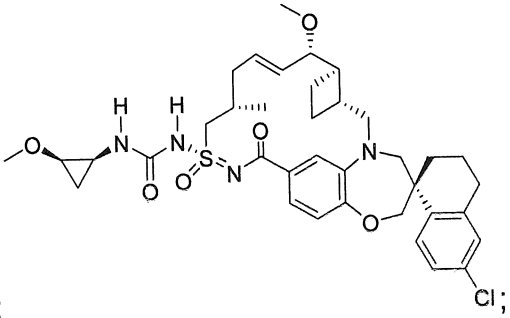


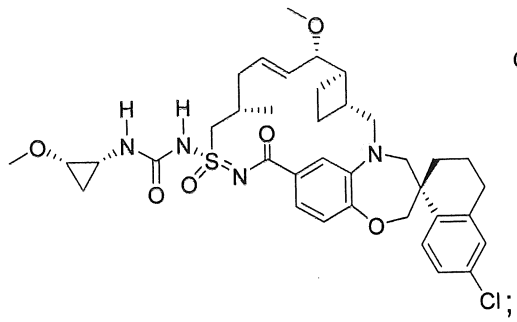


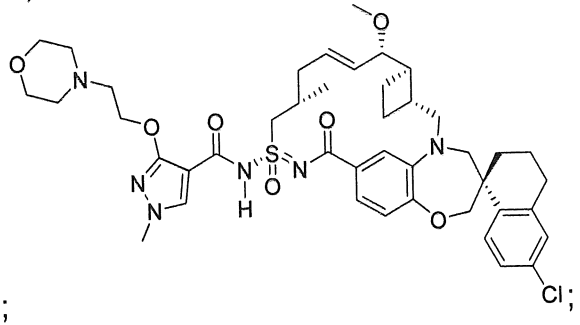


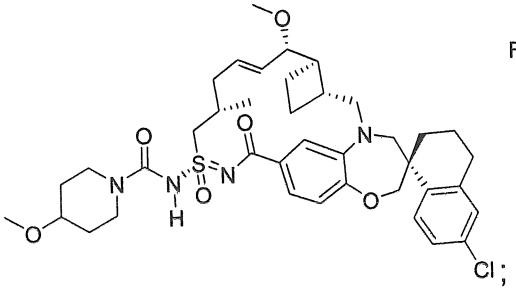


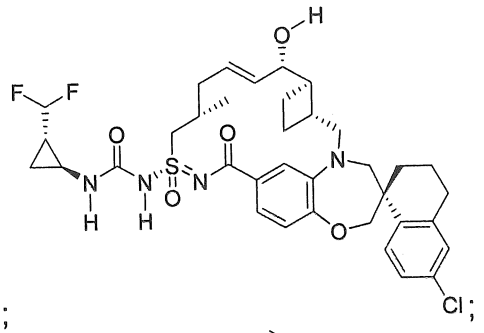


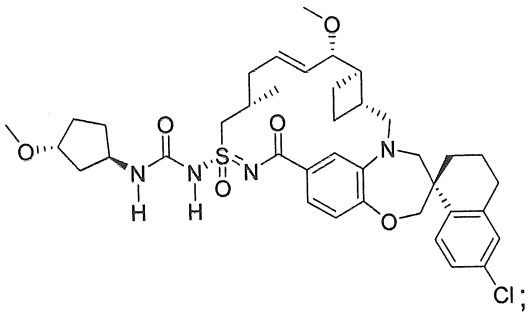


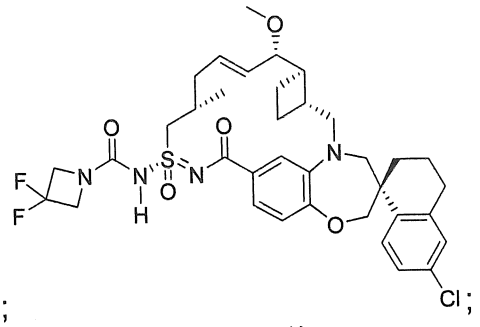


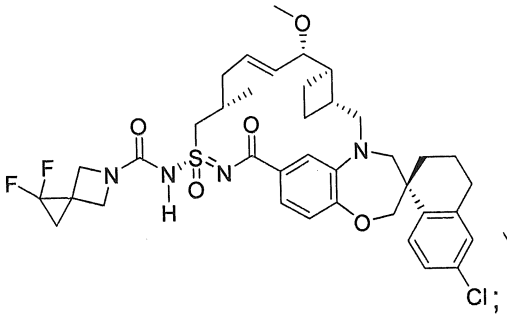


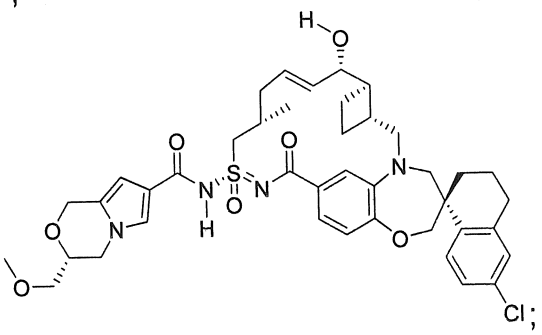


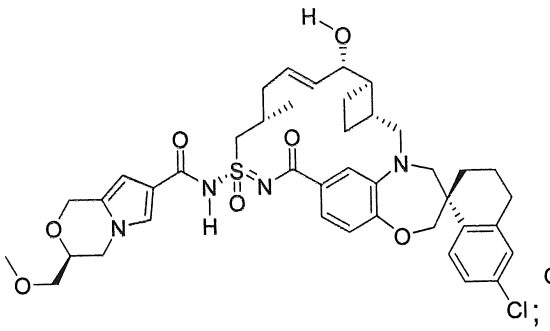


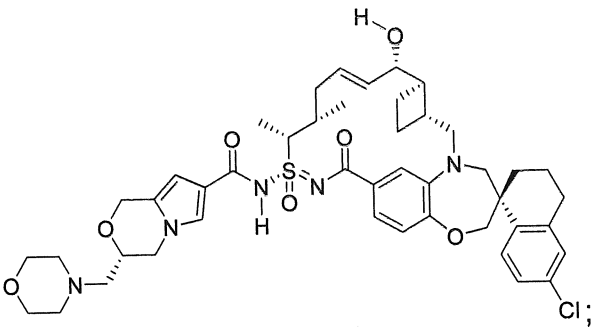


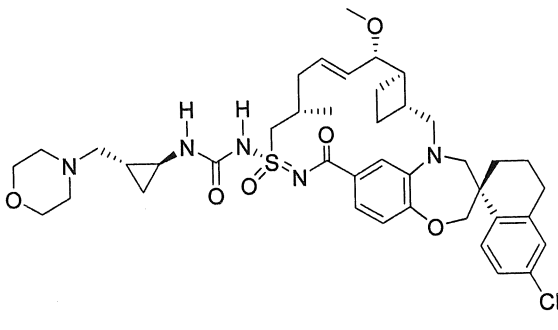


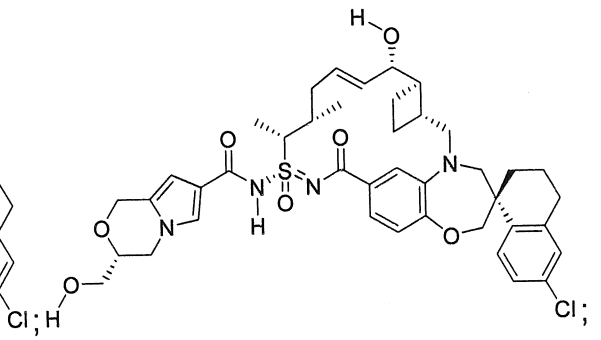


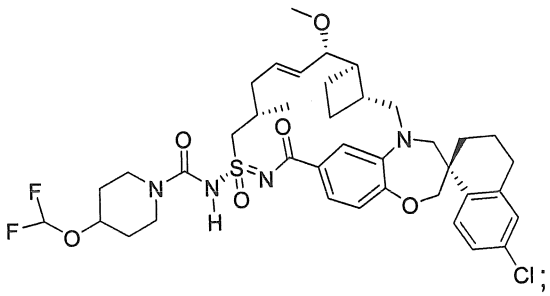


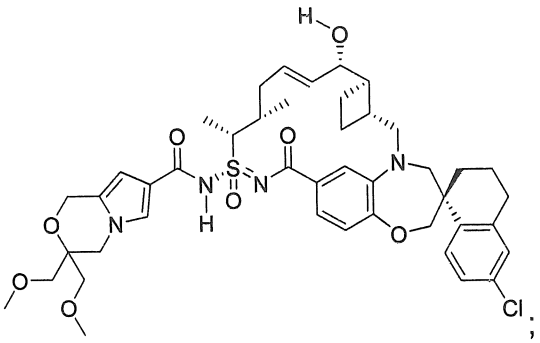


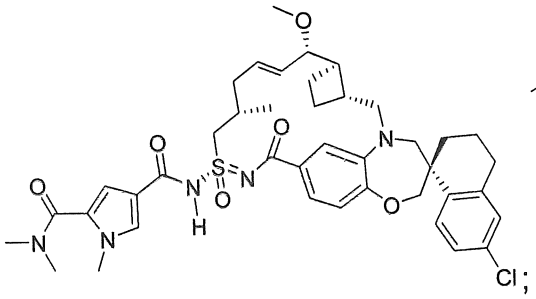


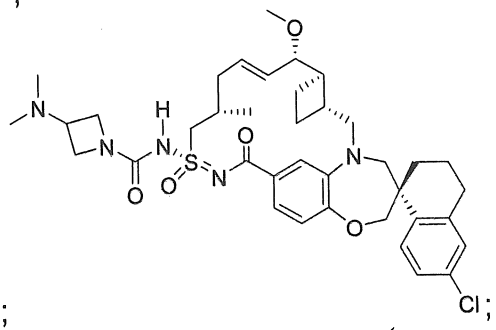


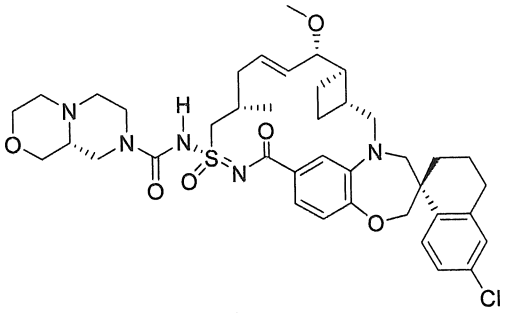


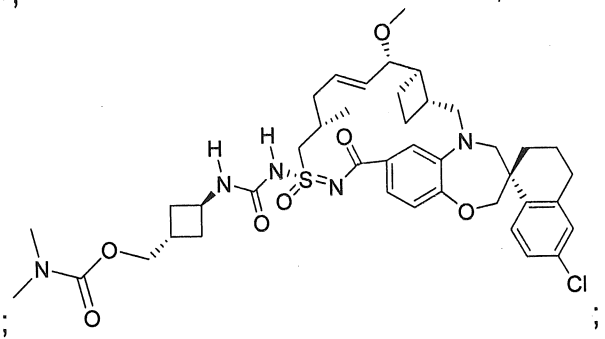


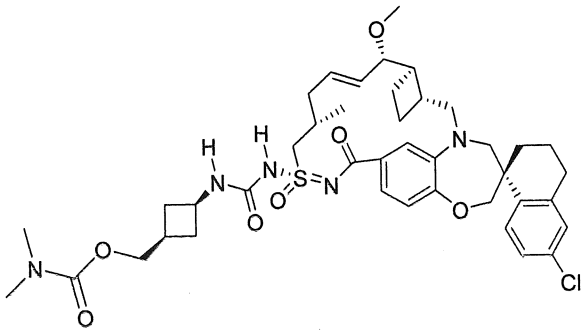


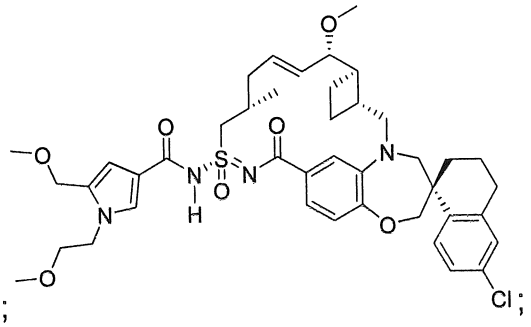


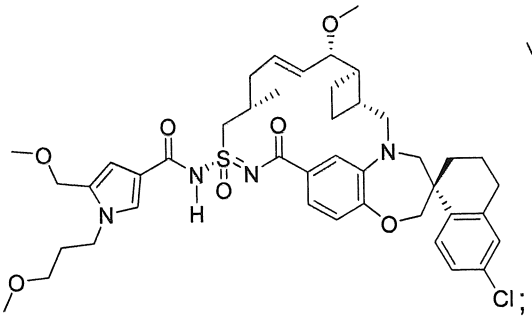


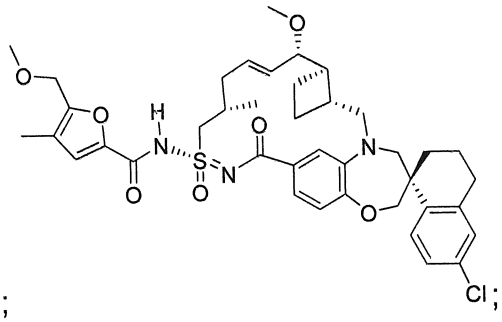


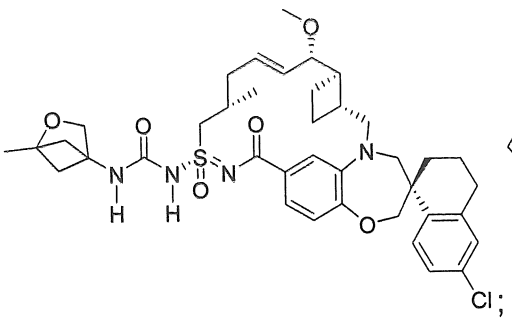


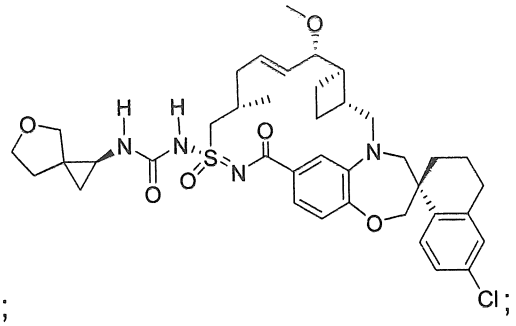


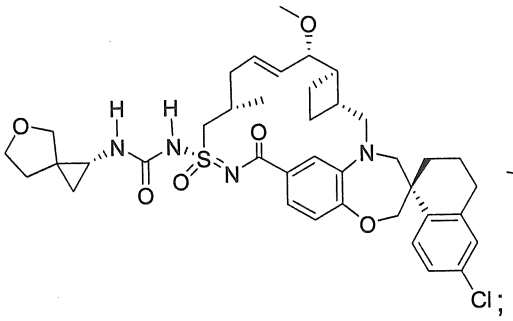


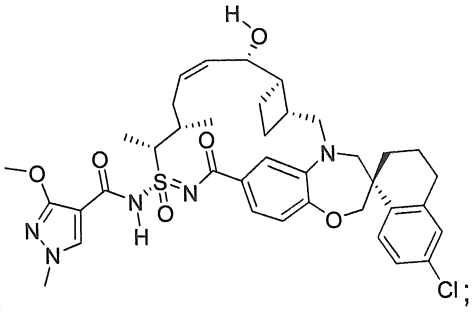


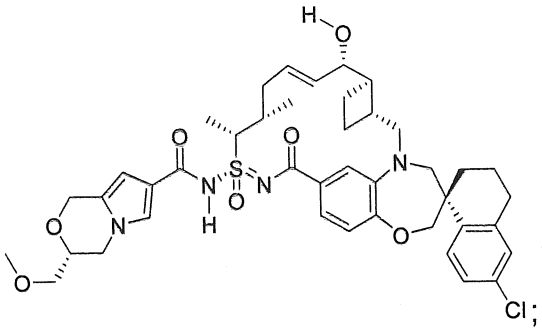


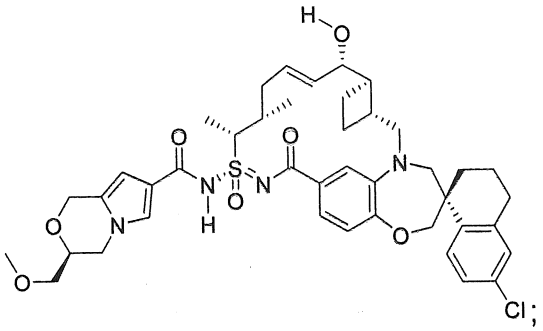


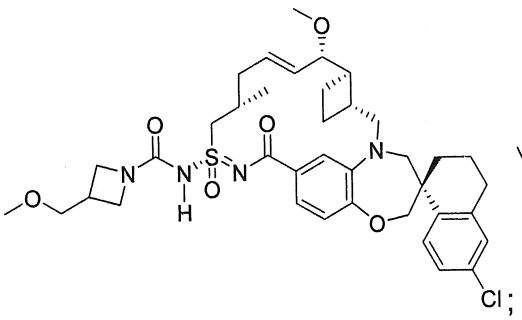


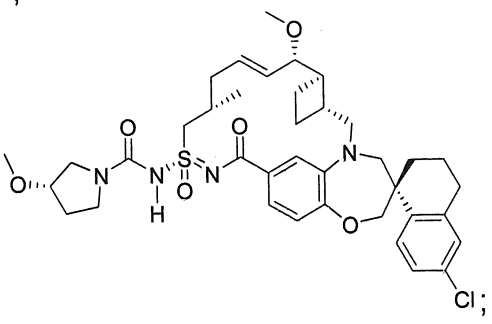


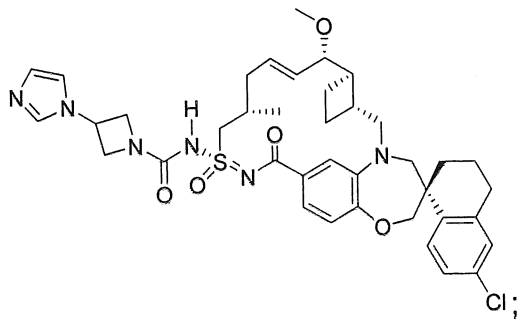


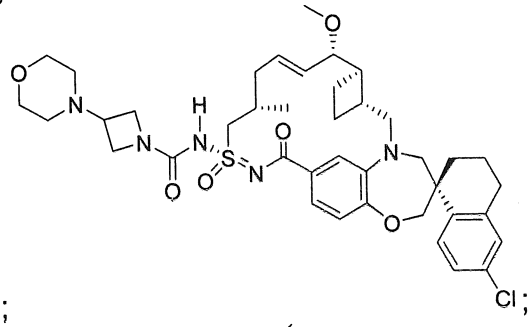


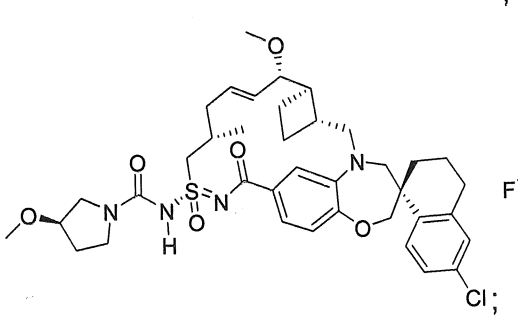


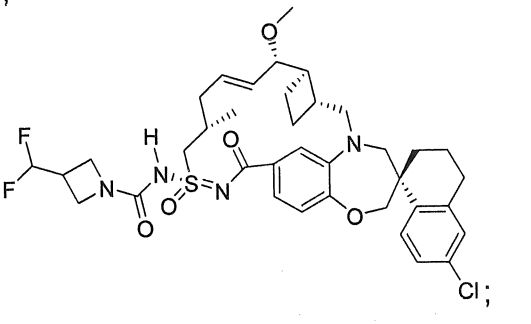


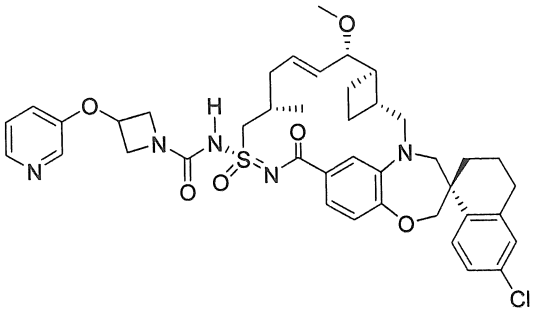


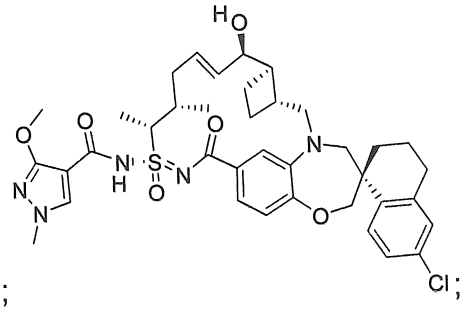


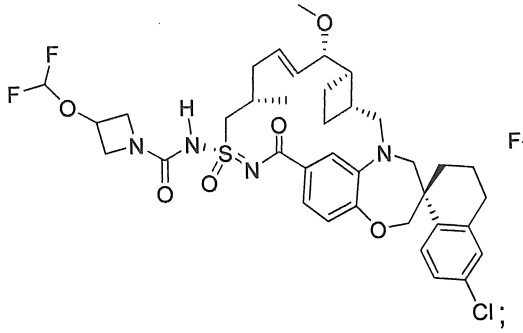


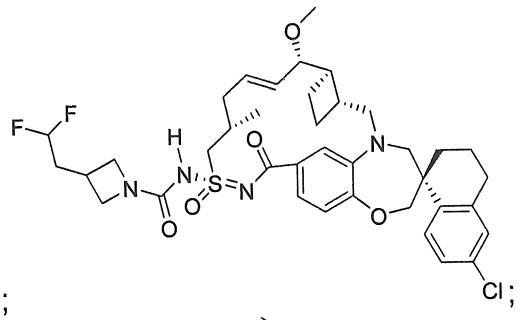


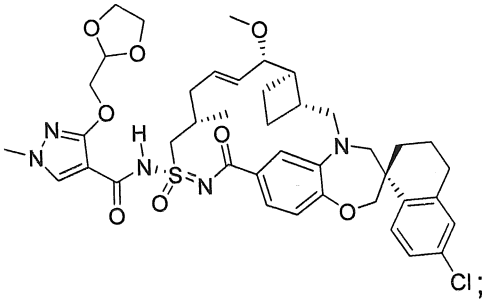


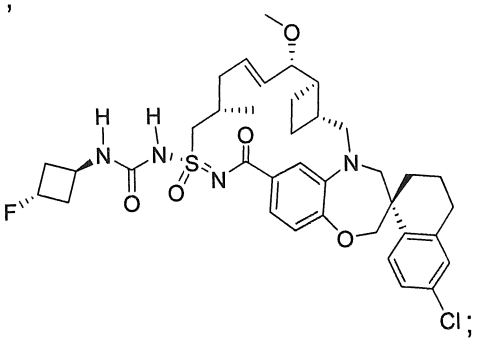


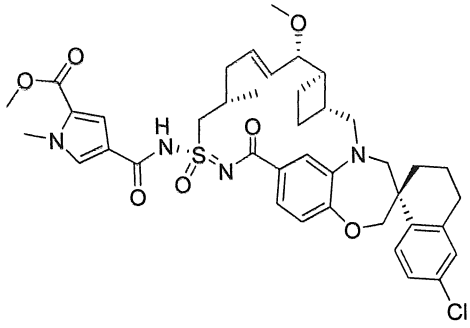


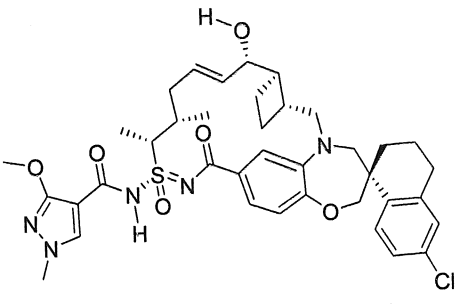


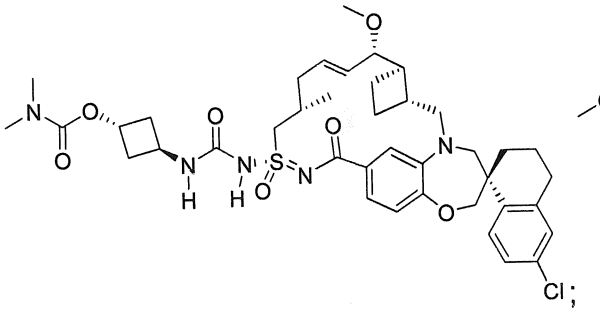


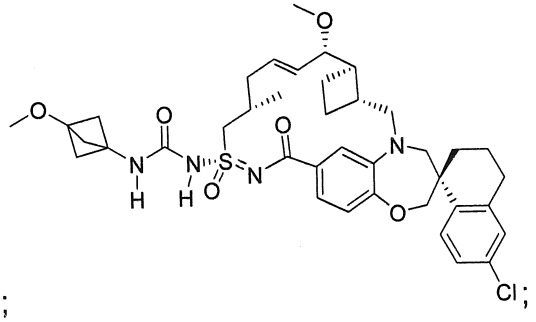


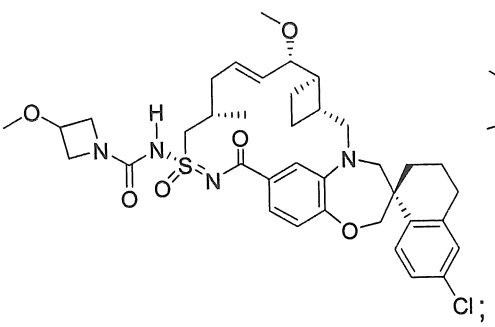


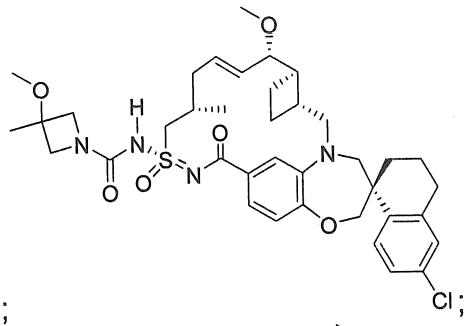


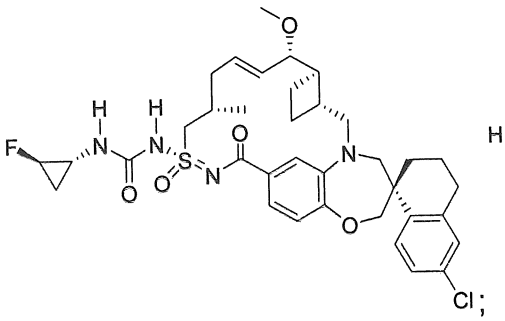


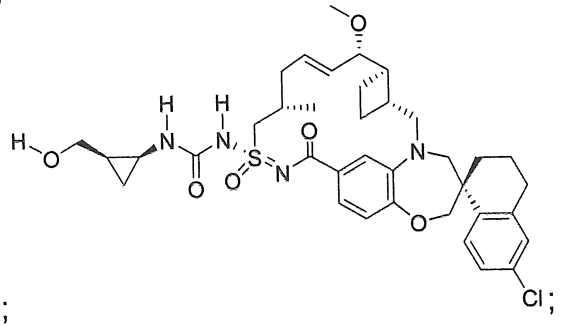


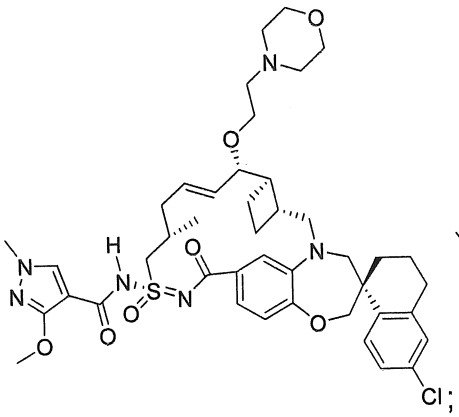


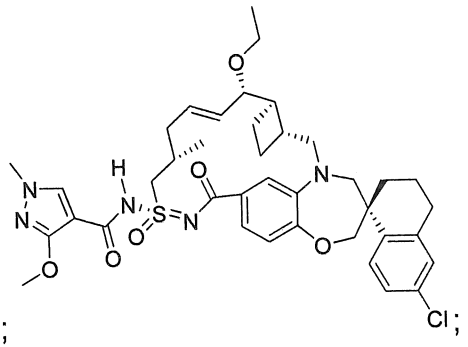


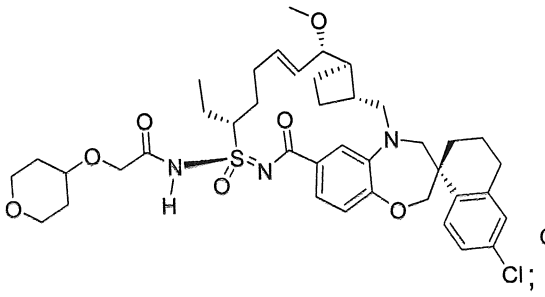


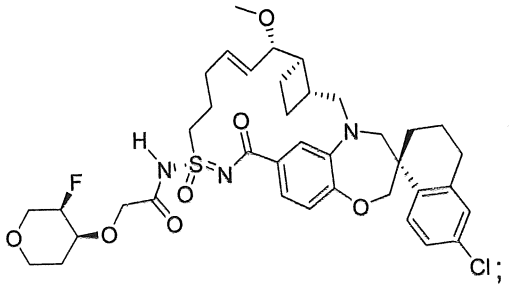


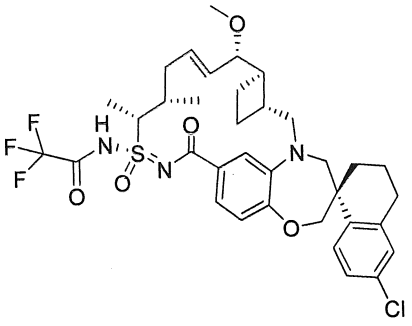


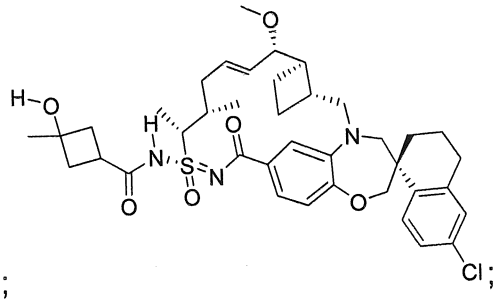


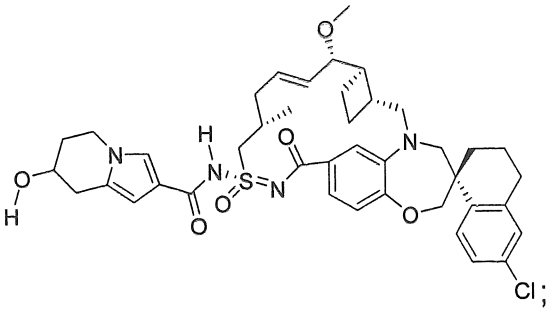


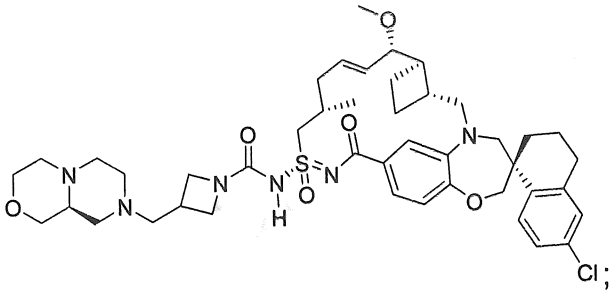


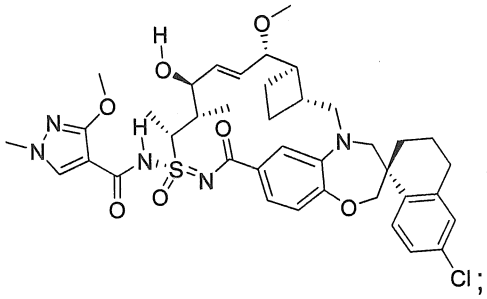


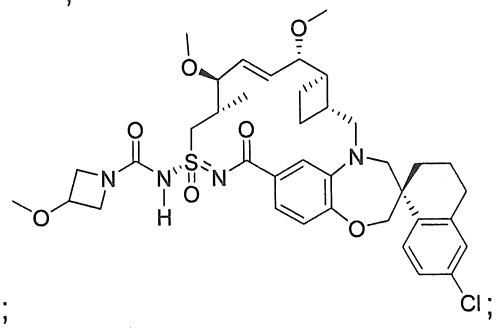


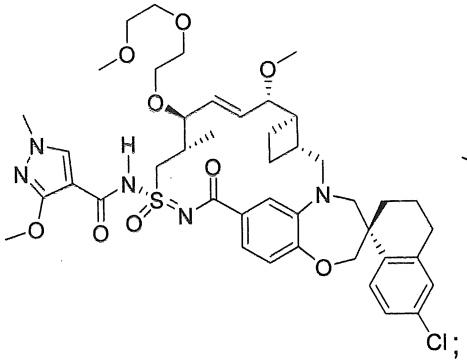


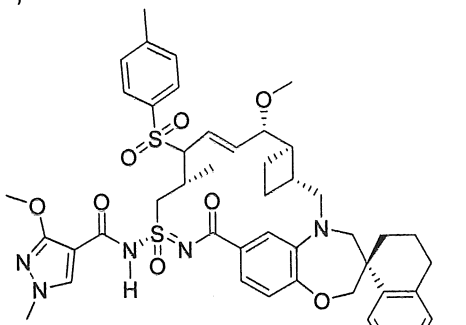


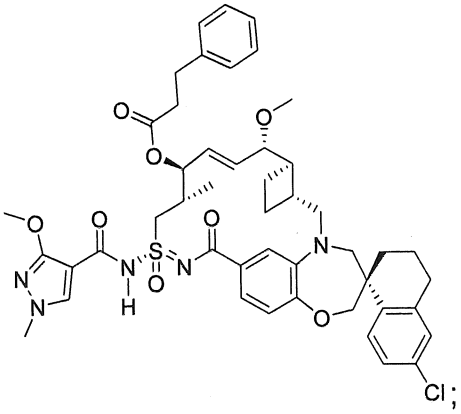


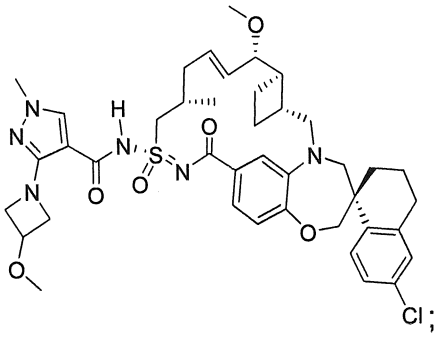


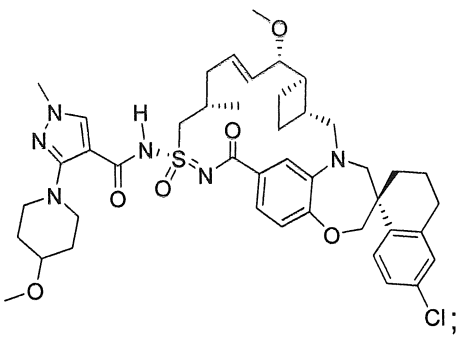


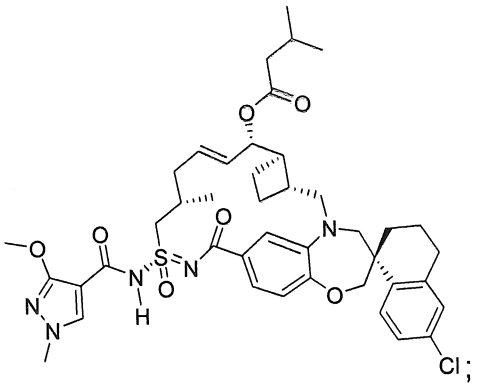


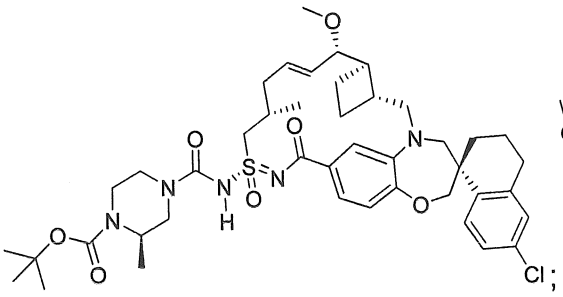


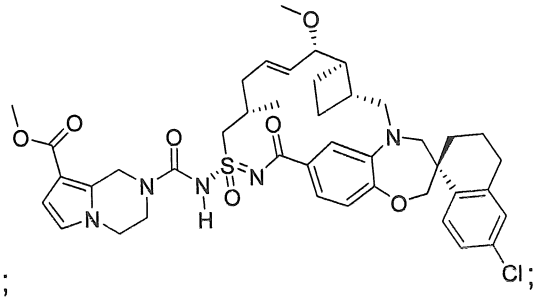


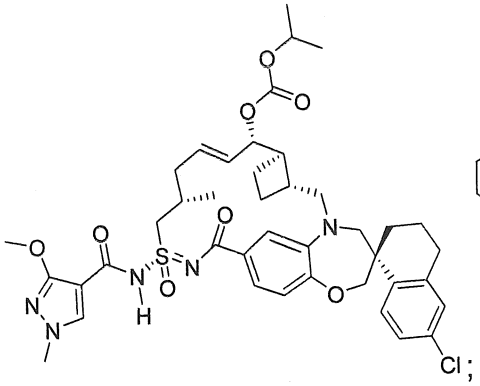


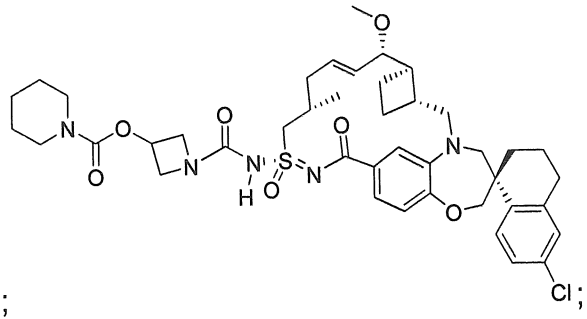


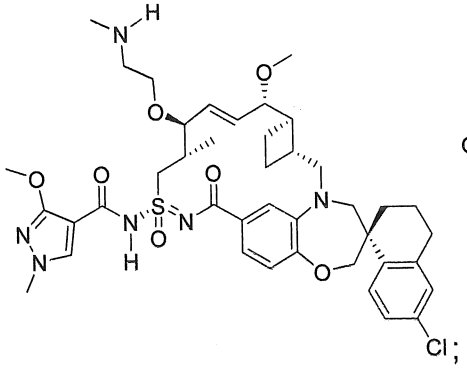


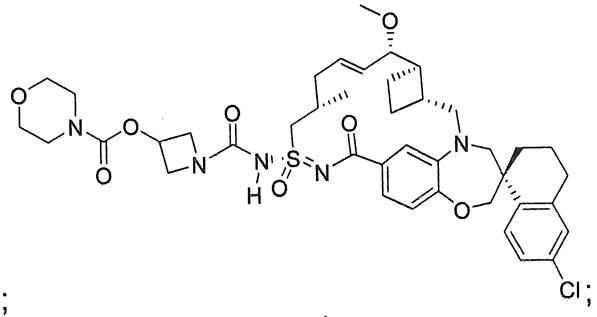


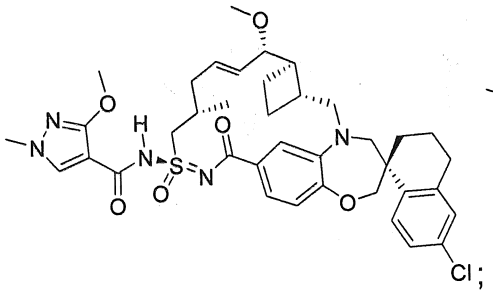


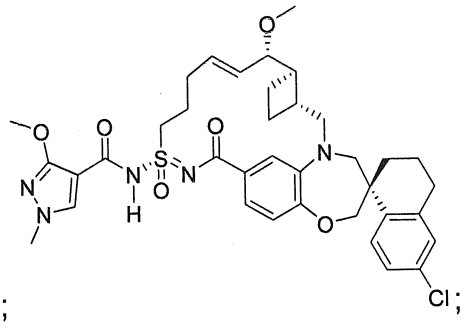


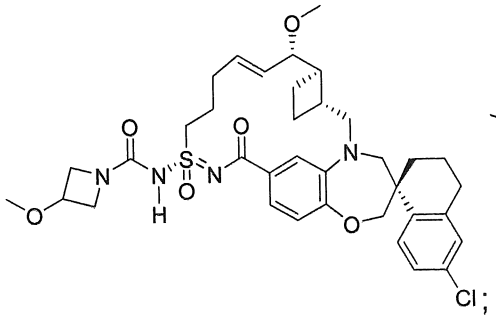


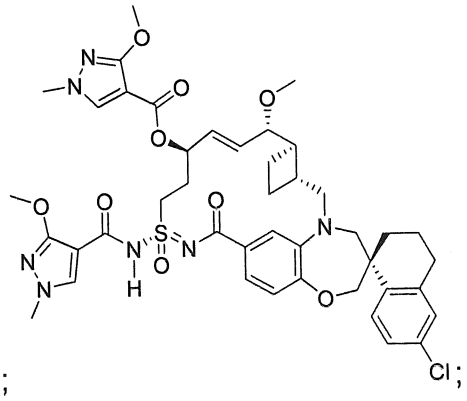


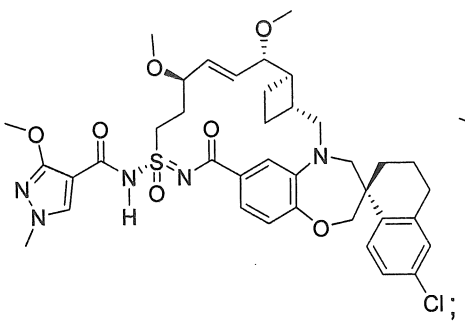


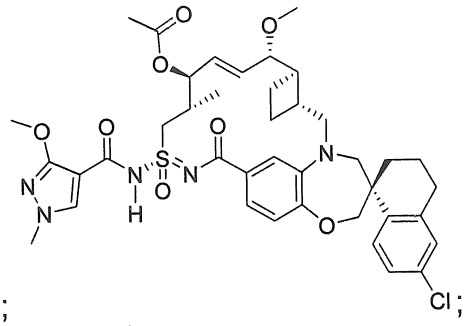


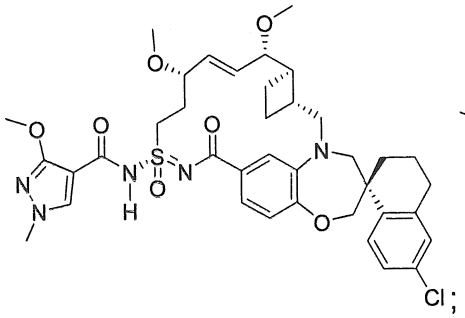


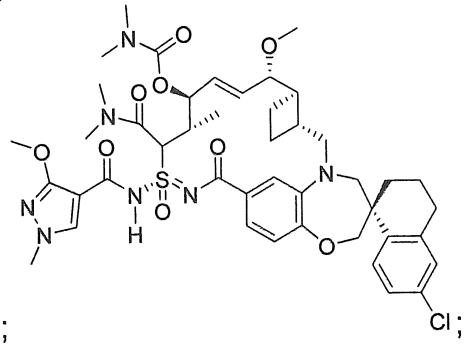


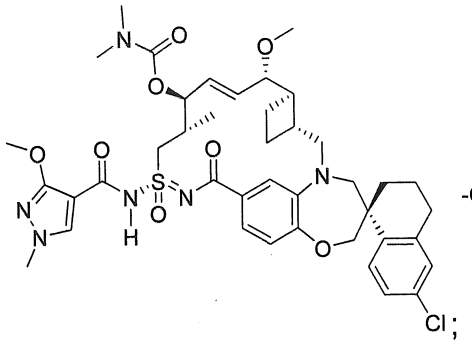


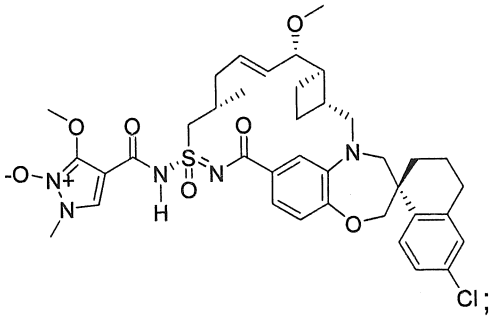


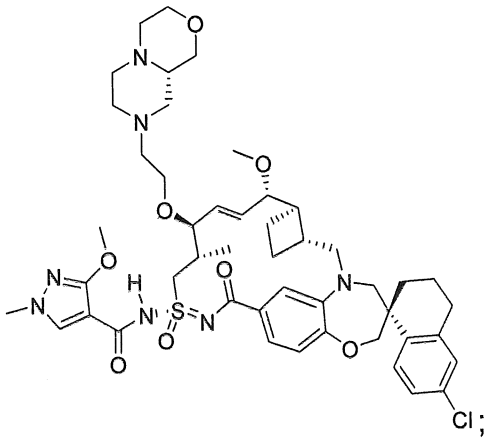


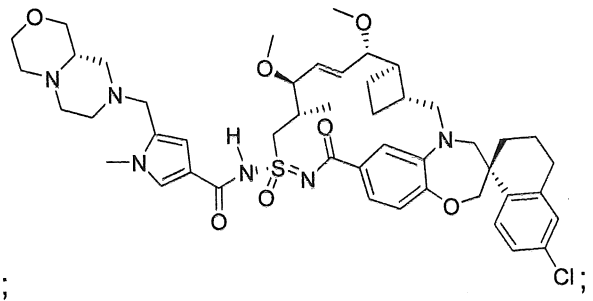


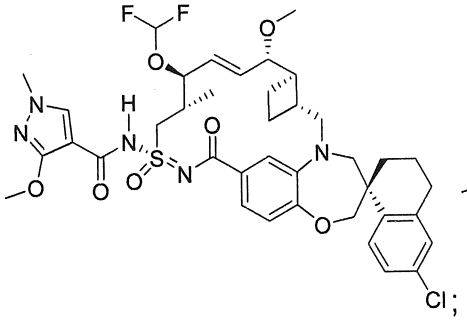


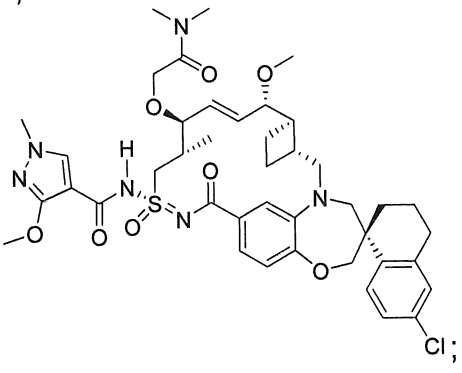


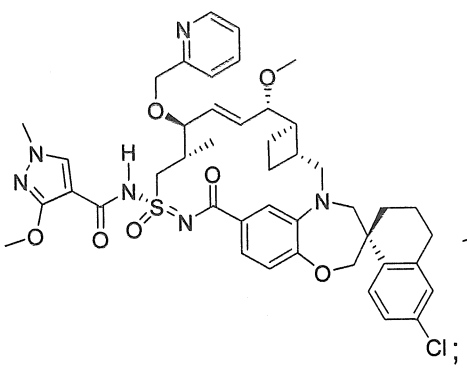


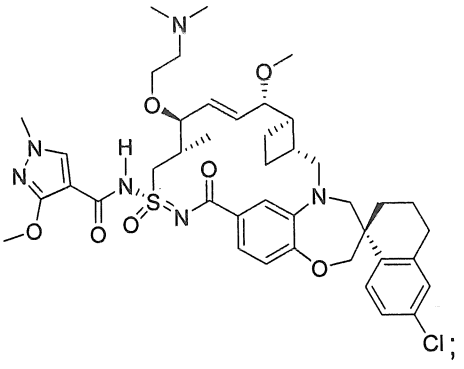


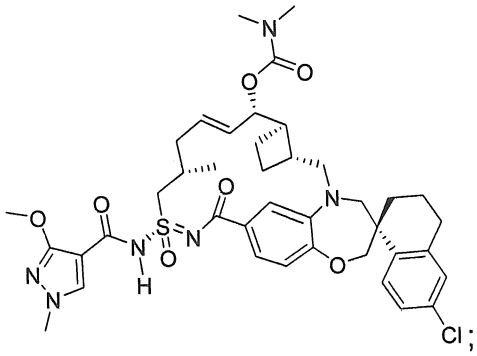


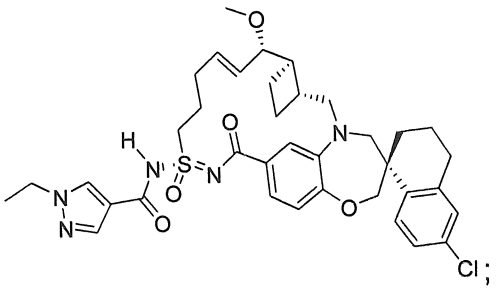


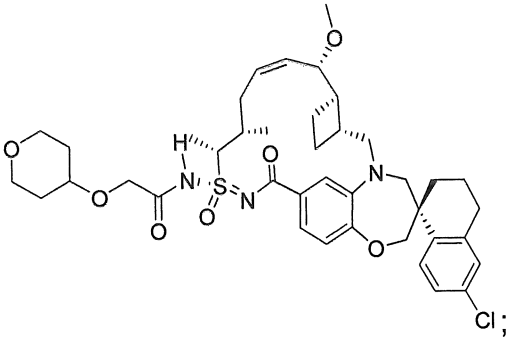


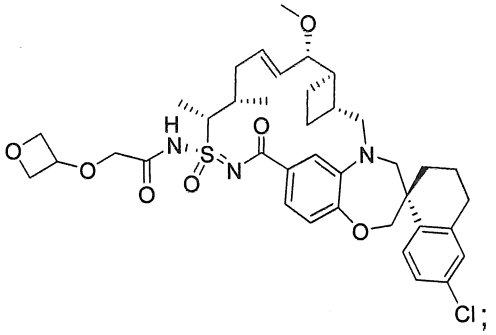


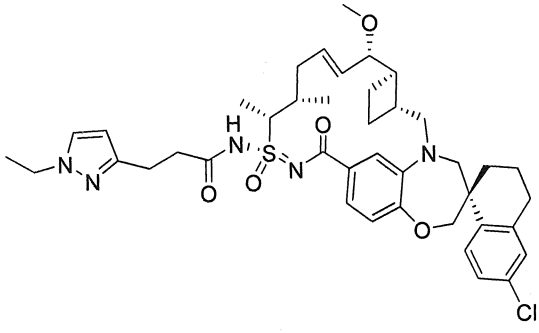


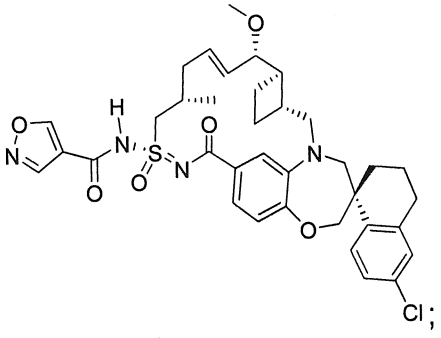


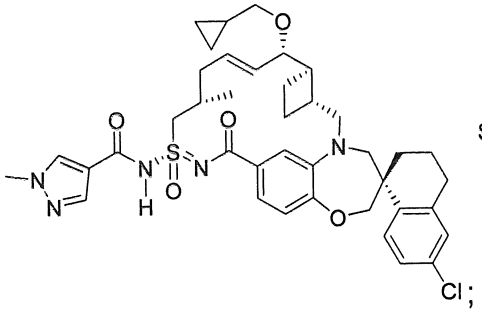


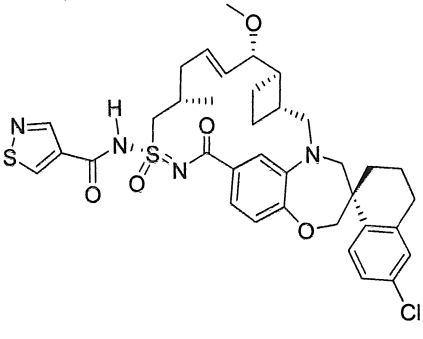


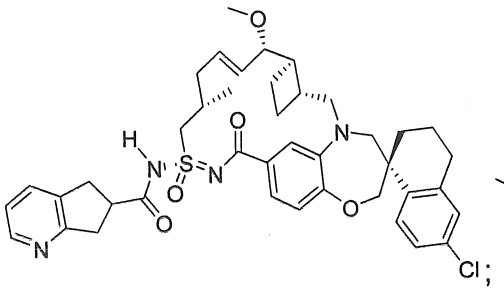


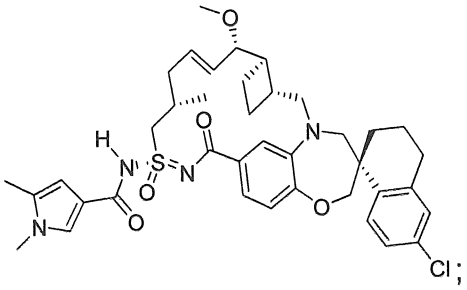


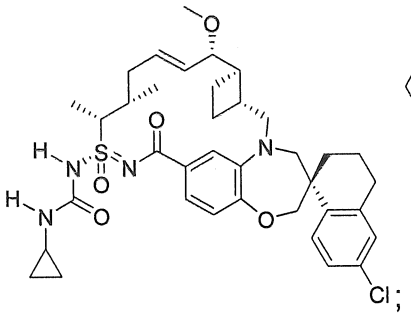


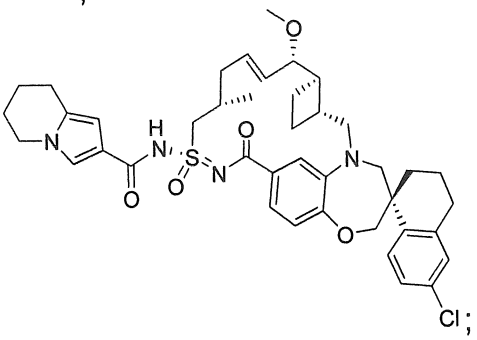


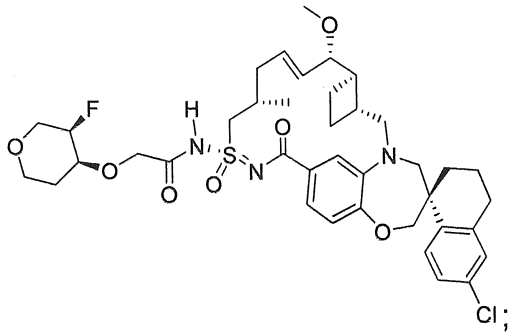


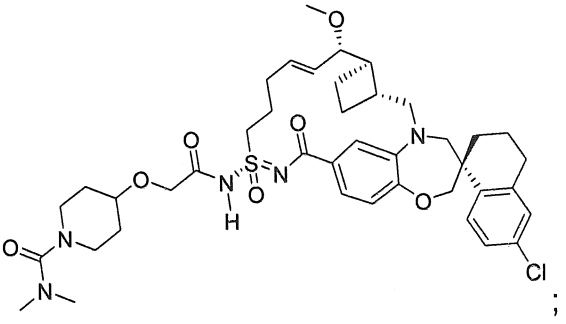


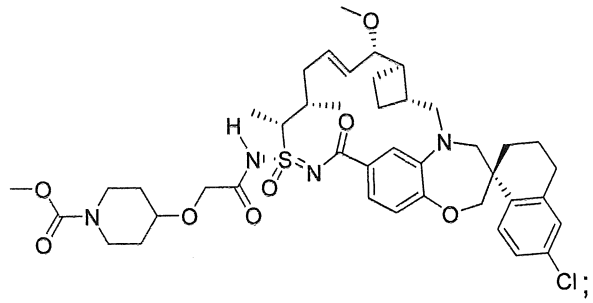


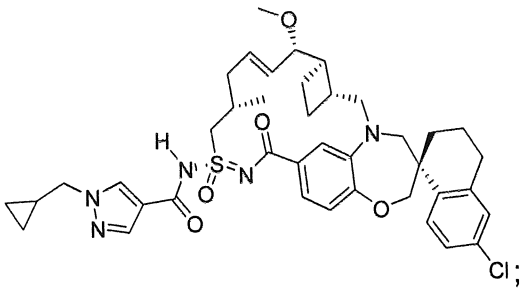


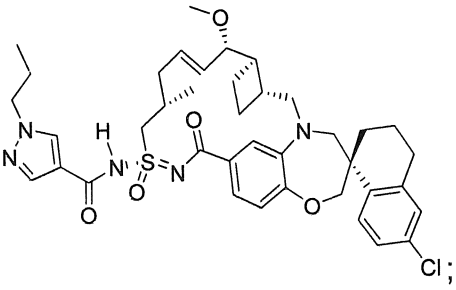


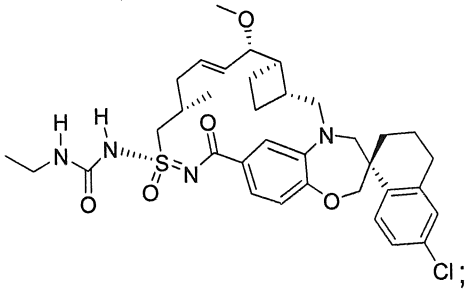


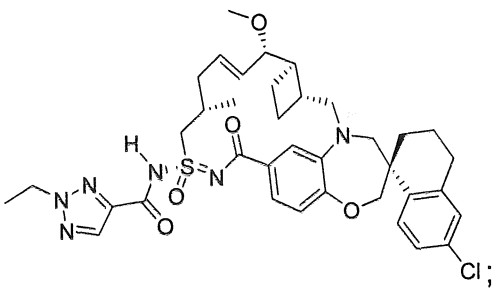


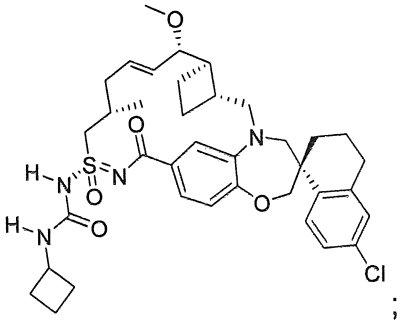


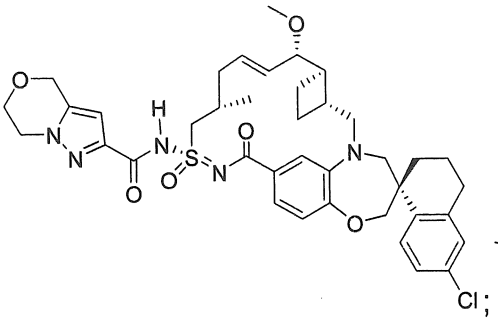


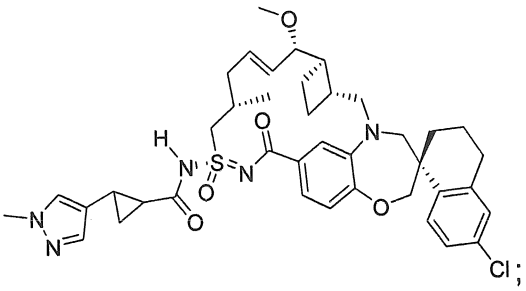


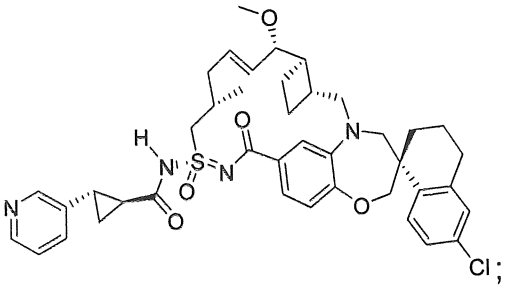


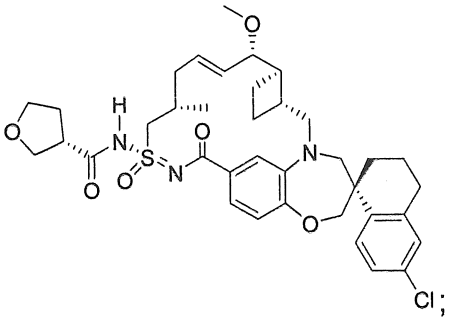


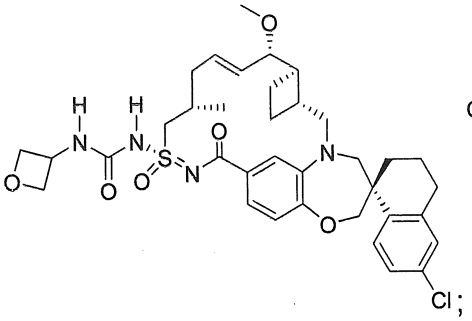


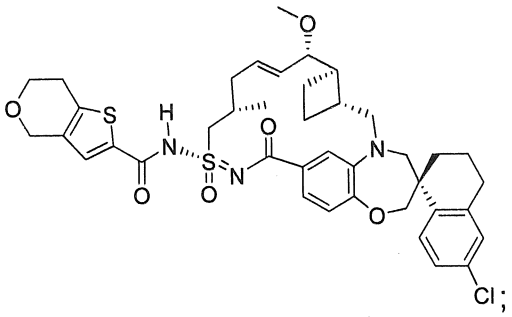


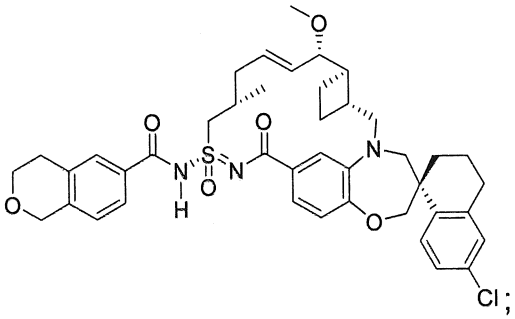


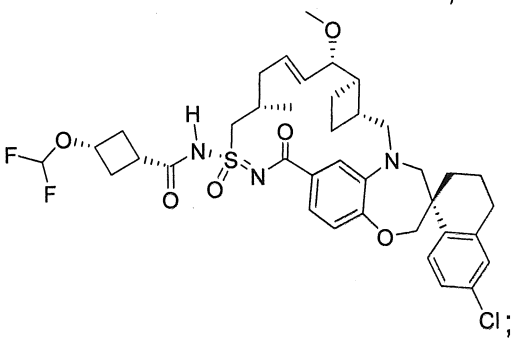


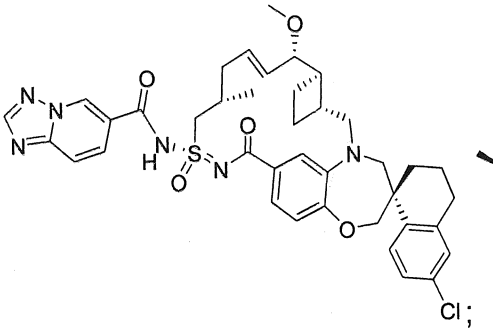


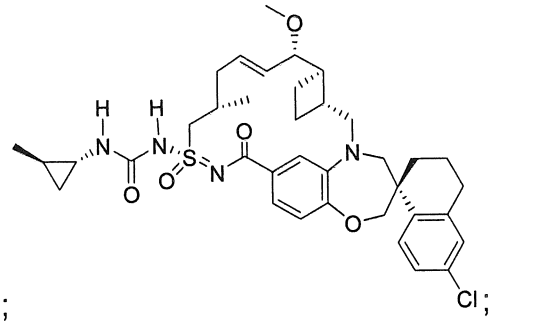


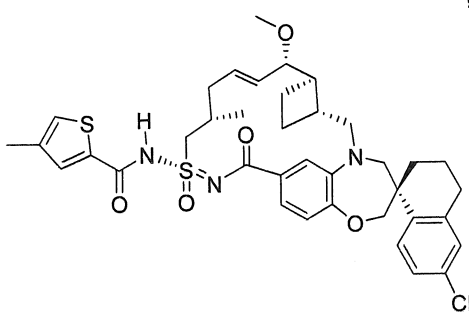




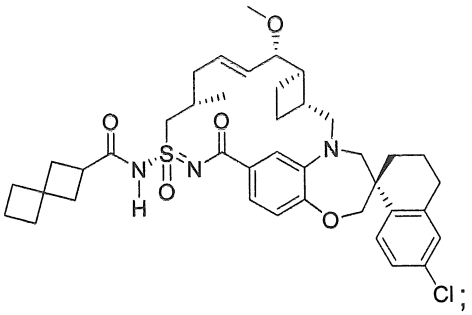


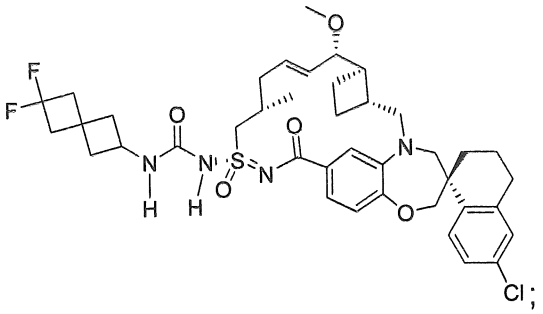


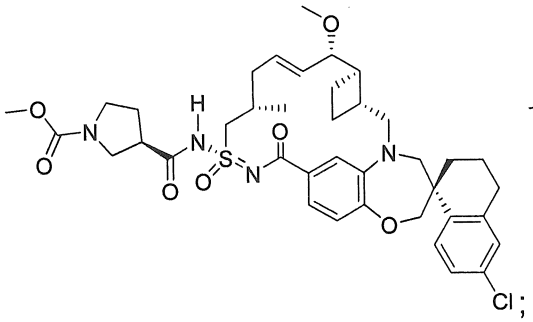


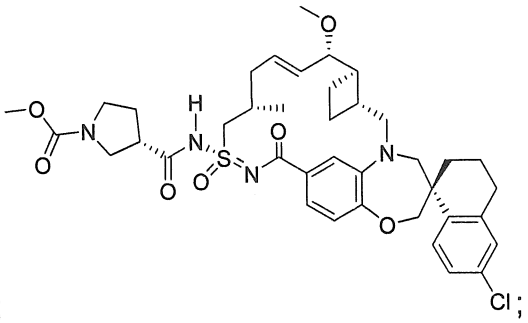


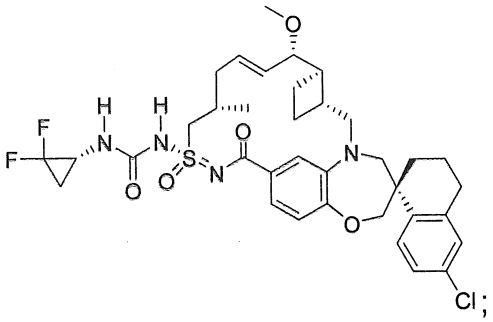


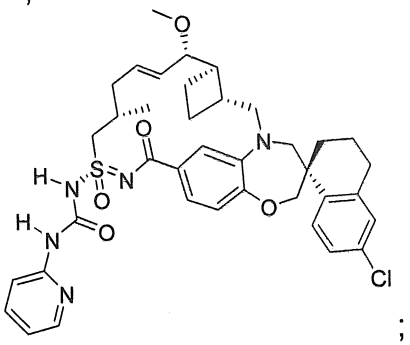

;

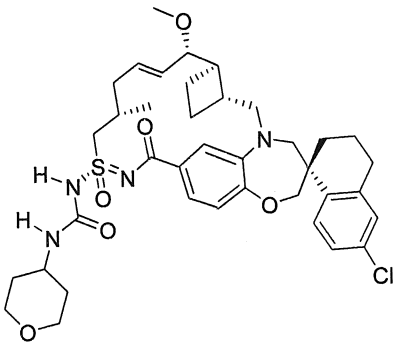

;

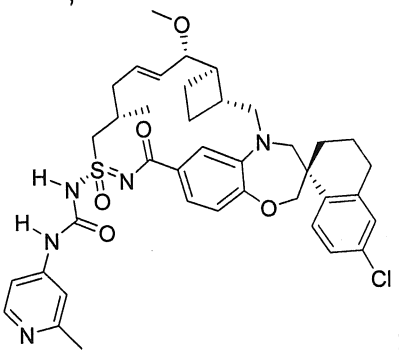

;

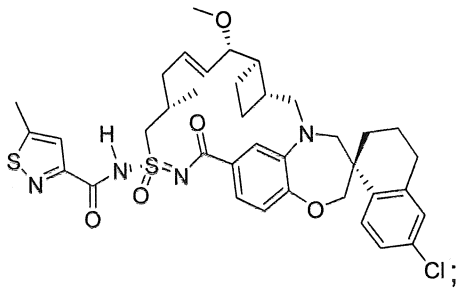

;

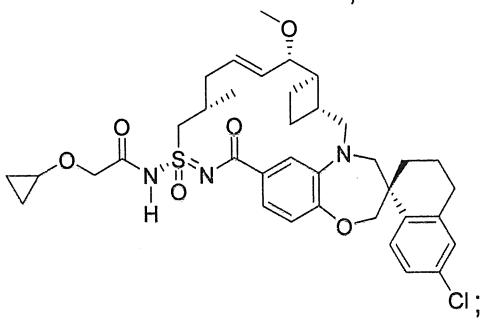

;

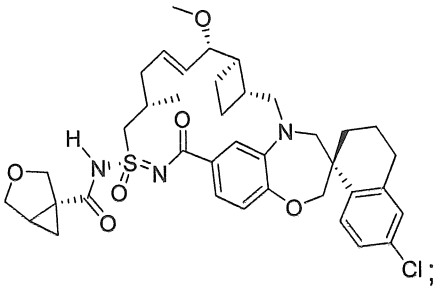

;

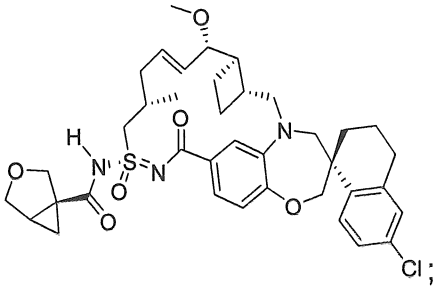

;

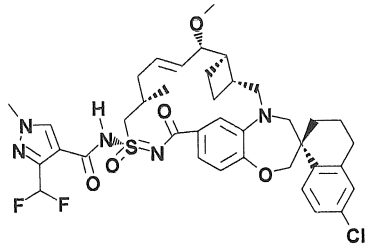

;


;

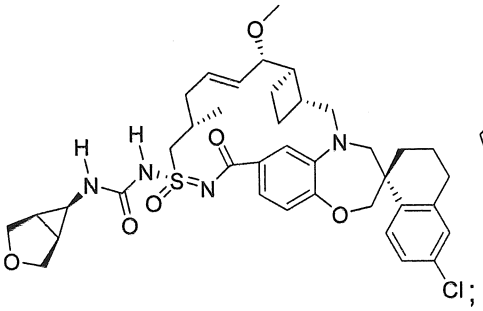

;

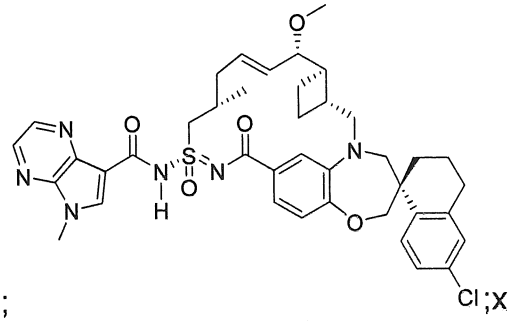




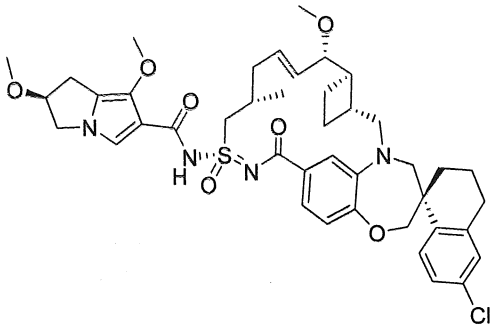


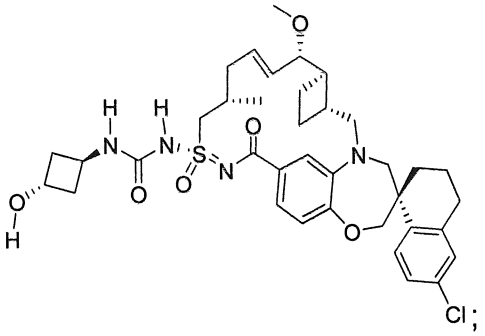
;

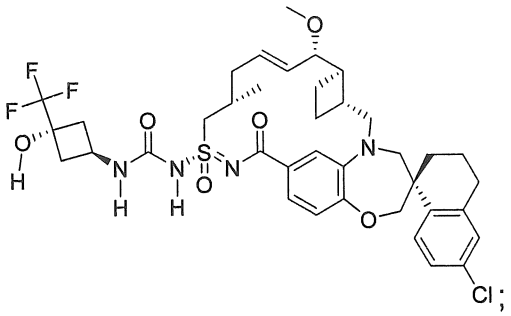


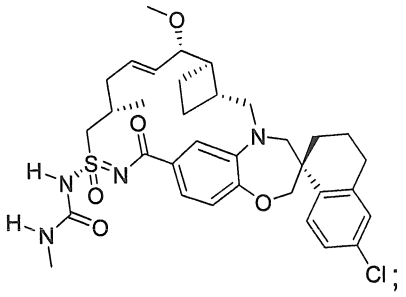


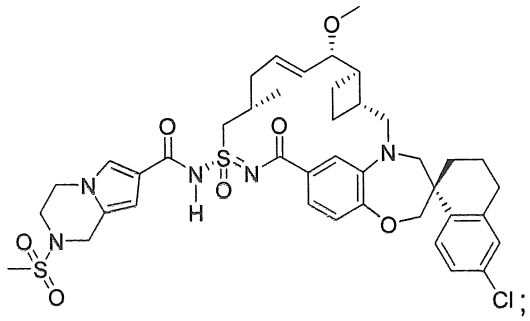
;x

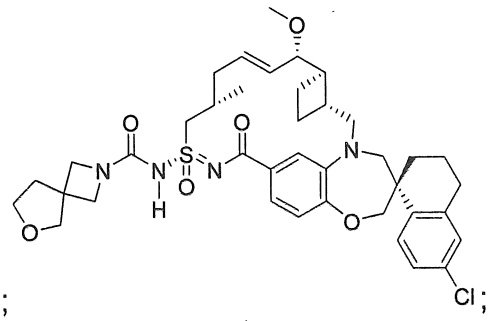


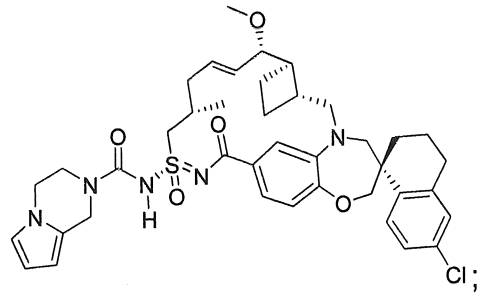


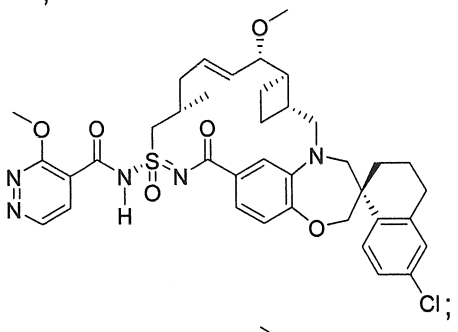


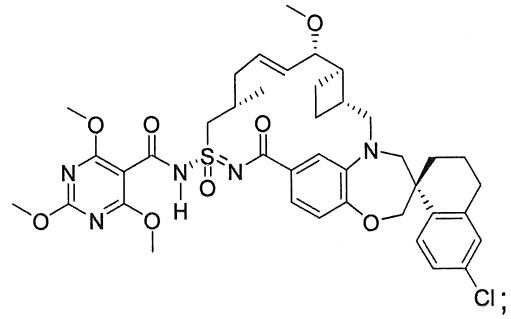


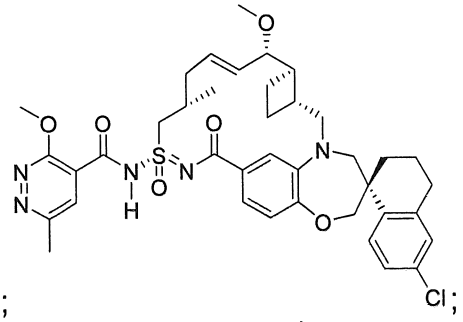


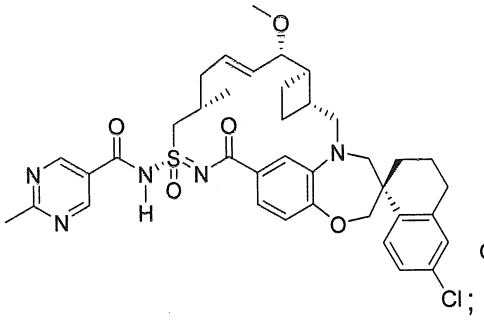


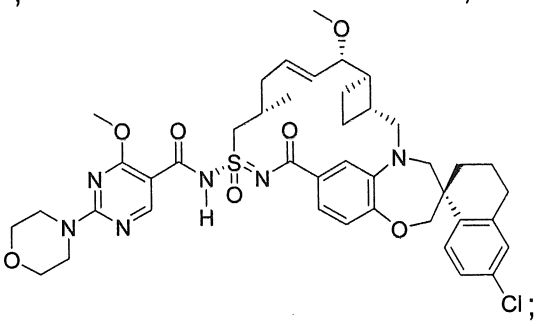


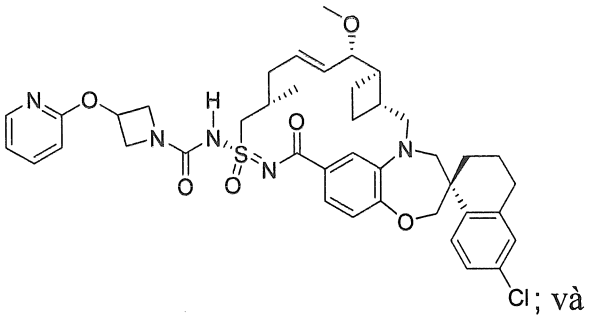


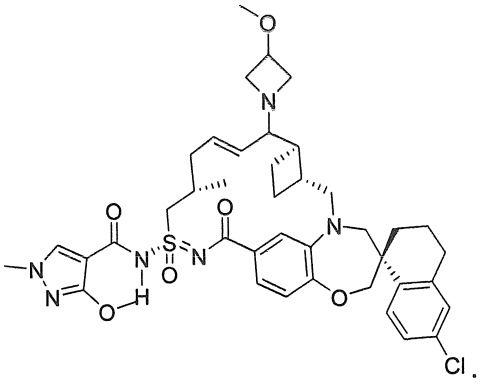




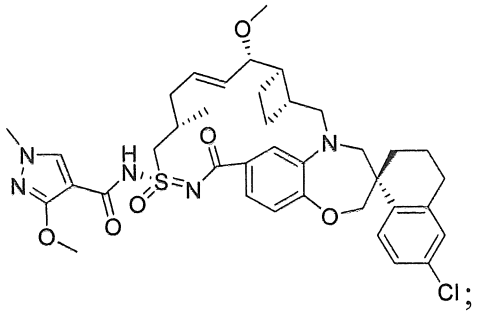





; và

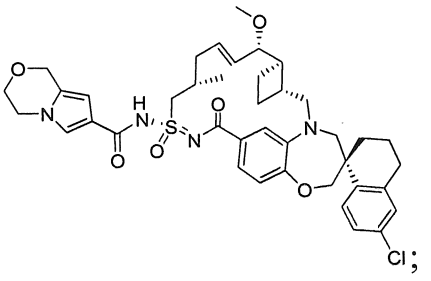

.

12. Hợp chất theo điểmbất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hợp chất này là:


;

hoặc muối dược dụng của chúng.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc 11, trong đó hợp chất này là:


;

hoặc muối dược dụng của chúng.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng.