(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) **1-0047636**

(51)[2020.01] **A61P 3/10**; A61P 35/00; C07D 417/14; C07D 417/04; C07D 417/12; A61K 31/433; C07D 285/02

(13) **B**

(21) 1-2021-06471
(22) 13/03/2020
(86) PCT/US2020/022717 13/03/2020
(87) WO2020/186199 17/09/2020
(30) 62/818,447 14/03/2019 US
(45) 25/06/2025 447
(43) 25/05/2022 410A

(73) 1. CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)
1170 Veterans Blvd, South San Francisco, CA 94080, United States of America
2. ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, United States of America

(72) BOGDAN, Andrew (US); HALVORSEN, Geoff T. (US); FARNEY, Elliot P. (US); FROST, Jennifer M. (US); KYM, Philip R. (US); MATULENKO, Mark A. (US); O'CONNOR, Matthew (US); SHIROODI, Reza (US); VOIGHT, Eric (US); XIONG, Zhaoming (US); ZHANG, Qingwei I. (CN); BAUMGARTNER, Christina (AT); ABBOTT, Jason (US); ECONOMOU, Christos (US); FOSU, Stacy (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TYROSIN PHOSPHATAZA

(21) 1-2021-06471

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong việc ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) và/hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1), và để sử dụng trong việc điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh liên quan đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN1 hoặc PTPN2, ví dụ, bệnh ung thư hoặc bệnh chuyển hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế nói chung đề cập đến hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong việc ức chế protein tyrosin phosphataza, và cụ thể hơn là đề cập đến chất ức chế protein tyrosin phosphataza và chế phẩm chứa chất ức chế này để sử dụng trong việc ức chế protein tyrosin phosphataza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phác đồ điều trị miễn dịch ung thư nhắm vào các cơ chế né tránh miễn dịch bao gồm phong bế điểm kiểm soát (ví dụ như kháng thể phong bế PD-1/PD-L1 và A CTLA-4) đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị nhiều loại ung thư, cải thiện đáng kể kết quả ở một số quần thể chống lại các liệu pháp thông thường. Tuy nhiên, các phản ứng lâm sàng không đầy đủ và sự phát triển của đề kháng nội tại hoặc đề kháng mắc phải sẽ tiếp tục hạn chế các quần thể bệnh nhân có thể hưởng lợi từ việc phong bế điểm kiểm soát.

Protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza tế bào T (TC-PTP), là một thành viên nội bào của phân họ lớp 1 của phosphataza đặc hiệu phospho-tyrosin kiểm soát nhiều quá trình điều hòa tế bào bằng cách loại bỏ nhóm phosphat khỏi cơ chất tyrosin. PTPN2 được biểu hiện phổ biến, nhưng biểu hiện cao nhất ở các tế bào tạo máu và nhau thai (Mosinger, B. Jr. và đồng tác giả, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:499–503; 1992). Ở người, sự biểu hiện PTPN2 được kiểm soát sau phiên mã bởi sự tồn tại của hai biến thể cắt nối: dạng 45 kDa có chứa tín hiệu định vị nhân ở đầu cùng C ngược dòng khớp cắt nối, và dạng chính tắc 48 kDa có motif lưu giữ ER đầu cùng C (Tillmann U. và đồng tác giả, *Mol Cell Biol* 14:3030–3040; 1994). Đồng dạng 45 kDa có thể truyền thụ động vào dịch bào tương trong các điều kiện ứng suất tế bào cụ thể. Cả hai đồng dạng có chung miền xúc tác phospho-tyrosin phosphataza ở đầu cùng N. PTPN2 điều hòa âm tính quá trình truyền tín hiệu của các tyrosin kinaza không thụ thể (ví dụ JAK1, JAK3), tyrosin kinaza thụ thể (ví dụ INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR), các yếu tố phiên mã (ví dụ STAT1, STAT3, STAT5a/b), và các kinaza họ Src (ví dụ Fyn, Lck). Là chất điều hòa âm tính quan trọng của con đường JAK-STAT, PTPN2 có chức năng điều hòa trực tiếp quá trình truyền tín hiệu thông qua các thụ thể xytokin, bao gồm IFNγ. Miền xúc tác PTPN2 có chung 74% sự tương đồng trình tự với PTPN1 (còn được gọi là PTP1B),

và có chung động học enzym tương tự (Romsicki Y. và đồng tác giả, *Arch Biochem Biophys* 414:40–50; 2003).

Dữ liệu từ sự sàng lọc di truyền mất chức năng *in vivo* sử dụng kỹ thuật chỉnh sửa bộ gen CRISPR/Cas9 ở mô hình khối u có thể cấy ghép B16F10 của chuột cho thấy việc mất gen *Ptpn2* ở các tế bào khối u đã cải thiện sự đáp ứng với phác đồ điều trị miễn dịch của vacxin tiết GM-CSF (GVAX) cộng với sự phong bế điểm kiểm soát PD-1 (Manguso R. T. và đồng tác giả, *Nature* 547:413-418; 2017). Sự mất đi các khối u gây nhạy cảm với *Ptpn2* đối với liệu pháp miễn dịch bằng cách tăng cường các tác động qua trung gian IFNγ đối với sự trình diện kháng nguyên và ức chế sự phát triển. Quá trình sàng lọc tương tự cũng cho biết các gen được biết đến có liên quan đến việc né tránh miễn dịch, bao gồm PD-L1 và CD47, cũng bị cạn kiệt dưới áp lực chọn lọc của liệu pháp miễn dịch, trong khi các gen liên quan đến con đường truyền tín hiệu IFNγ, bao gồm IFNGR, JAK1, và STAT1, được làm giàu. Những quan sát này chỉ ra vai trò giả định của các chiến lược điều trị nhằm tăng cường quá trình cảm nhận và truyền tín hiệu IFNγ trong việc nâng cao hiệu quả của các phác đồ điều trị miễn dịch ung thư.

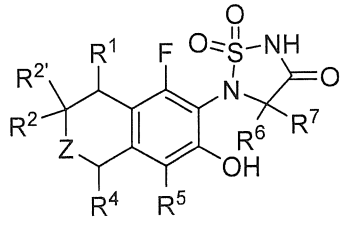
Protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B), đã được chứng minh là đóng một vai trò quan trọng trong quá trình truyền tín hiệu insulin và leptin và là cơ chế chính để điều hòa xuôi dòng cả hai con đường truyền tín hiệu của thụ thể insulin và leptin (Kenner K. A. và đồng tác giả, *J Biol Chem* 271: 19810-19816, 1996). Động vật thiếu PTPN1 đã cải thiện sự điều hòa glucoza và hồ sơ lipit và có khả năng chống tăng cân khi được điều trị bằng chế độ ăn giàu chất béo (Elchebly M. và đồng tác giả, *Science* 283: 1544-1548, 1999). Do đó, chất ức chế PTPN1 được kỳ vọng là sẽ hữu ích trong điều trị bệnh tiểu đường typ 2, chứng béo phì, và hội chứng chuyển hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, ít nhất một phần, đến các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) và/hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 ((PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B)). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chất ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, PTPN2 và/hoặc PTPN1, gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến các

phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn, ví dụ, ung thư, tiểu đường typ 2, chứng béo phì, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh, rối loạn hoặc bệnh tật khác bất kỳ đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTPN1, bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I):



(I);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Z được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C(H)(R^3), liên kết và N(R^8);

R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -O-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -O-C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g;

R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -NH_2, -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-Si(R^c)$_3$, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)(R^b), -N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-phenyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-phenyl;

trong đó -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-Si(R^c)$_3$, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-

$_{6}$alkyl, -S(O)$_w$-C$_{1-6}$alkyl, -C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C(O)-C$_{1-6}$alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-phenyl, –N(R^a)-C(O)-O-C$_{1-6}$alkyl, C$_{3-6}$xycloalkyl, -C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -O-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-phenyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g;

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh hoặc -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h; và

trong đó nếu Z là C(H)(R^3), thì R^2 không phải là -CH$_2$-CH$_3$;

R$^{2'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -NR^{a}R^b và -N(R^a)-N(R^b)-C(O)-phenyl;

R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -S(O)$_w$-C$_{1-6}$alkyl, -C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C(O)-C$_{1-6}$alkyl và -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó -C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -S(O)$_w$-C$_{1-6}$alkyl, -C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C(O)-C$_{1-6}$alkyl và -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C$_{1-6}$alkyl, C$_{3-6}$xycloalkyl và -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, đơteri, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đơteri;

R^7 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đơteri;

R^8 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6}alkyl,

R^g độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, R^aR^bN-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_w-, R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-}

$_6$alkoxy-C_{1-6}alkyl- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^h độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)- và R^aR^bN-SO_2-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)- và R^aR^bN-SO_2- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^P độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, R^aR^bN-, R^aR^bN-carbonyl-, R^aR^bN-SO_2-, và R^aR^bN-carbonyl-$N(R^a)$-;

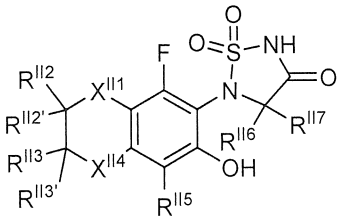
R^a và R^b độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6}alkyl; trong đó C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

hoặc R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

R^c độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, C_{1-4}alkyl và phenyl; và

w bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được biểu diễn bởi Công thức (II):



(II);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{II1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O và $C(R^{III})(R^{III'})$;

X^{II4} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O và $C(R^{II4})(R^{II4'})$;

trong đó ít nhất một trong các nhóm X^{II1} và X^{II4} là O;

R^{II1} và $R^{II1'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, –N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, –N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, hoặc -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIh}; và

trong đó nếu R^{II2} là -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, –N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl; thì X^{II1} là C(R^{II1})($R^{II1'}$) và X^{II4} là O;

$R^{II2'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg}; và

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIh};

R^{II3} và $R^{II3'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II4} và $R^{II4'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, đơteri, halogen, C_{1-6}alkyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^{II7} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^{IIg} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, $R^{IIa}R^{IIb}N$-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-, $R^{IIa\ IIb}N$-SO_w-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIa}), C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^{IIa})-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^{IIa})-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIa}), C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^{IIa})-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^{IIa})-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^{IIa})-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIP};

R^{IIh} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)- và $R^{IIa}R^{IIb}N$-SO_2-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)- và $R^{IIa}R^{IIb}N$-SO_2- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIP};

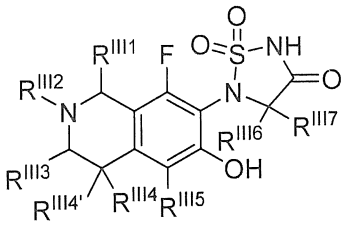
R^{IIP} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, $R^{IIa}R^{IIb}N$-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-carbonyl-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-SO_2-, và $R^{IIa}R^{IIb}N$-carbonyl-N(R^{IIa})-;

R^{IIa} và R^{IIb} độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3}alkyl; trong đó C_{1-3}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

hoặc R^{IIa} và R^{IIb} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl; và

w bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được biểu diễn bởi Công thức (III):



(III);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{III1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

R^{III2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C(O)-C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C(O)-C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl và -$S(O)_2$-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C(O)-C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C(O)-C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl và -$S(O)_2$-C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều

cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và

trong đó nếu heteroxyclyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh hoặc -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh};

R^{III3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

R^{III4} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

$R^{III4'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

R^{III5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen và C_{1-6}alkyl;

R^{III6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^{III7} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^{IIIg} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-, R^{IIIa} ^{IIIb}N-SO_w-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa}), C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^{IIIa})-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^{IIIa})-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa}), C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^{IIIa})-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^{IIIa})-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-

$N(R^{IIIa})$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^{IIIa})$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIIa})$-C(O)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIP};

R^{IIIh} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO_2- và -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO_2- và -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIP};

R^{IIIP} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-carbonyl-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO_2-, và $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-carbonyl-$N(R^{IIIa})$-;

R^{IIIa} và R^{IIIb} độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3}alkyl; trong đó C_{1-3}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

hoặc R^{IIIa} và R^{IIIb} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl; và

w bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8- tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8- tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(5-flo-7-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(5-flo-7-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1,4-diflo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3,3,3- triflopropyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4- triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metoxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metoxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-diflo-2-phenyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3-xyclopropyl-2,2-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^{6}2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[metyl(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-(triflometyl)butyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[4,4,4-triflo-3-(triflometyl)butyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(pyridin-2-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3*RS*)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3*SR*)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflobutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl phenylcarbamat;

4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]amino}-2,2-dimetylbutannitril;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3-metoxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(5,5,5-triflopentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{(3-metylbutyl)[(pyridin-2-yl)metyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(pyridin-2-yl)metyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-2-hydroxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(diflometoxy)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentanimidoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(3-xyclopropylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(6,6,6-triflohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(azetidin-3-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)amino]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{(3-metylbutyl)[2-(pyridin-2-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(spiro[2.3]hexan-5-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

3-hydroxybutyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[3-(propan-2-yl)pyrolidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclohexyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(butylamino)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-xyclohexyletyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2-hydroxyetyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2*R*)-2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyrolidin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyridin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[3-(trimetylsilyl)propyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({3-[hydroxy(dimetyl)silyl]propyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]-3-metylbutanimidamit;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(oxan-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-7-amino-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(3-etylpentyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metylbutyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-metylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrimidin-5-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(oxan-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-xyclohexyl-2-hydroxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(2-metoxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metoxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(3-aminopropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(piperidin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

tert-butyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]azetidin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(piperidin-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]piperidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{2-[1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(prop-2-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N'-[8-flo-6-hydroxy-2-propyl-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]benzohydrazit;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(2*S*)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(2*R*)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperazin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[*rac*-(1*R*,2*R*)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-xyclopentyl-2-metoxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(2*R*)-2-amino-4-xyclohexylbutanoyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{3-[(propan-2-yl)oxy]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-propyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(xyclopropylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-{(7*S*)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxan-4-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxolan-2-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-(2-xyclopropyletyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-{2-[2-(1-*tert*-butyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(aminometyl)-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion:

5-(4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{[bis(3-metylbutyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxolan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-(2-{2-[3,5-dimetyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{[(3-xyclopropylpropyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-flo-6-hydroxy-2-{[(2-metylpropyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2,2-dimetylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metoxypropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[2-(dimetylamino)etyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[2-(1-metylxyclopropyl)etyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-metoxyetyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxetan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-phenyletyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[3-(dimetylamino)propyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-[2-(3-xyclohexylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[3-(2,2-dimetylxyclopropyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(3*S*)-5-flo-7-hydroxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(2*R*)-4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(2*S*)-4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metoxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{3-[3-(triflometyl)phenyl]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-metyl-3-[4-(propan-2-yl)phenyl]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[4-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)butyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(2,6,6-trimetylxyclohex-1-en-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-2-[3-(4-flophenyl)propyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

tert-butyl [(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etyl}xyclohexyl]carbamat;

5-{2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3,5,5-trimetylhexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-2-[3-(2-flophenyl)propyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

3-hydroxybutyl 4,4,8-triflo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat;

5-(2-{[(2-xyclobutyletyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-{[(3*R*)-3-hydroxybutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[6-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{6-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[6-(4,4-diflobutoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

tert-butyl (2-{[5-flo-7-hydroxy-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat;

5-(1-flo-3-hydroxy-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{6-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[6-(2-aminoetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(xyclohexylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]axetamit;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[(2*S*)-5-oxopyrolidin-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(3*S*)-5-flo-7-hydroxy-3-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

và muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, được bào chế ở dạng chế phẩm dược dụng gồm có hợp chất được bộc lộ và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, kết hợp với chất trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung này là chất trị liệu miễn dịch. Ví dụ, theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch này được chọn từ nhóm gồm có kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1 và kháng thể kháng CTLA-4.

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh tiểu đường typ-2 ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc kiểm soát bệnh béo phì ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế tăng cân hơn nữa ở bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh chuyển hóa ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm điều trị ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, u hắc sắc tố, hoặc ung thư của các tế bào tiết. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc điều trị bệnh chuyển hóa. Theo một số phương án, bệnh chuyển hóa bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), xơ gan, chứng béo phì,

tiểu đường typ 2, bệnh tim, chứng xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, chứng phenylketon niệu, bệnh tăng sinh võng mạc, hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh Kearns-Sayre.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, kết hợp với chất trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung này là chất trị liệu miễn dịch. Ví dụ, theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch này được chọn từ nhóm gồm có kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1 và kháng thể kháng CTLA-4.

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị tiểu đường typ 2 ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị và/hoặc kiểm soát béo phì ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong ức chế tăng cân hơn nữa ở bệnh nhân tăng cân quá mức hoặc béo phì cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh chuyển hóa ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó chế phẩm này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, u hắc sắc tố, hoặc ung thư của các tế bào tiết. Theo một số phương án, bệnh chuyển hóa bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis - NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD), xơ gan, chứng béo phì, tiểu đường typ 2, bệnh tim, chứng xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, chứng phenylketon niệu, bệnh tăng sinh võng mạc, hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh Kearns-Sayre.

MÔ TẢ VẮN TẮT DANH MỤC TRÌNH TỰ

Được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn là Danh mục trình tự có tiêu đề là, "CLS-016WO SEQ ID List_ST25.txt", bao gồm SEQ ID NO: 1 đến SEQ ID NO: 3, mà bao gồm

các trình tự axit amin được bộc lộ trong bản mô tả này. Danh mục trình tự này được gửi theo đây ở định dạng văn bản ASCII thông qua EFS. Danh mục trình tự này được tạo ra lần đầu tiên vào ngày 19 tháng 2 năm 2020, và có kích thước 7256 byte.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Sáng chế đề xuất, ít nhất một phần, đến các hợp chất, chế phẩm và các phương pháp ức chế protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) và/hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 ((PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B)).

Định nghĩa

Định nghĩa hóa học

Định nghĩa về các nhóm chức cụ thể và các thuật ngữ hóa học được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, phiên bản CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, xuất bản lần thứ 75, trang bìa mặt trong, và các nhóm chức cụ thể thường được định nghĩa như được mô tả trong đó. Ngoài ra, các nguyên tắc hóa hữu cơ tổng quát, cũng như các gốc chức cụ thể và độ phản ứng, được mô tả trong tài liệu: Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith và March, *March's Advanced Organic Chemistry*, xuất bản lần thứ 5, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; và Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Các chữ viết tắt được sử dụng ở đây có ý nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực hóa học và sinh học. Các cấu trúc và công thức hóa học được đưa tra trong bản mô này được xây dựng theo các quy tắc tiêu chuẩn về hóa trị đã biết trong lĩnh vực hóa học này.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở các dạng đồng phân khác nhau, ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể dưới dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc đồng phân hình học riêng biệt, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, bao gồm các hỗn hợp raxemic và các hỗn hợp được làm giàu một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các đồng phân có thể được tách từ các hỗn hợp bằng các phương pháp đã được người có hiểu

biết trung bình trong lĩnh vực này biết, bao gồm sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) bất đối xứng và phương pháp hình thành và kết tinh của các muối bất đối xứng; hoặc các đồng phân được ưu tiên có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp bất đối xứng. Xem, ví dụ, Jacques *và các đồng tác giả.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *và các đồng tác giả.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Cacbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); và Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* trang 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được mô tả ở đây ở dạng các chất đồng phân riêng biệt về cơ bản không chứa các chất đồng phân khác, và cách khác, ở dạng hỗn hợp của các đồng phân khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, hợp chất tinh khiết quang học là về cơ bản không chứa các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang khác của hợp chất này (tức là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh). Nói cách khác, dạng "S" của hợp chất này về cơ bản không chứa dạng "R" của hợp chất này và do đó, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của dạng "R". Thuật ngữ "tinh khiết quang học" hoặc "chất đồng phân đối ảnh tinh khiết" là hợp chất bao gồm chất đồng phân đối ảnh với lượng lớn hơn 75% trọng lượng, lớn hơn 80% trọng lượng, lớn hơn 85% trọng lượng, lớn hơn 90% trọng lượng, lớn hơn 91% trọng lượng, lớn hơn 92% trọng lượng, lớn hơn 93% trọng lượng, lớn hơn 94% trọng lượng, lớn hơn 95% trọng lượng, lớn hơn 96% trọng lượng, lớn hơn 97% trọng lượng, lớn hơn 98% trọng lượng, lớn hơn 99% trọng lượng, lớn hơn 99,5% trọng lượng, hoặc lớn hơn 99,9% trọng lượng. Theo các phương án nhất định, trọng lượng được tính trên tổng trọng lượng của tất cả các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân lập thể của hợp chất này.

Trong các chế phẩm được đề xuất ở đây, hợp chất tinh khiết quang học có thể có mặt cùng với các thành phần hoạt tính hoặc bất hoạt khác. Ví dụ, chế phẩm dược bao gồm hợp chất R tinh khiết quang học có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất R tinh khiết quang học. Theo các phương án nhất định, hợp chất R tinh khiết quang học trong các chế phẩm như vậy có thể, ví dụ, bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất R và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất S, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Ví dụ, chế phẩm dược bao gồm hợp chất S tinh khiết quang học có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất S tinh khiết quang học. Theo các phương án nhất định, hợp chất S tinh khiết quang học trong các chế phẩm như vậy, ví dụ, có thể bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất S và nhiều nhất khoảng 5%

trọng lượng hợp chất R, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Theo các phương án nhất định, thành phần hoạt tính có thể được tạo chế phẩm với ít hoặc không có tá dược hoặc chất mang.

"Biến được làm giàu đồng vị" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất được bộc lộ có một hoặc nhiều sự thay thế đồng vị, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường có trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clo, chẳng hạn như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, tương ứng. Ví dụ, hydro (H) có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{1}H, ^{2}H (D hoặc đơteri), và ^{3}H (T hoặc triti); cacbon (C) có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C, ^{13}C, và ^{14}C; oxy (O) có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O; và tương tự. Ví dụ, biến được làm giàu đồng vị như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng đơteri.

Các mạo từ "a" và "an" trong tiếng Anh có thể được sử dụng ở đây để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức là ít nhất một) trong số các đối tượng ngữ pháp của mạo từ. Ví dụ "chất tương tự" có nghĩa là một chất tương tự hoặc nhiều hơn một chất tương tự.

Khi khoảng các giá trị được liệt kê, khoảng được dự định là bao gồm mỗi giá trị và khoảng nhỏ trong khoảng này. Ví dụ "C_1-C_6 alkyl" được dự định là bao gồm, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, và C_5-C_6 alkyl.

Các thuật ngữ sau đây được dự định có các ý nghĩa được trình bày dưới đây và hữu ích trong việc hiểu phần mô tả này và phạm vi dự định của sáng chế.

"Alkyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_1-C_{20} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_1-C_{12} alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_1-C_8 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_1-C_5 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon ("C_1-C_2 alkyl"). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 nguyên tử cacbon ("C_1 alkyl"). Theo một số phương

án, nhóm alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkyl"). Các ví dụ về các nhóm C_1-C_6 alkyl bao gồm metyl (C_1), etyl (C_2), n–propyl (C_3), isopropyl (C_3), n–butyl (C_4), tert–butyl (C_4), sec–butyl (C_4), iso–butyl (C_4), n–pentyl (C_5), 3–pentanyl (C_5), amyl (C_5), neopentyl (C_5), 3–metyl–2–butanyl (C_5), tertiary amyl (C_5), và n–hexyl (C_6). Các ví dụ khác về nhóm alkyl bao gồm n–heptyl (C_7), n–octyl (C_8) và các nhóm tương tự. Mỗi trường hợp của nhóm alkyl có thể độc lập tùy ý được thế, nghĩa là, không được thế ("alkyl không được thế") hoặc được thế ("alkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế; ví dụ, ví dụ từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C_{1-10} alkyl không được thế (ví dụ, $–CH_3$). Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C_{1-6} alkyl được thế. Các ký hiệu viết tắt của các alkyl thông thường bao gồm Me ($–CH_3$), Et ($–CH_2CH_3$), iPr ($–CH(CH_3)_2$), nPr ($–CH_2CH_2CH_3$), n–Bu ($–CH_2CH_2CH_2CH_3$), hoặc i–Bu ($–CH_2CH(CH_3)_2$).

Thuật ngữ "alkylen," đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ alkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không giới hạn ở, $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, với các nhóm mà có 10 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn là được ưu tiên theo sáng chế. Thuật ngữ "alkenylen," đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ alken. Nhóm alkylen có thể được mô tả là, ví dụ, C_1-C_6 cạnh alkylen, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ các nguyên tử không phải hydro trong gốc này.

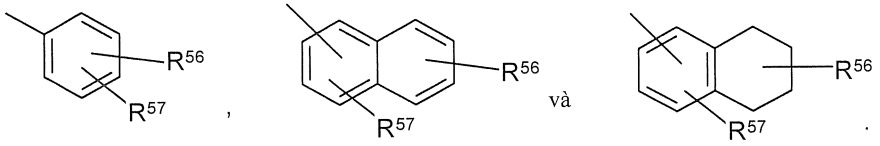
"Alkenyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và không có liên kết ba ("C_2-C_{20} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{10} alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_2-C_8 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon ("C_2-C_5 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon ("C_2-C_3 alkenyl"). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 nguyên tử cacbon ("C_2 alkenyl"). Một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon có thể là bên trong (như trong 2–butenyl) hoặc đầu cùng (như trong 1–butenyl). Các ví dụ về các nhóm C_2-C_4 alkenyl bao gồm etenyl (C_2), 1–propenyl (C_3), 2–propenyl (C_3), 1–butenyl (C_4), 2–butenyl (C_4),

butadienyl (C_4), và các nhóm tương tự. Các ví dụ về các nhóm C_2-C_6 alkenyl bao gồm các nhóm $C_{2–4}$ alkenyl nêu trên cũng như là pentenyl (C_5), pentadienyl (C_5), hexenyl (C_6), và các nhóm tương tự. Các ví dụ khác về alkenyl bao gồm heptenyl (C_7), octenyl (C_8), octatrienyl (C_8), và các nhóm tương tự. Mỗi trường hợp của nhóm alkenyl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("alkenyl không được thế") hoặc được thế ("alkenyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, từ 1 đến 5 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl này là $C_{2–10}$ alkenyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl này là $C_{2–6}$ alkenyl được thế.

"Aryl" dùng để chỉ gốc của hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) 4n+2 (ví dụ, có 6, 10, hoặc 14 electron π dùng chung trong dãy vòng) có 6–14 nguyên tử cacbon trên vòng và không có nguyên tử khác loại được cung cấp trong hệ vòng thơm ("C_6-C_{14} aryl"). Theo một số phương án, nhóm aryl có sáu nguyên tử cacbon trên vòng ("C_6 aryl"; ví dụ, phenyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười nguyên tử cacbon trên vòng ("C_{10} aryl"; ví dụ, naphtyl chẳng hạn như 1–naphtyl và 2–naphtyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười bốn nguyên tử cacbon trên vòng ("C_{14} aryl"; ví dụ, anthraxyl). Nhóm aryl có thể được mô tả là, ví dụ, C_6-C_{10}-cạnh aryl, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, phenyl, naphtyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Mỗi trường hợp của các aryl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("aryl không được thế") hoặc được thế ("aryl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl này là C_6-C_{14} aryl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl này là C_6-C_{14} aryl được thế.

Theo các phương án nhất định, nhóm aryl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1–C_8 alkyl, halo-C_1–C_8 alkyl, haloxy-C_1–C_8 alkyl, xyano, hydroxy, alkoxy C_1–C_8 alkyl, và amino.

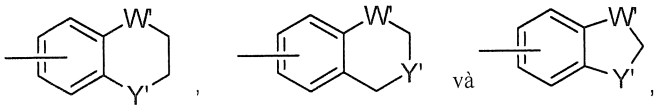
Ví dụ về các aryl được thế tiêu biểu như sau



trong đó một nhóm trong số R^{56} và R^{57} có thể là hydro và ít nhất một trong số R^{56} và R^{57} mỗi nhóm độc lập được chọn từ C_1–C_8 alkyl, halo-C_1–C_8 alkyl, heteroxyclyl có 4-

10 cạnh, alkanoyl, alkoxy-C_1–C_8 alkyl, heteroaryloxy, alkylamino, arylamino, heteroarylamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, C(O)Oalkyl, C(O)Oaryl, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alkyl, S(O)-alkyl, $S(O)_2$-alkyl, S-aryl, S(O)-aryl, $S(O_2)$-aryl; hoặc R^{56} và R^{57} có thể được nối để tạo thành nhân vòng (bão hòa hoặc không bão hòa) từ 5 đến 8 nguyên tử, tùy ý có chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, O, hoặc S.

Nhóm aryl đại diện khác có nhóm heteroxyclyl dung hợp bao gồm các nhóm sau đây:



trong đó mỗi W' được chọn từ $C(R^{66})_2$, NR^{66}, O, và S; và mỗi Y' được chọn từ carbonyl, NR^{66}, O và S; và R^{66} độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh.

"Arylen" và "heteroarylen," một mình hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ aryl và heteroaryl, tương ứng. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thienyl, furanyl, indolyl, benzoxadiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, thianaphtanyl, pyrolopyridinyl, indazolyl, quinolinyl, quinoxalinyl, pyridopyrazinyl, quinazolinonyl, benzoisoxazolyl, imidazopyridinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiophenyl, phenyl, naphtyl, biphenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furylthienyl, pyridyl, pyrimidyl, benzothiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, isoquinolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, benzothiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, hoặc quinolyl. Các ví dụ nêu trên có thể được thế hoặc không được thế và các gốc hóa trị hai của mỗi heteroaryl ví dụ nêu trên là các ví dụ không giới hạn về heteroarylen.

"Halo" hoặc "halogen," độc lập hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, nguyên tử flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Thuật ngữ "halogenua" đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, dùng để chỉ nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, nhóm halo này là flo hoặc clo.

Ngoài ra, các thuật ngữ như "haloalkyl" có nghĩa là bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "halo-C_1-C_6 alkyl" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, floromethyl, difloromethyl, trifloromethyl, 2,2,2-trifloroetyl, 4-clorobutyl, 3-bromopropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroalkyl," đứng riêng hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, chuỗi mạch thẳng hoặc phân nhánh ổn định không đóng vòng, hoặc các dạng kết hợp của chúng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có O, N, P, Si, và S, và trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, và nguyên tử khác loại là nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. (Các) nguyên tử khác loại O, N, P, S, và Si có thể được đặt tại vị trí bất kỳ bên trong của nhóm heteroalkyl hoặc ở vị trí mà tại đó nhóm alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử này. Các nhóm heteroalkyl lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn bởi: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, và $-O-CH_2-CH_3$. Lên đến hai hoặc ba nguyên tử khác loại có thể là liên tiếp, như, ví dụ, $-CH_2-NH-OCH_3$ và $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Khi "heteroalkyl" được chỉ ra, theo sau là ký hiệu chỉ ra các nhóm heteroalkyl cụ thể, như $–CH_2O-CH_3$, $–NR^BR^C$, hoặc các nhóm tương tự, phải hiểu rằng các thuật ngữ heteroalkyl và $–CH_2O-CH_3$ hoặc $–NR^BR^C$ không thừa hoặc loại trừ lẫn nhau. Thay vào đó, các nhóm heteroalkyl cụ thể được đưa ra để làm rõ thêm. Vì vậy, thuật ngữ "heteroalkyl" không được diễn giải ở đây như là để loại trừ các nhóm heteroalkyl cụ thể, như $–CH_2O-CH_3$, $–NR^BR^C$, hoặc các nhóm tương tự.

Tương tự, thuật ngữ "heteroalkylen," đứng riêng hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là, trừ khi được nêu khác đi, gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ heteroalkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không giới hạn ở, $–CH_2O-$ và $–CH_2CH_2O-$. Nhóm heteroalkylen có thể được mô tả là, ví dụ, heteroalkylen có 2-7-cạnh, trong đó thuật ngữ “cạnh” dùng để chỉ các nguyên tử không phải hydro trong gốc này. Đối với các nhóm heteroalkylen, nguyên tử khác loại cũng có thể chiếm giữ một trong hai hoặc cả hai vị trí đầu cùng của mạch (ví dụ, alkylenoxy, alkylendioxy, alkylenamino, alkylendiamino, và các nhóm tương tự). Hơn nữa, đối với các nhóm liên kết alkylen và heteroalkylen, không có ngụ ý định hướng nhóm liên kết theo hướng mà công thức của nhóm liên kết được viết. Ví dụ, công thức $-C(O)_2R'-$ có thể biểu diễn cho cả nhóm $-C(O)_2R'-$ và $–R'C(O)_2-$.

“Heteroaryl” dùng để chỉ gốc của hệ vòng thơm 4n+2 đơn vòng hoặc hai vòng có 5-10 cạnh (*ví dụ,* có 6 hoặc 10 electron π dùng chung trong dãy vòng) có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (“heteroaryl có 5-10

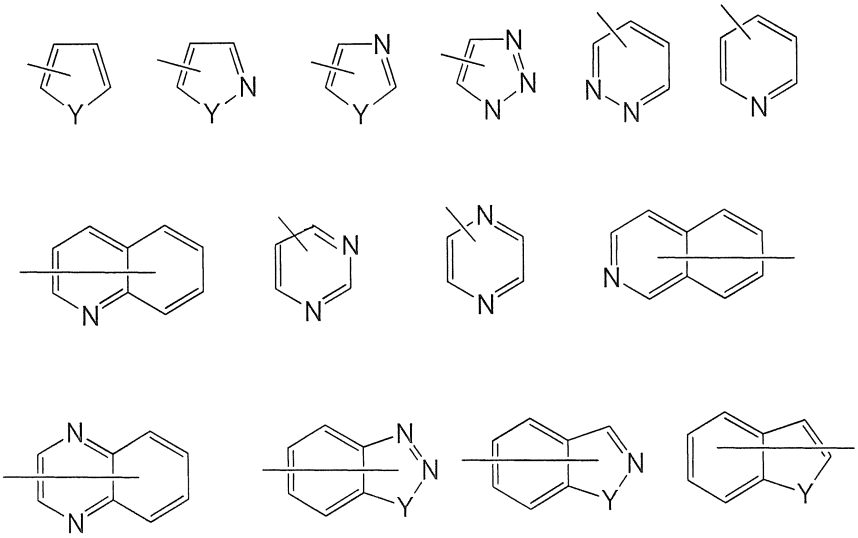
cạnh"). Trong các nhóm heteroaryl có chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi hóa trị cho phép. Hệ vòng hai vòng heteroaryl có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên một hoặc cả hai vòng. "Heteroaryl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn là trên vòng aryl hoặc heteroaryl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng chỉ rõ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng (aryl/heteroaryl) dung hợp. Nhóm heteroaryl hai vòng trong đó một vòng không chứa nguyên tử khác loại (*ví dụ,* indolyl, quinolinyl, carbazolyl, và các nhóm tương tự) thì điểm gắn có thể trên vòng còn lại, *nghĩa là,* vòng chứa nguyên tử khác loại (*ví dụ,* 2–indolyl) hoặc vòng không chứa nguyên tử khác loại (*ví dụ,* 5–indolyl). Nhóm heteroaryl có thể được mô tả là, ví dụ, heteroaryl có 6-10 cạnh, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này.

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-8 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-6 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng được cung cấp trong hệ vòng thơm, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroaryl có 5-6 cạnh này có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-6 cạnh này có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-6 cạnh này có 1 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Mỗi trường hợp của nhóm heteroaryl có thể độc lập tùy ý được thế, *nghĩa là*, không được thế ("heteroaryl không được thế") hoặc được thế ("heteroaryl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này là heteroaryl có 5-14 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này là heteroaryl có 5-14 cạnh được thế.

Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyrolyl, furanyl và thiophenyl. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa

hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, và isothiazolyl. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrazolyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridinyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba hoặc bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinyl và tetrazinyl, tương ứng. Nhóm heteroaryl có 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepinyl, oxepinyl, và thiepinyl. Các nhóm heteroaryl hai vòng 5,6 cạnh lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, và purinyl. Các nhóm heteroaryl hai vòng 6,6 cạnh lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, naphtyridinyl, pteridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, và quinazolinyl.

Các ví dụ về heteroaryl tiêu biểu bao gồm các công thức sau:



trong đó mỗi Y được chọn từ carbonyl, N, NR^{65}, O, và S; và R^{65} độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_{10} xycloalkyl") và không có nguyên tử khác loại trên

hệ vòng không thơm. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_8xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_5-C_{10} xycloalkyl"). Nhóm xycloalkyl có thể được mô tả là, ví dụ, C_4-C_7-cạnh xycloalkyl, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này. Các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl đại diện bao gồm, không giới hạn ở, xyclopropyl (C_3), xyclopropenyl (C_3), xyclobutyl (C_4), xyclobutenyl (C_4), xyclopentyl (C_5), xyclopentenyl (C_5), xyclohexyl (C_6), xyclohexenyl (C_6), xyclohexadienyl (C_6), và các nhóm tương tự. Các nhóm C_3-C_8 xycloalkyl đại diện bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl nêu trên cũng như là xycloheptyl (C_7), xycloheptenyl (C_7), xycloheptadienyl (C_7), xycloheptatrienyl (C_7), xyclooctyl (C_8), xyclooctenyl (C_8), cubanyl (C_8), bixyclo[1.1.1]pentanyl (C_5), bixyclo[2.2.2]octanyl (C_8), bixyclo[2.1.1]hexanyl (C_6), bixyclo[3.1.1]heptanyl (C_7), và các nhóm tương tự. Các nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl đại diện bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm C_3-C_8 xycloalkyl nêu trên cũng như là xyclononyl (C_9), xyclononenyl (C_9), xyclodecyl (C_{10}), xyclodecenyl (C_{10}), octahydro–1*H*–indenyl (C_9), decahydronaphtalenyl (C_{10}), spiro[4.5]decanyl (C_{10}), và các nhóm tương tự. Như các ví dụ trên đây minh họa, theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là đơn vòng ("xycloalkyl đơn vòng") hoặc chứa hệ vòng dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn chẳng hạn như hệ hai vòng ("xycloalkyl hai vòng") và có thể là bão hòa hoặc có thể là không bão hòa một phần. "Xycloalkyl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng xycloalkyl, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn là trên vòng xycloalkyl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng cacbon tiếp tục chỉ số lượng cacbon trên hệ vòng xycloalkyl. Mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("xycloalkyl không được thế") hoặc được thế ("xycloalkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl được thế.

Theo một số phương án, "xycloalkyl" là nhóm xycloalkyl đơn vòng, bão hòa có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_{10} xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_8 xycloalkyl"). Theo một số

phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_3-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_5-C_6 xycloalkyl"). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng ("C_5-C_{10} xycloalkyl"). Các ví dụ về các nhóm C_5-C_6 xycloalkyl bao gồm xyclopentyl (C_5) và xyclohexyl (C_5). Các ví dụ về các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl bao gồm các nhóm C_5-C_6 xycloalkyl trên đây cũng như là xyclopropyl (C_3) và xyclobutyl (C_4). Các ví dụ về C_3-C_8 nhóm xycloalkyl bao gồm các nhóm C_3-C_6 xycloalkyl nêu trên cũng như là xycloheptyl (C_7) và xyclooctyl (C_8). Trừ khi có quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl độc lập không được thế ("xycloalkyl không được thế") hoặc được thế ("xycloalkyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl này là C_3-C_{10} xycloalkyl được thế.

"Heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ gốc của hệ vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic ("heteroxyclyl có 3-10 cạnh"). Trong các nhóm heteroxyclyl có chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, khi hóa trị cho phép. Nhóm heteroxyclyl có thể là đơn vòng ("heteroxyclyl đơn vòng") hoặc hệ vòng dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn chẳng hạn như hệ hai vòng ("heteroxyclyl hai vòng"), và có thể là bão hòa hoặc có thể là không bão hòa một phần. Heteroxyclyl hai vòng các hệ vòng có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên một hoặc cả hai vòng. "Heteroxyclyl" còn bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl này, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl trong đó điểm gắn là trên vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, hoặc các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl này, như được xác định trên đây, được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn nằm trên vòng heteroxyclyl này, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng tiếp tục chỉ số lượng thành phần vòng trên hệ vòng heteroxyclyl này. Nhóm heteroxyclyl có thể được mô tả là, ví dụ, heteroxyclyl có 3-7-cạnh, trong đó thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ nguyên tử trên vòng không phải hydro, nghĩa là, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic, trong gốc này. Mỗi trường hợp của heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế, ví dụ, không được thế ("heteroxyclyl không được thế") hoặc được thế ("heteroxyclyl được thế") bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là

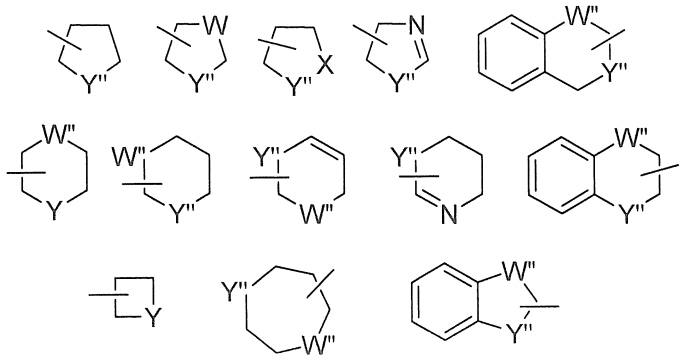
heteroxyclyl có 3-10 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl này là heteroxyclyl có 3-10 cạnh được thế.

Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-10 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic ("heteroxyclyl có 5-10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-8 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5-8 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-6 cạnh có nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroxyclyl có 5-6 cạnh"). Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các nhóm heteroxyclyl có 3 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azirdinyl, oxiranyl, thiorenyl. Các nhóm heteroxyclyl có 4 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azetidinyl, oxetanyl và thietanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrolidinyl, dihydropyrolyl và pyrolyl–2,5–dion. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, và oxazolidin–2–on. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolinyl, oxadiazolinyl, và thiadiazolinyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, và thianyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, dioxanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepanyl, oxepanyl và

thiepanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 8 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azocanyl, oxecanyl và thiocanyl. Các nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh lấy làm ví dụ được dung hợp với vòng C_6 aryl (còn được gọi ở đây là nhân dị vòng hai vòng 5,6 cạnh) bao gồm, không giới hạn ở, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm heteroxyclyl có 6 cạnh lấy làm ví dụ được dung hợp với vòng aryl (còn được gọi ở đây là nhân dị vòng hai vòng 6,6 cạnh) bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và các nhóm tương tự.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroxyclyl được thể hiện trong các ví dụ minh họa sau đây:



trong đó mỗi W" được chọn từ CR^{67}, $C(R^{67})_2$, NR^{67}, O, và S; và mỗi Y" được chọn từ NR^{67}, O, và S; và R^{67} độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh. Các vòng heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm có axyl, axylamino, axyloxy, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylamino, amino, amino được thế, aminocarbonyl (*ví dụ,* amido), aminocarbonylamino, aminosulfonyl, sulfonylamino, aryl, aryloxy, azido, carboxyl, xyano, xycloalkyl, halogen, hydroxy, keto, nitro, thiol, –S–alkyl, –S–aryl, –S(O)–alkyl, –S(O)–aryl, $–S(O)_2$–alkyl, và $–S(O)_2$–aryl. Các phần tử thế bao gồm carbonyl hoặc thiocarbonyl mà đề xuất, ví dụ, các dẫn xuất lactam và ure.

Nhóm "heteroxyclyl chứa nitơ" có nghĩa là nhóm vòng không thơm có 4 đến 7 cạnh có chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, morpholin, piperidin (*ví dụ* 2–piperidinyl, 3–piperidinyl và 4–piperidinyl), pyrolidin (*ví dụ* 2–pyrolidinyl và 3–pyrolidinyl), azetidin, pyrolidon, imidazolin, imidazolidinon, 2–pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, và *N*–alkyl piperazin chẳng hạn như *N*–metyl piperazin. Các ví dụ cụ thể bao gồm azetidin, piperidon và piperazon.

"Amino" dùng để chỉ gốc $–NR^{70}R^{71}$, trong đó R^{70} và R^{71} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_1–C_8 alkyl, C_3–C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, C_6–C_{10} aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh. Theo một số phương án, amino dùng để chỉ NH_2.

"Xyano" dùng để chỉ gốc –CN.

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" dùng để chỉ gốc –OH.

Theo một số phương án một hoặc nhiều nguyên tử nitơ của hợp chất được bộc lộ nếu có mặt được oxy hóa thành N-oxit tương ứng.

Alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteronhóm aryl, as defined herein, are tùy ý được thế (ví dụ, nhóm alkyl "được thế" hoặc "không được thế", alkenyl "được thế" hoặc "không được thế", alkynyl "được thế" hoặc "không được thế", xycloalkyl "được thế" hoặc "không được thế", heteroxyclyl "được thế" hoặc "không được thế", aryl "được thế" hoặc "không được thế" hoặc heteroaryl "được thế" hoặc "không được thế"). Nói chung, thuật ngữ "được thế", dù có đứng sau thuật ngữ "tùy ý" hoặc không, có nghĩa là ít nhất một hydro có mặt trên nhóm (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nitơ) được thay thế bởi phần tử thế cho phép, *ví dụ,* phần tử thế mà khi thế tạo ra hợp chất ổn định, *ví dụ,* hợp chất mà không tự biến đổi như bằng cách sắp xếp lại, đóng vòng, loại bỏ, hoặc phản ứng khác. Trừ khi có quy định khác, nhóm "được thế" có phần tử thế ở một hoặc nhiều vị trí thế của nhóm này, và khi lớn hơn một vị trí trong cấu trúc đã cho bất kỳ được thế, phần tử thế là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Thuật ngữ "được thế" được dự định để bao gồm việc thế với các phần tử thế cho phép của các hợp chất hữu cơ, như nhóm bất kỳ trong số các phần tử thế được mô tả ở đây mà tạo thành hợp chất ổn định. Sáng chế này bao gồm dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp như vậy để có được hợp chất ổn định. Đối với các mục đích của sáng chế này, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phần tử thế hydro và/hoặc phần tử thế thích hợp bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, thỏa mãn các hóa trị của nguyên tử khác loại và kết quả là tạo ra gốc ổn định.

Hai hoặc nhiều phần tử thế tùy ý có thể được liên kết để tạo ra nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Các phần tử thế tạo vòng mà thường được gọi như vậy, mặc dù không nhất thiết, được thấy là gắn liền với cấu trúc vòng cơ sở. Theo một phương án, các phần tử thế tạo vòng được gắn với các thành phần liền kề của cấu trúc cơ sở. Ví dụ, hai phần tử thế tạo vòng được gắn với các thành phần liền kề của cấu trúc vòng cơ sở tạo ra một cấu trúc vòng ngưng tụ. Theo một phương án khác, các phần tử thế tạo vòng được gắn với thành phần đơn lẻ của cấu trúc cơ sở. Ví dụ, hai phần tử thế tạo vòng được gắn với

thành phần đơn lẻ của một cấu trúc vòng cơ sở tạo ra cấu trúc vòng xoắn. Theo một phương án khác nữa, các phần tử thế tạo vòng được gắn với các thành phần không liền kề của cấu trúc cơ sở.

"Ion đối" hoặc "đối anion" là một nhóm tích điện âm được liên kết với nhóm amin bậc bốn cation để duy trì trạng thái trung hòa điện tử. Các ion đối lấy làm ví dụ bao gồm các ion halogenua (*ví dụ,* F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, các ion sulfonat (*ví dụ,* metansulfonat, triflometansulfonat, p–toluensulfonat, benzensulfonat, 10–camphor sulfonat, naphtalen–2–sulfonat, naphtalen–1– axit sulfonic–5–sulfonat, etan–1– axit sulfonic–2–sulfonat, và các nhóm tương tự), và các ion carboxylat (*ví dụ,* axetat, etanoat, propanoat, benzoat, glyxerat, lactat, tartrat, glycolat, và các nhóm tương tự).

Thuật ngữ "các muối dược dụng" có nghĩa bao gồm các muối của các hợp chất hoạt tính được điều chế bằng các axit hoặc bazơ tương đối không độc, tùy thuộc vào phần tử thế cụ thể được tìm thấy trên các hợp chất được mô tả ở đây. Khi các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức có tính axit tương đối, các muối cộng bazơ có thể nhận được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng đủ bazơ mong muốn, hoặc nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng bazơ dược dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amino hữu cơ, hoặc magiê, hoặc các muối tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế có chứa các nhóm chức có tính bazơ tương đối, các muối cộng axit có thể nhận được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng đủ axit mong muốn, hoặc nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối được dẫn xuất từ các axit vô cơ như axit clohydric, bromhydic, nitric, carbonic, monohydrocarbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, hydroiodic, hoặc phosphorơ và các axit tương tự, cũng như các muối được dẫn xuất từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, sucxinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phtalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartric, metansulfonic, và các axit tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các muối của các axit amin như arginat và các axit amin tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galactunoric và các axit tương tự (xem, ví dụ, Berge và các đồng tác giả, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Các hợp chất cụ thể nhất định theo sáng chế chứa cả hai nhóm chức bazơ và axit, cho phép các hợp chất này được biến đổi thành muối cộng bazơ hoặc axit. Các chất mang dược dụng khác được người

có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết là thích hợp với sáng chế. Các muối có xu hướng hòa tan tốt hơn trong các dung môi nước hoặc các dung môi proton khác là các dạng bazơ tự do tương ứng. Trong các trường hợp khác, chế phẩm điều chế có thể là bột đông khô trong chất đệm thứ nhất ví dụ, trong histidin 1 mM-50 mM, sucroza 0,1%-2%, manitol 2%-7% ở khoảng pH từ 4,5 đến 5,5, mà được trộn với chất đệm thứ hai trước khi sử dụng. Như vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các muối, như với các axit dược dụng. Sáng chế bao gồm các muối như vậy. Các ví dụ về các muối như vậy bao gồm các hydroclorua, hydrobromua, sulfat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat (ví dụ, (+)-tartrat, (-)-tartrat, hoặc các hỗn hợp của chúng bao gồm các hỗn hợp raxemic), sucxinat, benzoat, và các muối với axit amin như axit glutamic. Các muối này có thể được điều chế bằng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết.

Tốt nhất, các dạng trung tính của các hợp chất này được điều chế lại bằng cách cho muối này tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất này khác với các dạng muối khác nhau về các tính chất vật lý nhất định, như độ tan trong dung môi phân cực.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối" chỉ là muối axit hoặc muối bazơ của các hợp chất được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế. Các ví dụ minh họa về các muối có thể chấp nhận được là các muối axit khoáng (axit clohydric, axit bromhydric, axit photphoric và các axit tương tự), muối axit hữu cơ (axit axetic, axit propionic, axit glutamic, axit xitric và các axit tương tự), muối amoni bậc bốn (metyl iođua, etyl iođua, và các muối tương tự).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học hoặc tâm không đối xứng) hoặc liên kết đôi; các chất đồng phân đối ảnh, các raxemat, các chất đồng phân không đối quang, các chất hỗ biến, các chất đồng phân hình học, các dạng chất đồng phân lập thể có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là các dạng (R) hay (S) hoặc, (D) hoặc (L) cho các axit amin, và các đồng phân riêng lẻ thuộc phạm vi của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế không bao gồm các chất được biết đến trong lĩnh vực này là rất không ổn định để tổng hợp và/hoặc tách. Sáng chế có nghĩa là bao gồm các hợp chất ở dạng raxemic và dạng tinh khiết quang học. Các đồng phân (R) và (S), hoặc (D) và (L) quang hoạt có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng các kỹ thuật thông

thường. Khi các hợp chất được mô tả ở đây có chứa các liên kết olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, thì sáng chế bao gồm cả đồng phân hình học E và Z.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đồng phân" chỉ các hợp chất có cùng số và loại nguyên tử, và do đó có cùng trọng lượng phân tử, nhưng khác nhau về sự sắp xếp cấu trúc hoặc cấu hình của nguyên tử.

Thuật ngữ "chất hỗ biến", như được sử dụng ở đây, chỉ một trong hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng chuyển đổi từ dạng đồng phân này sang dạng còn lại.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế này có thể tồn tại dưới các dạng chất hỗ biến, tất cả các dạng chất hỗ biến như vậy của các hợp chất này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

“Quá trình điều trị” hoặc “sự điều trị” bao gồm ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của các triệu chứng, biến chứng hoặc dấu hiệu sinh hóa của bệnh, làm giảm bớt hoặc cải thiện các triệu chứng hoặc bắt giữ hoặc ức chế sự phát triển thêm của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. “Quá trình điều trị” hoặc “sự điều trị” bao gồm tác dụng bất kỳ, ví dụ, giảm bớt, làm giảm, điều hòa hoặc loại bỏ, dẫn đến việc cải thiện tình trạng, bệnh, rối loạn và các tình trạng tương tự. Ví dụ các phương pháp nhất định ở đây điều trị ung thư bằng cách làm giảm hoặc giảm hoặc ngăn chặn sự xuất hiện, phát triển, di căn hoặc tiến triển của ung thư hoặc giảm triệu chứng của ung thư. Thuật ngữ "điều trị" và các liên từ của chúng, bao gồm ngăn ngừa chấn thương, bệnh lý, tình trạng hoặc bệnh (ví dụ ngăn ngừa sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này).

“Lượng hữu hiệu” là lượng đủ để thực hiện một mục đích được nêu ra (ví dụ, đạt được tác dụng mà vì đó, lượng này được cho dùng, điều trị bệnh, làm giảm hoạt tính enzym, làm tăng hoạt tính enzym, hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng). Một ví dụ về “lượng hữu hiệu” là lượng đủ để góp phần vào sự điều trị, phòng ngừa, hoặc giảm triệu chứng hoặc các triệu chứng của bệnh, lượng này cũng có thể được gọi là “lượng hữu hiệu về mặt trị liệu”. “Lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh” của thuốc là lượng của thuốc mà, khi cho đối tượng dùng, sẽ có tác dụng phòng bệnh được dự định, ví dụ, phòng ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát (hoặc sự tái diễn) của tổn thương, bệnh, bệnh học hoặc tình trạng, hoặc giảm khả năng xảy ra của sự khởi phát (hoặc sự tái diễn) của tổn thương,

bệnh, bệnh học, hoặc tình trạng, hoặc các triệu chứng của chúng. Tác dụng phòng bệnh đầy đủ không nhất thiết xảy ra bằng quá trình cho dùng một liều lượng, và có thể xảy ra chỉ sau khi cho dùng một dãy nối tiếp các liều lượng. Vì vậy, có thể cho dùng lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh trong một hoặc nhiều lần cho dùng. Các lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích của sự điều trị, và sẽ có thể xác định rõ được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết (ví dụ, xem tài liệu, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (quyển 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, xuất bản lần thứ 20, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

"Sự giảm" của triệu chứng hoặc các triệu chứng (và các dạng tương đương về ngữ pháp của cụm từ này) có nghĩa là quá trình làm giảm mức độ trầm trọng hoặc tần suất của (các) triệu chứng, hoặc quá trình loại bỏ (các) triệu chứng.

"Đối chứng" hoặc "thử nghiệm đối chứng" được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ thử nghiệm mà trong đó các đối tượng hoặc các chất phản ứng của thử nghiệm này được điều trị như trong thử nghiệm song song ngoại trừ sự thiếu sót của quy trình, chất phản ứng, hoặc biến số của thử nghiệm. Trong một số trường hợp, đối chứng này được sử dụng làm tiêu chuẩn của sự so sánh trong việc đánh giá các tác dụng thử nghiệm.

"Quá trình tiếp xúc" được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ quy trình cho phép ít nhất hai loại khác biệt (ví dụ, các hợp chất hóa học bao gồm cả các phân tử sinh học, hoặc các tế bào) trở nên gần đủ để phản ứng, tương tác hoặc đụng chạm về mặt vật lý. Tuy nhiên, cần phải nhận thấy rằng có thể sản xuất sản phẩm phản ứng thu được một cách trực tiếp từ phản ứng giữa các chất phản ứng được bổ sung hoặc từ bán thành phẩm từ một hoặc nhiều chất trong số các chất phản ứng được bổ sung mà có thể được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng. Thuật ngữ "quá trình tiếp xúc" có thể bao gồm việc cho phép hai loại phản ứng, tương tác, hoặc đụng chạm về mặt vật lý, trong đó hai loại này có thể là hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này và protein hoặc enzym, ví dụ, protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1).

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự ức chế", "ức chế", "quá trình ức chế" và các thuật ngữ tương tự liên quan đến sự tương tác protein-chất ức chế (ví dụ, chất

đối kháng) có nghĩa là ảnh hưởng một cách tiêu cực đến (ví dụ, làm giảm) hoạt tính hoặc chức năng của protein so với hoạt tính hoặc chức năng của protein khi thiếu vắng chất ức chế. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm của bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của con đường tải nạp tín hiệu hoặc con đường truyền tín hiệu. Vì vậy, sự ức chế bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn phong bế sự kích thích, làm giảm, phòng ngừa, hoặc trì hoãn sự hoạt hóa, hoặc làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1). Vì vậy, sự ức chế có thể bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn làm giảm sự kích thích, làm giảm hoặc giảm sự hoạt hóa, hoặc làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein tyrosin phosphataza, ví dụ, protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2 (PTPN2) hoặc protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1).

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" cần điều trị được dùng để chỉ sinh vật sống mắc hoặc chắc chắn mắc bệnh hoặc tình trạng mà có thể được điều trị bằng quá trình cho dùng hợp chất hoặc dược phẩm, như được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn bao gồm con người, các động vật có vú khác, bò, chuột cống, chuột nhắt, chó, khỉ, dê, cừu, bò, hươu, và các động vật không thuộc loài có vú khác. Theo một số phương án, bệnh nhân này là con người. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật đã được thuần hóa. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chó. Theo một số phương án, bệnh nhân này là vẹt. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật nuôi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật có vú. Theo một số phương án, bệnh nhân này là mèo. Theo một số phương án, bệnh nhân này là ngựa. Theo một số phương án, bệnh nhân này là bò. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chó. Theo một số phương án, bệnh nhân này là mèo. Theo một số phương án, bệnh nhân này là khỉ không đuôi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là khỉ. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chuột nhắt. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật thí nghiệm. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chuột cống. Theo một số phương án, bệnh nhân này là chuột túi má. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật xét nghiệm. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật mới sinh. Theo một số phương án, bệnh nhân này là người mới sinh. Theo một số phương

án, bệnh nhân này là động vật có vú mới sinh. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật lớn tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là người lớn tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là động vật có vú lớn tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân này là bệnh nhân già.

"Bệnh", "rối loạn" hoặc "tình trạng" được dùng để chỉ tình trạng hoặc trạng thái sức khỏe của bệnh nhân hoặc đối tượng có khả năng được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các hợp chất và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm quá trình giảm hoặc quá trình loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng, ví dụ, thông qua việc cho dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Thuật ngữ "con đường truyền tín hiệu" như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ một dãy nối tiếp các tương tác giữa hợp phần tế bào và tùy ý là hợp phần ngoại bào (ví dụ, protein, axit nucleic, phân tử nhỏ, ion, lipit) mà truyền một sự thay đổi ở một hợp phần sang một hoặc nhiều hợp phần khác, mà phần này lại có thể truyền một sự thay đổi sang các hợp phần phụ thêm, phần này được tùy ý nhân rộng sang các hợp phần con đường truyền tín hiệu khác.

"Tá dược dược dụng" và "chất mang dược dụng" được dùng để chỉ một chất mà trợ giúp quá trình cho đối tượng dùng chất có hoạt tính và trợ giúp sự hấp thụ của đối tượng và có thể được lấy vào các chế phẩm theo sáng chế này mà không gây ra tác dụng độc chất học có hại đáng kể đối với bệnh nhân. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược dược dụng bao gồm nước, NaCl, dung dịch muối chuẩn, dung dịch Ringer được lactat hóa, sucroza chuẩn, glucoza chuẩn, chất kết dính, chất độn đầy, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao phủ, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, các dung dịch muối (như dung dịch Ringer), rượu, dầu, gelatin, các carbohydrat như lactoza, amyloza hoặc tinh bột, các este của axit béo, hydroxymetyxenluloza, polyvinyl pyrolidin, và các chất tạo màu, và các chất tương tự. Các chế phẩm như vậy có thể được tiệt trùng và, nếu mong muốn, được trộn với các chất phụ trợ như chất làm trơn, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, các muối dùng để ảnh hưởng đến áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất tạo màu, và/hoặc các chất thơm và các chất tương tự mà không phản ứng một cách có hại với các hợp chất theo

sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các tá dược khác là hữu ích trong sáng chế này.

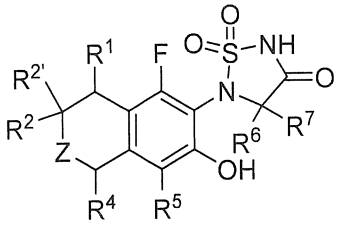
Thuật ngữ "chế phẩm" được dự định là bao gồm dạng chế phẩm của hợp chất có hoạt tính với chất liệu đóng nang trong vai trò là chất mang đem lại viên nang mà trong đó hợp phần có hoạt tính có hoặc không có các chất mang khác, là được bao quanh bởi chất mang, vì vậy mà phần này gắn liền với nó. Theo cách tương tự, viên nhện và viên thuốc hình thoi cũng được bao gồm. Viên nén, bột, viên nang, viên tròn, viên nhện, và viên thuốc hình thoi có thể được sử dụng làm dạng liều rắn thích hợp cho phương thức dùng qua đường miệng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "quá trình cho dùng" có nghĩa là phương thức dùng qua đường miệng, phương thức dùng ở dạng viên thuốc đạn, tiếp xúc khu trú bên ngoài, trong tĩnh mạch, ngoài đường tiêu hóa, trong màng bụng, trong cơ, trong tổn thương, trong nước của cột thần kinh, trong sọ, trong mũi hoặc phương thức dùng dưới da, hoặc quá trình cấy ghép thiết bị giải phóng chậm, ví dụ, bơm vi thẩm thấu, vào đối tượng. Phương thức cho dùng là bằng đường dùng bất kỳ, bao gồm cả ngoài đường tiêu hóa và xuyên qua niêm mạc (ví dụ, phía má khoang miệng, dưới lưỡi, vòm khẩu cái, qua lợi, qua mũi, qua âm đạo, qua trực tràng, hoặc qua da). Phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong da, dưới da, trong màng bụng, trong não thất, và trong sọ. Các phương thức phân phối khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cách sử dụng các dạng chế phẩm liposom, sự tiêm truyền trong tĩnh mạch, miếng dán tác dụng qua da, v.v. Nói là "cho dùng đồng thời" thì điều đó có nghĩa là hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng vào cùng một thời điểm, chỉ trước khi, hoặc chỉ sau khi cho dùng một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung (ví dụ, chất chống ung thư, hóa trị liệu, hoặc chất trị liệu miễn dịch). Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng chỉ một mình hoặc có thể được cho dùng đồng thời cho bệnh nhân. Phương thức cho dùng đồng thời có nghĩa là bao gồm phương thức cho dùng đồng thời hoặc tuần tự hợp chất một cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp (nhiều hơn một hợp chất hoặc chất). Vì vậy, các chế phẩm này cũng có thể được kết hợp, khi mong muốn, với các chất có hoạt tính khác (ví dụ, để làm giảm quá trình suy biến chuyển hóa).

Thuật ngữ "PTPN2 " như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ protein tyrosin phosphataza không thụ thể typ 2. Thuật ngữ "PTPN1" dùng để chỉ protein tyrosin

phosphataza không thụ thể typ 1 (PTPN1), còn được gọi là protein tyrosin phosphataza-1B (PTP1B),

Các hợp chất

Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi Công thức (I):



(I);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Z được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C(H)(R^3), liên kết và N(R^8);

R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -O-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -O-C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g;

R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -NH_2, -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-Si(R^c)$_3$, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)(R^b), -N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-phenyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-phenyl;

trong đó -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-Si(R^c)$_3$, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-}

$_{6}$alkyl, -S(O)$_w$-C$_{1-6}$alkyl, -C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C(O)-C$_{1-6}$alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-phenyl, –N(R^a)-C(O)-O-C$_{1-6}$alkyl, C$_{3-6}$xycloalkyl, -C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -O-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-phenyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g;

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh hoặc -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h; và

trong đó nếu Z là C(H)(R^3), thì R^2 không phải là -CH$_2$-CH$_3$;

R$^{2'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -NR^{a}R^b và -N(R^a)-N(R^b)-C(O)-phenyl;

R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -S(O)$_w$-C$_{1-6}$alkyl, -C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C(O)-C$_{1-6}$alkyl và -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó -C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -O-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C$_{1-6}$alkylen-C$_{3-6}$xycloalkyl, -S(O)$_w$-C$_{1-6}$alkyl, -C(O)-N(R^a)-C$_{1-6}$alkyl, -N(R^a)-C(O)-C$_{1-6}$alkyl và -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C$_{1-6}$alkyl, C$_{3-6}$xycloalkyl và -C$_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, đơteri, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đơteri;

R^7 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đơteri;

R^8 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6}alkyl,

R^g độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, R^aR^bN-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_w-, R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-}

$_6$alkoxy-C_{1-6}alkyl- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^h độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)- và R^aR^bN-SO_2-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)- và R^aR^bN-SO_2- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^P độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, R^aR^bN-, R^aR^bN-carbonyl-, R^aR^bN-SO_2-, và R^aR^bN-carbonyl-$N(R^a)$-;

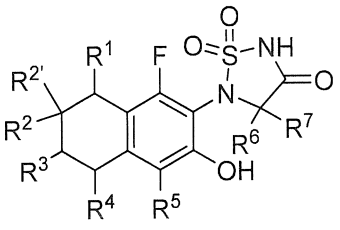
R^a và R^b độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6}alkyl; trong đó C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

hoặc R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

R^c độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, C_{1-4}alkyl và phenyl; và

w bằng 0, 1 hoặc 2.

Ví dụ, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được biểu diễn bởi Công thức (Ia):



(Ia);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -O-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và -O-C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g;

R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -NH_2, -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-Si(R^c)$_3$, -N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-phenyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-phenyl;

trong đó -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-Si(R^c)$_3$, -N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_w$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^a)-phenyl, –N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-phenyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh hoặc -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

$R^{2'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-NR^aR^b$ và $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)$-phenyl;

R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $-C_{1-6}$alkyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-O-C_{1-6}$alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, $-N(R^a)-C_{1-6}$alkyl, $-N(R^a)-C_{1-6}$alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, $-S(O)_w-C_{1-6}$alkyl, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$alkyl, $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$alkyl và $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó $-C_{1-6}$alkyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-O-C_{1-6}$alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, $-N(R^a)-C_{1-6}$alkyl, $-N(R^a)-C_{1-6}$alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, $-S(O)_w-C_{1-6}$alkyl, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$alkyl, $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$alkyl và $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl và $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

trong đó nếu $-C_{1-6}$alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h;

R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^7 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^g độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, R^aR^bN-, R^aR^bN-C(O)-, R^aR^bN-SO_w-, R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-S(O)$_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-S(O)$_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a), C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^a)-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^a)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^a)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^h độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-S(O)$_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-S(O)$_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)- và R^aR^bN-SO_2-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-S(O)$_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-S(O)$_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, R^aR^bN-C(O)- và R^aR^bN-SO_2- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^P;

R^P độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, R^aR^bN-, R^aR^bN-carbonyl-, R^aR^bN-SO_2-, và R^aR^bN-carbonyl-N(R^a)-;

R^a và R^b độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6}alkyl; trong đó C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

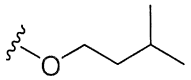
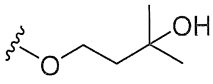
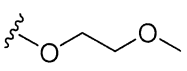
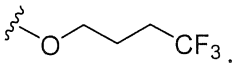
hoặc R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một

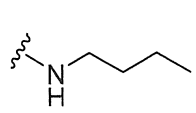
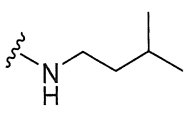
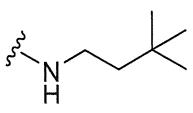
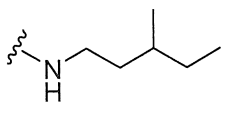
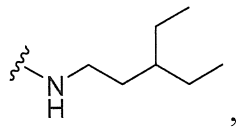
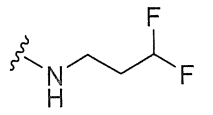
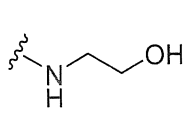
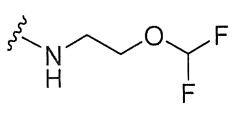
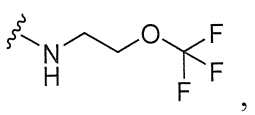
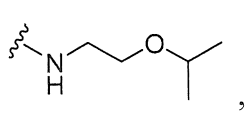
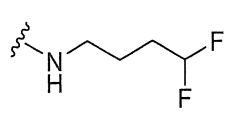
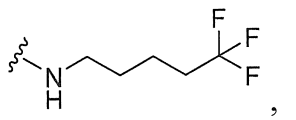
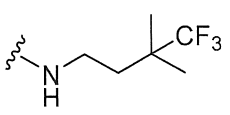
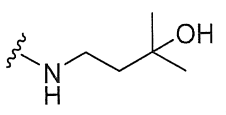
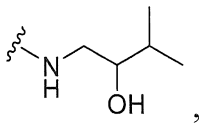
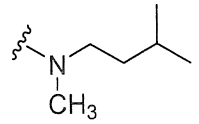
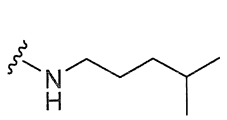
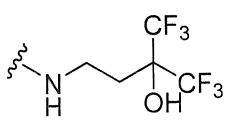
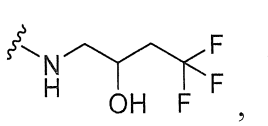
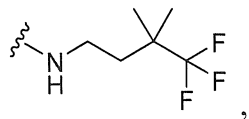
hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

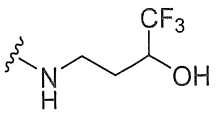
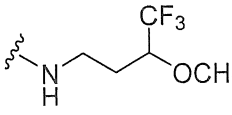
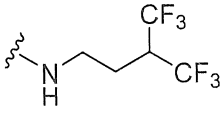
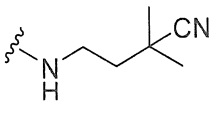
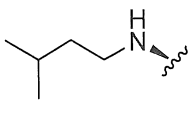
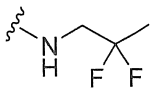
R^c độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, C_{1-4}alkyl và phenyl; và

w bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và flo. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^2 là -O-C_{1-6}alkyl; trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Theo một số phương án, R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm đối với từng trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxyl, C_{1-6}alkoxy và R^aR^bN-. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm: -OCH_3,  ,  ,  và  .

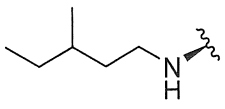
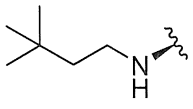
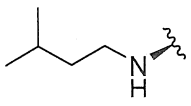
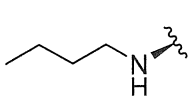
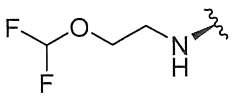
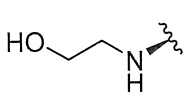
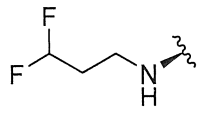
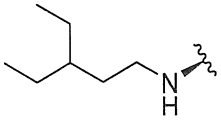
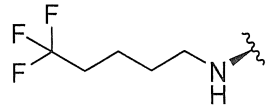
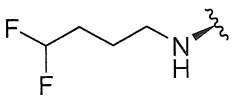
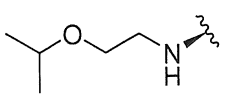
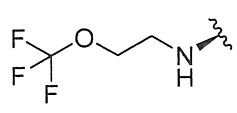
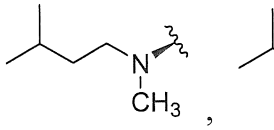
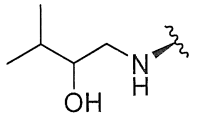
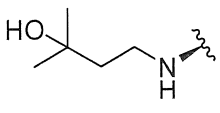
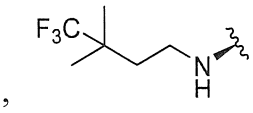
Theo các phương án khác, R^2 là -N(R^a)-C_{1-8}alkyl, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Theo một số phương án, R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, hydroxyl, xyano và C_{1-6}alkoxy, trong đó C_{1-6}alkoxy tùy ý có thể được thế bằng một, hai hoặc ba flo. Theo một số phương án, R^a là hydro. Theo một số phương án, R^2 là -N(R^a)-C_5alkyl. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

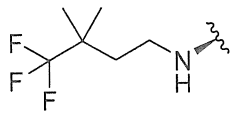
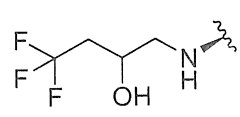
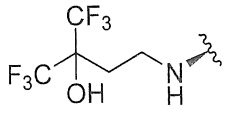
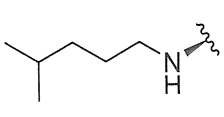
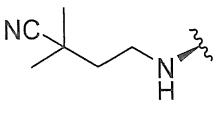
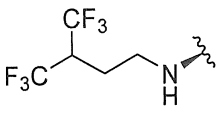
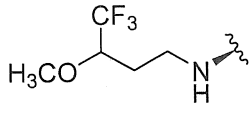
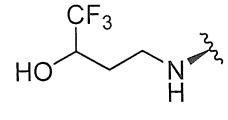
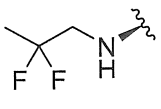
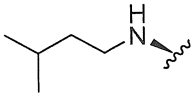
 ,  ,  ,  ,  và  .

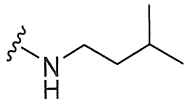
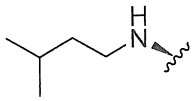
Theo một số phương án, R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -NH_2, -$N(R^a)$-C_{1-8}alkyl, -$N(R^a)$-C_{3-6}xycloalkyl, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-$Si(R^c)_3$, -$N(R^a)$-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-phenyl và gốc này được gắn với tetralin hai vòng để tạo thành chất đồng phân đối ảnh R;

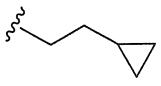
trong đó -$N(R^a)$-C_{1-8}alkyl, -$N(R^a)$-C_{3-6}xycloalkyl, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-$Si(R^c)_3$, -$N(R^a)$-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-phenyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g; và

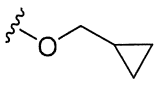
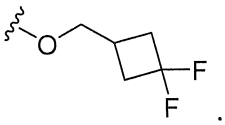
trong đó nếu -$N(R^a)$-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh hoặc -$N(R^a)$-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h.

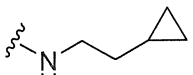
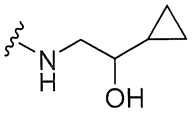
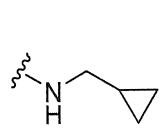
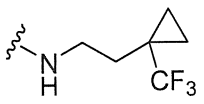
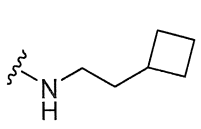
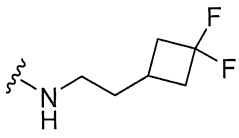
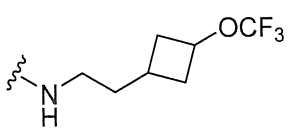
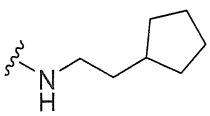
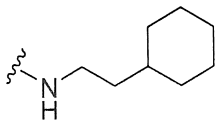
Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

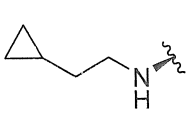
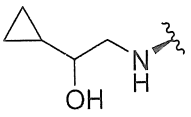
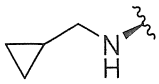
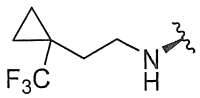
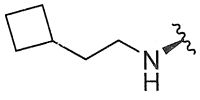
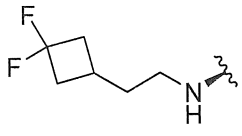
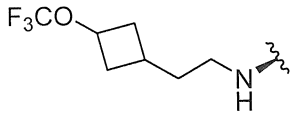
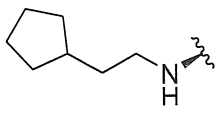
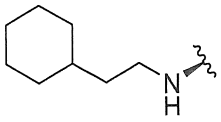
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

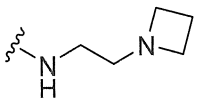
Theo một số phương án, R^2 là  . Theo các phương án khác, R^2 là  .

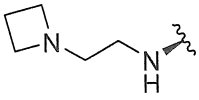
Theo một số phương án, R^2 là -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl. Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

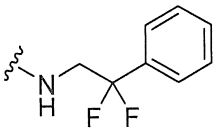
Theo các phương án khác, R^2 là -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Theo một số phương án, R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử flo. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  và  .

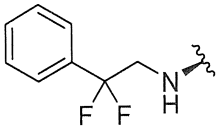
Theo các phương án khác nữa, R^2 là -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

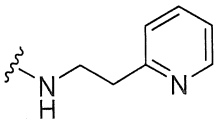
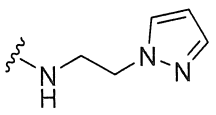
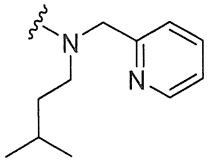
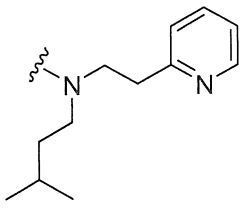
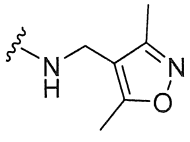
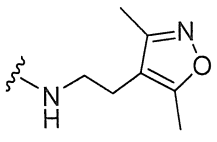
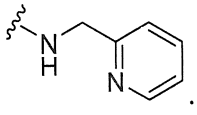
Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

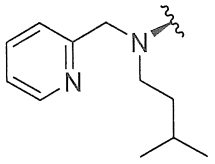
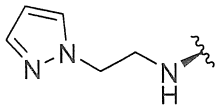
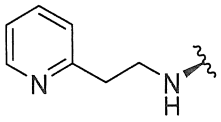
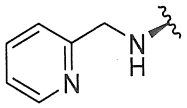
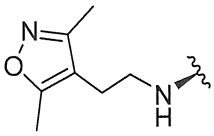
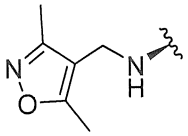
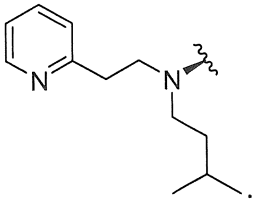
Theo các phương án còn khác nữa, R^2 là -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh. Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

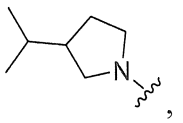
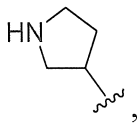
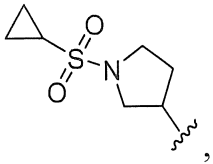
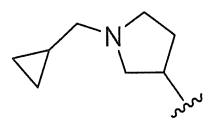
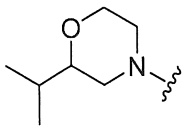
Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

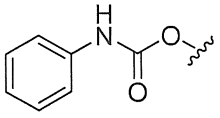
Theo các phương án nhất định, R^2 là -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-phenyl, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Theo một số phương án, R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử flo. Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

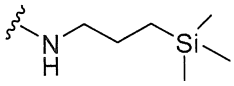
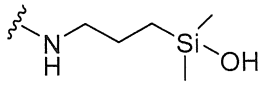
Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

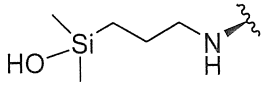
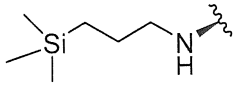
Theo một số phương án, R^2 là -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

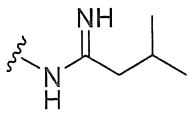
Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

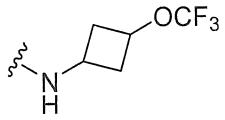
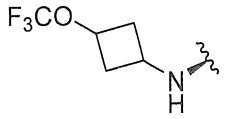
Theo các phương án khác, R^2 là heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g, và trong đó nếu heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^h. Ví dụ, R^2 có thể là pyrolidinyl, trong đó pyrolidinyl tùy ý có thể được thế bằng R^h. Theo một số phương án, R^h được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $C_{1\text{-}6}$alkyl, -$C_{1\text{-}6}$alkylen-$C_{3\text{-}6}$xycloalkyl và $C_{3\text{-}6}$xycloalkyl-$S(O)_2$-. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  ,  ,  ,  và  .

Theo các phương án khác nữa, R^2 là -O-C(O)-N(R^a)-phenyl. Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

Theo một số phương án, R^2 là -N(R^a)-$C_{1\text{-}6}$alkylen-Si(R^c)$_3$. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  và  .

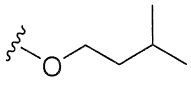
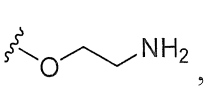
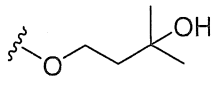
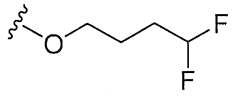
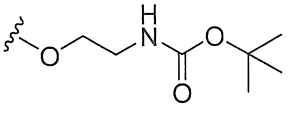
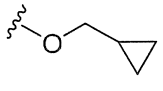
Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm  và  .

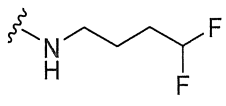
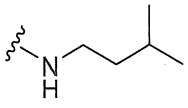
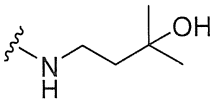
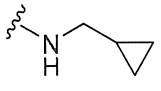
Theo một số phương án, R^2 là -N(R^a)-(C=N(R^b))-$C_{1\text{-}6}$alkyl. Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  .

Theo một số phương án, R^2 là -N(R^a)-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn bởi  . Ví dụ, R^2 có thể được biểu diễn là  .

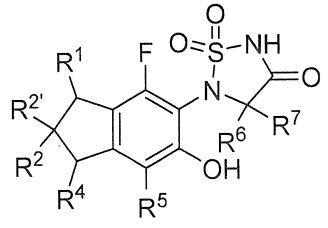
Theo một số phương án, R^2 là hydro. Theo các phương án khác, $R^{2'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và -NH_2.

Theo một số phương án, R^3 là hydro. Theo các phương án khác, R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -O-C_{1-6}alkyl và -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^3 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g.

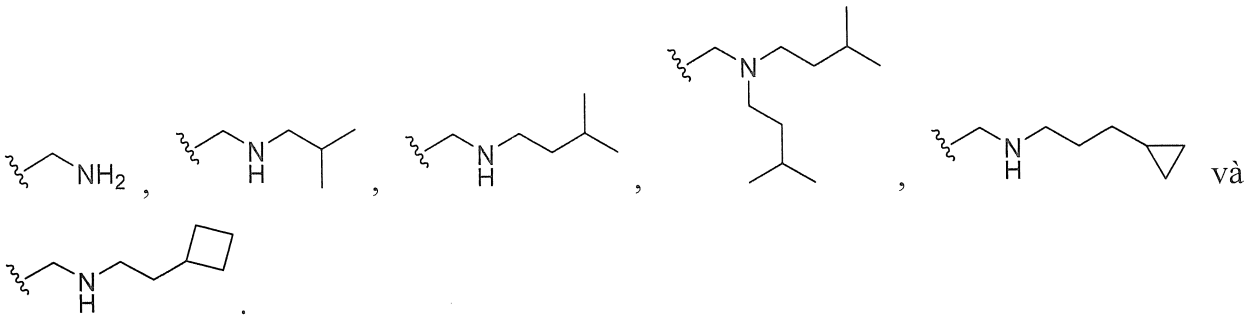
Ví dụ, R^3 có thể được chọn từ nhóm bao gồm -OCH_3,  ,  ,  ,  ,  và  .

Theo một số phương án, R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -N(R^a)-C_{1-6}alkyl và -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^3 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, R^3 có thể được chọn từ nhóm bao gồm,  ,  ,  và  .

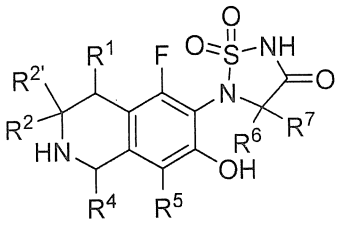
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được biểu diễn bởi Công thức I(c):

 .

Theo một số phương án, R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)(R^b) và -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, trong đó R^2 tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^g. Ví dụ, R^2 có thể được chọn từ nhóm bao gồm



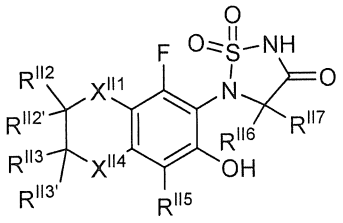
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được biểu diễn bởi Công thức I(d):



Theo một số phương án, R^2 là C_{1-6}alkyl.

Theo các phương án khác, R^4 là hydro. Theo các phương án khác nữa, R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và flo. Theo các phương án nhất định, R^6 là hydro. Theo các phương án còn khác nữa, R^7 là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được biểu diễn bởi Công thức (II):

 (II);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{II1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O và $C(R^{II1})(R^{II1'})$;

X^{II4} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O và $C(R^{II4})(R^{II4'})$;

trong đó ít nhất một trong các nhóm X^{II1} và X^{II4} là O;

R^{II1} và $R^{II1'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, –N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, –N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, hoặc -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIh}; và

trong đó nếu R^{II2} là -O-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl, -O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}alkyl, –N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -O-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -N(R^{IIa})-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -O-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc -N(R^{IIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl; thì X^{II1} là C(R^{II1})($R^{II1'}$) và X^{II4} là O;

$R^{II2'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-}

$_6$xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh và -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg}; và

trong đó nếu heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIh};

R^{II3} và $R^{II3'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II4} và $R^{II4'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, đoteri, halogen, C_{1-6}alkyl và C_{3-6}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl và C_{3-6}xycloalkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIg};

R^{II6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^{II7} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đoteri;

R^{IIg} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, $R^{IIa}R^{IIb}N$-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-, $R^{IIa\ IIb}N$-SO_w-, $R^{IIa}R^{IIb}N$-C(O)-

$N(R^{IIIa})$-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^{IIa})$, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-C(O)-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-$N(R^{IIa})$-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-$N(R^{IIa})$-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^{IIa})$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-$S(O)_w$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^{IIa})$, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-C(O)-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-$N(R^{IIa})$-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-$N(R^{IIa})$-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-$N(R^{IIa})$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-$N(R^{IIa})$-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-$N(R^{IIa})$-C(O)-C_{1-6}alkyl- và C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIP};

R^{IIh} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIa}R^{IIb}$N-C(O)- và $R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-$S(O)_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-$S(O)_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIa}R^{IIb}$N-C(O)- và $R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2- tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIP};

R^{IIP} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, $R^{IIa}R^{IIb}$N-, $R^{IIa}R^{IIb}$N-carbonyl-, $R^{IIa}R^{IIb}$N-SO_2-, và $R^{IIa}R^{IIb}$N-carbonyl-$N(R^{IIa})$-;

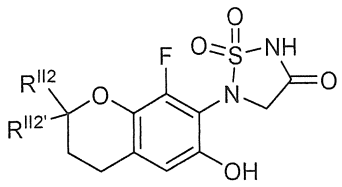
R^{IIa} và R^{IIb} độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3}alkyl; trong đó C_{1-3}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

hoặc R^{IIa} và R^{IIb} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl; và

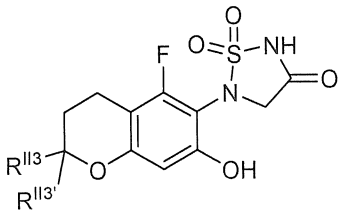
w bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, R^{II5}, R^{II6} và R^{II7} mỗi nhóm là hydro. Theo các phương án khác, hoặc R^{II1} và $R^{II1'}$, hoặc R^{II4} và $R^{II4'}$ mỗi nhóm là hydro.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được biểu diễn bởi



hoặc

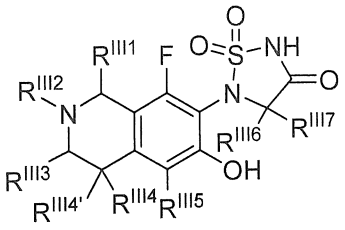


.

Ví dụ, R^{II2} và $R^{II2'}$ mỗi nhóm độc lập có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydro và $-CH_3$.

Ví dụ, R^{II3} và $R^{II3'}$ mỗi nhóm độc lập có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydro và $-CH_3$.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là hợp chất được biểu diễn bởi Công thức (III):



(III);

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{III1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

R^{III2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C(O)-C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C(O)-C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl và -$S(O)_2$-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C(O)-C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C(O)-C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl, -

C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl và -S(O)$_2$-C_{1-6}alkyl tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và

trong đó nếu heteroxyclyl có 4-7 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh hoặc -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh};

R^{III3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

R^{III4} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

$R^{III4'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl và C_{2-6}alkynyl;

R^{III5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, halogen và C_{1-6}alkyl;

R^{III6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đơteri;

R^{III7} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và đơteri;

R^{IIIg} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, xyano, nitro, oxo, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-, R^{IIIa} ^{IIIb}N-SO_w-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-6}alkylen-, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-S(O)$_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa}), C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-SO_w-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^{IIIa})-SO_w-, C_{1-6}alkyl-SO_w-N(R^{IIIa})-, C_{3-6}xycloalkyl-SO_w-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- và heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}alkenyloxy, C_{3-6}alkynyloxy, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkyl-O-C(O)-, C_{1-

$_{6}$alkyl-C(O)-O-, C_{1-6}alkyl-S(O)$_w$-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa}), C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-SO$_w$-, C_{3-6}xycloalkyl-N(R^{IIIa})-SO$_w$-, C_{1-6}alkyl-SO$_w$-N(R^{IIIa})-, C_{3-6}xycloalkyl-SO$_w$-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-N(R^{IIIa})-, C_{1-6}alkyl-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkyl-N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkoxy-C_{1-6}alkyl- và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIP};

R^{IIIh} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-S(O)$_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-S(O)$_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO$_2$- và -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh; trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-6}alkenyl, C_{3-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-6}alkyl-S(O)$_2$-, C_{3-6}xycloalkyl-S(O)$_2$-, C_{1-6}alkyl-C(O)-, C_{1-6}alkoxy-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-C(O)-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO$_2$- và -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIP};

R^{IIIP} độc lập trong từng trường hợp được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-carbonyl-, $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-SO$_2$-, và $R^{IIIa}R^{IIIb}$N-carbonyl-N(R^{IIIa})-;

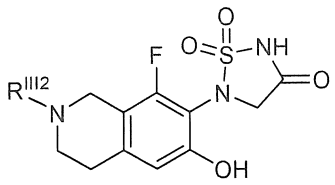
R^{IIIa} và R^{IIIb} độc lập, trong từng trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3}alkyl; trong đó C_{1-3}alkyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl;

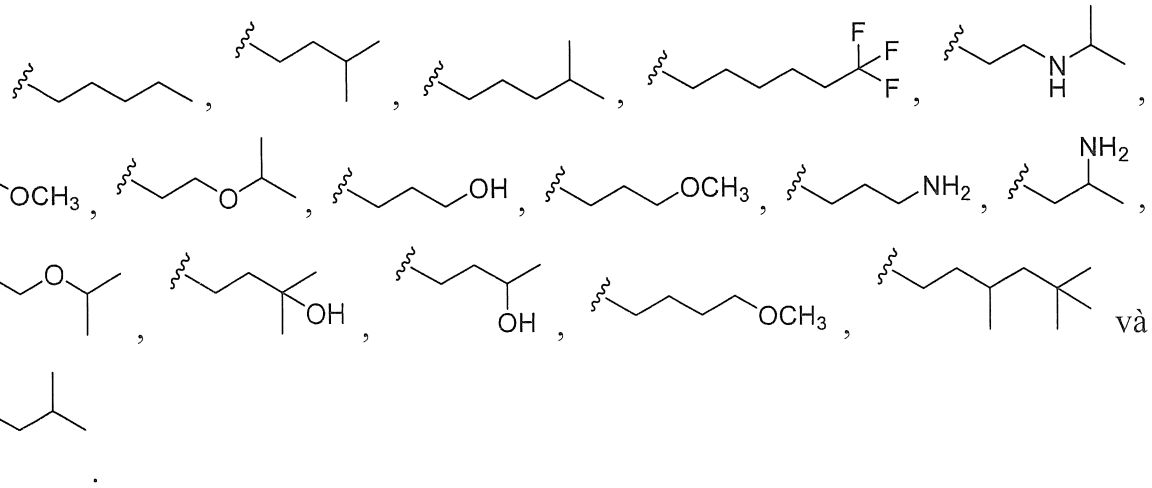
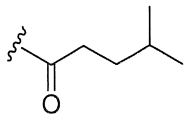
hoặc R^{IIIa} và R^{IIIb} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-6 cạnh tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo và hydroxyl; và

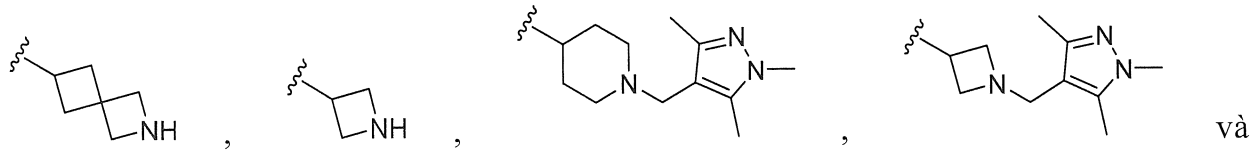
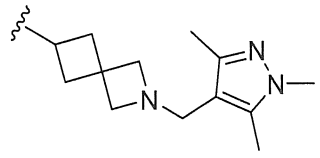
w bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, R^{III5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và flo. Theo các phương án khác, R^{III6} và R^{III7} mỗi nhóm là hydro. Theo các phương án khác nữa, R^{III4} và $R^{III4'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và flo. Theo các phương án còn khác nữa, R^{III1}, R^{III3}, R^{III4} và $R^{III4'}$ mỗi nhóm là hydro.

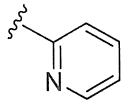
Ví dụ, được bộc lộ trong bản mô tả này là hợp chất được biểu diễn bởi:



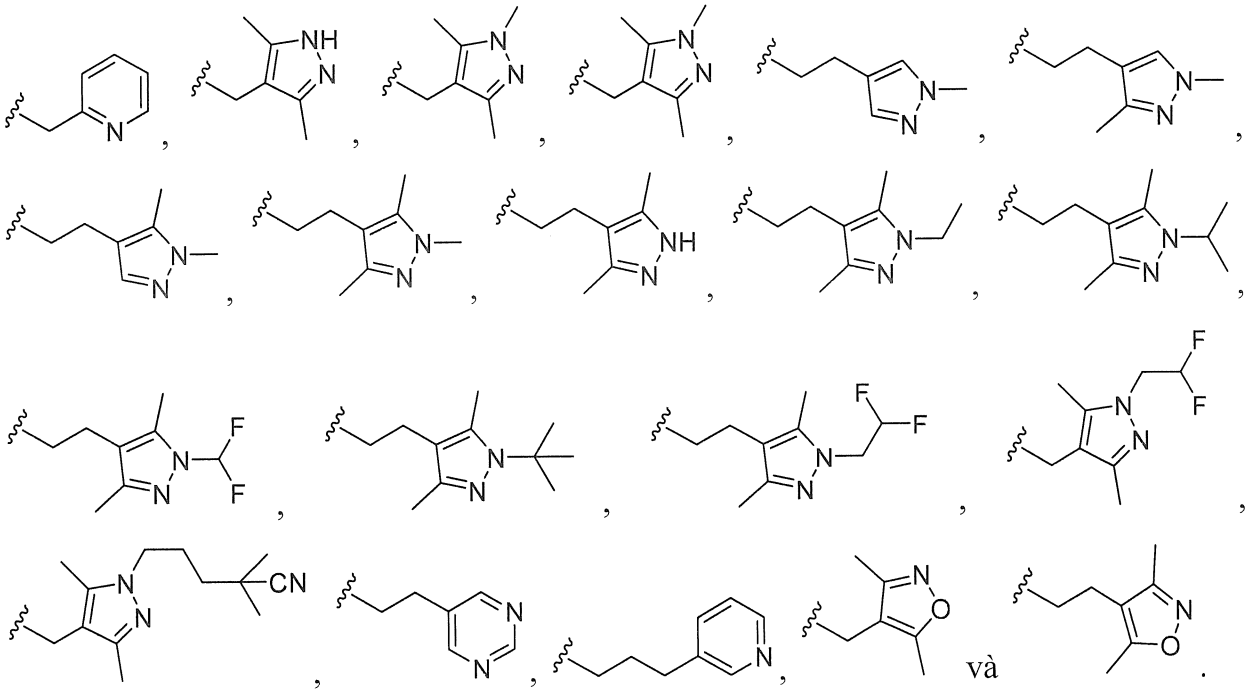
Theo một số phương án, R^{III2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl và -C(O)-C_{1-6}alkyl, trong đó R^{III2} tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}. Ví dụ R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydro,  và  .

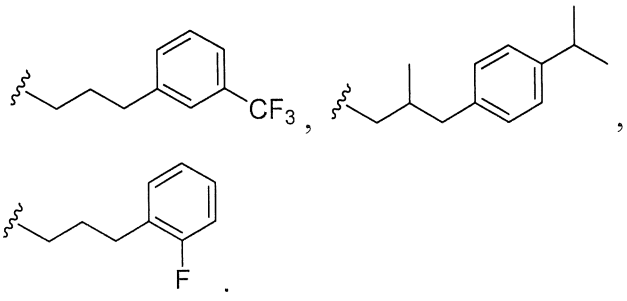
Theo các phương án khác, R^{III2} là heteroxyclyl có 4-7 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 4-7 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và trong đó nếu heteroxyclyl có 4-7 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm  và  .

Theo các phương án nhất định, R^{III2} là heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và trong đó nếu heteroxyclyl có 4-7

cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh}. Ví dụ, R^{III2} có thể được biểu diễn bởi  .

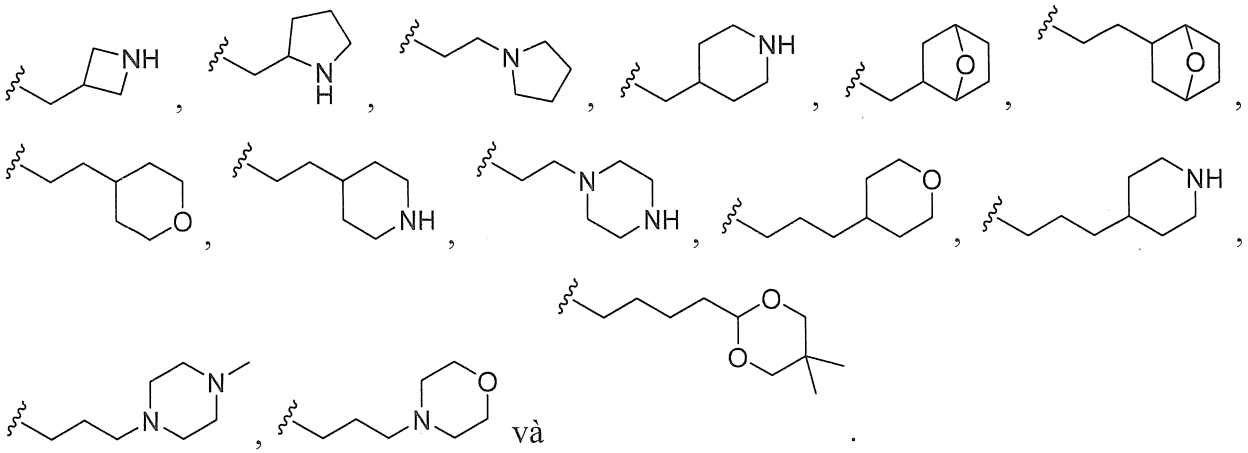
Theo một số phương án, R^{III2} là -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và trong đó nếu heteroaryl có 4-7 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm



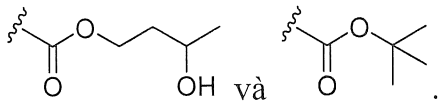
Theo các phương án khác, R^{III2} là -C_{1-6}alkylen-phenyl, trong đó R^{III2} tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm  .

Theo các phương án khác nữa, R^{III2} là -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, trong đó -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và trong đó nếu -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được

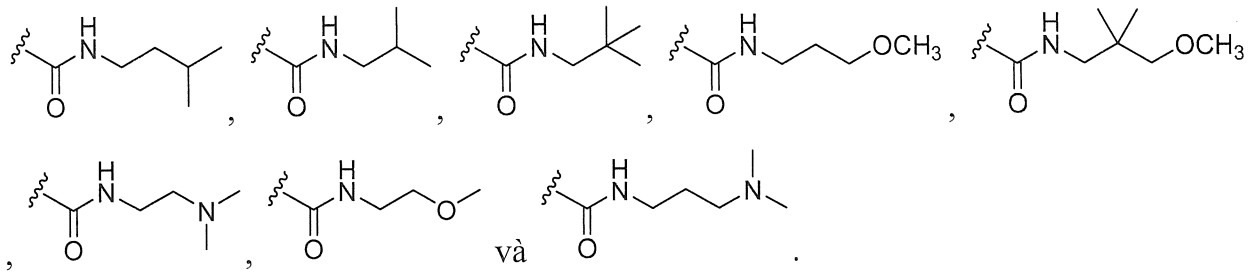
thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm



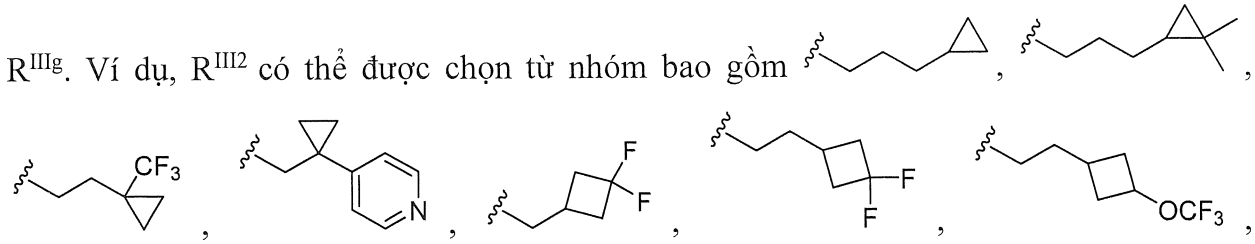
Theo một số phương án, R^{III2} là -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, trong đó R^{III2} tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}. Ví dụ, R^{III2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

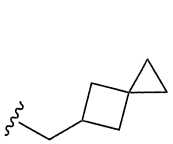
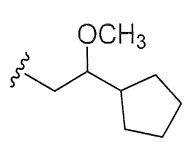
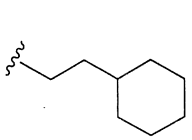
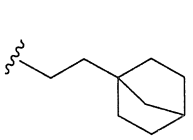
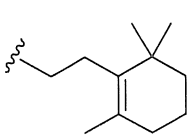
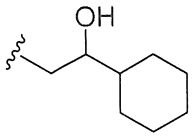
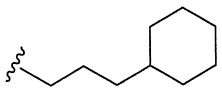
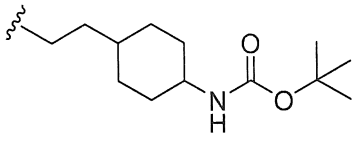


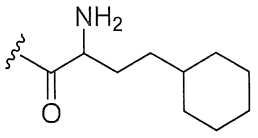
Theo các phương án khác, R^{III2} là -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl, trong đó R^{III2} tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm

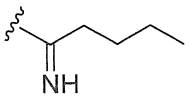


Theo các phương án khác nữa, R^{III2} là -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó R^{III2} tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm

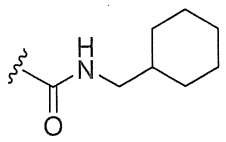
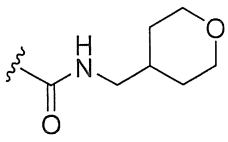
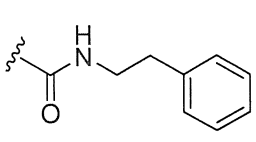
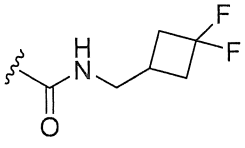
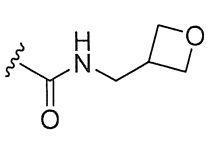


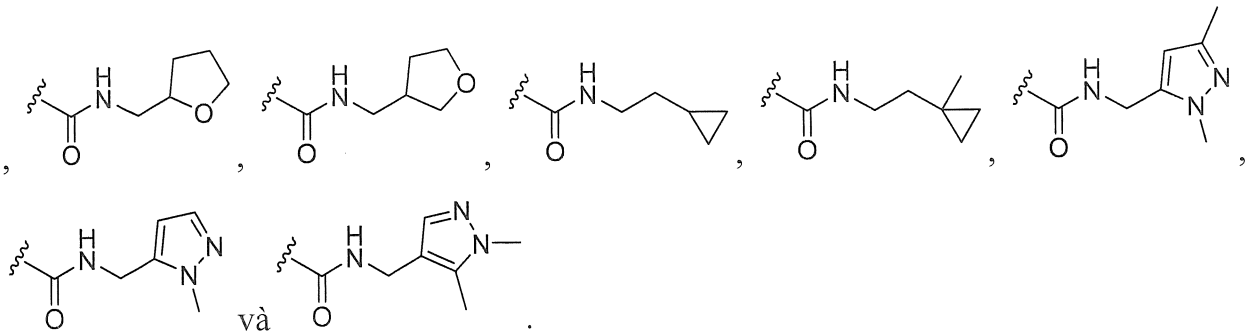
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

Theo một số phương án, R^{III2} là -C(O)-C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó R^{III2} tùy ý có thể được thế bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}. Ví dụ, R^{III2} có thể được biểu diễn bởi  .

Theo một số phương án, R^{III2} là -C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkyl. Ví dụ, R^{III2} có thể được biểu diễn bởi  .

Theo các phương án khác, R^{III2} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh và -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-phenyl, -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh hoặc -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý có thể được thế trên một hoặc nhiều cacbon có sẵn bằng một, hai, ba nhóm thế hoặc nhiều hơn mỗi nhóm độc lập được chọn từ R^{IIIg}; và trong đó nếu -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh hoặc -C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh chứa nguyên tử nitơ trên vòng có thể được thế, nguyên tử nitơ trên vòng này tùy ý có thể được thế bằng R^{IIIh}. Ví dụ, R^{III2} có thể được chọn từ nhóm bao gồm

 ,  ,  ,  , 



Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8- tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8- tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(5-flo-7-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(5-flo-7-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1,4-diflo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metoxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metoxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-diflo-2-phenyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3-xyclopropyl-2,2-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^{6}2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[metyl(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-(triflometyl)butyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[4,4,4-triflo-3-(triflometyl)butyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2,2-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(pyridin-2-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3*RS*)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3*SR*)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflobutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl phenylcarbamat;

4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]amino}-2,2-dimetylbutannitril;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3-metoxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(5,5,5-triflopentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{(3-metylbutyl)[(pyridin-2-yl)metyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(pyridin-2-yl)metyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-2-hydroxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(diflometoxy)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentanimidoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(3-xyclopropylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(6,6,6-triflohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(azetidin-3-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)amino]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{(3-metylbutyl)[2-(pyridin-2-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(spiro[2.3]hexan-5-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

3-hydroxybutyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[3-(propan-2-yl)pyrolidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclohexyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-(butylamino)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-xyclohexyletyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2-hydroxyetyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2*R*)-2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyrolidin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyridin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(2-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[3-(trimetylsilyl)propyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({3-[hydroxy(dimetyl)silyl]propyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]-3-metylbutanimidamit;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(oxan-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-7-amino-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(3-etylpentyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metylbutyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-metylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrimidin-5-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(oxan-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-xyclohexyl-2-hydroxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(2-metoxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metoxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(3-aminopropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(piperidin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

tert-butyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]azetidin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(piperidin-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]piperidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{2-[1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(prop-2-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N'-[8-flo-6-hydroxy-2-propyl-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]benzohydrazit;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(2*S*)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(2*R*)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperazin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[*rac*-(1*R*,2*R*)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(2-xyclopentyl-2-metoxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[(2*R*)-2-amino-4-xyclohexylbutanoyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{3-[(propan-2-yl)oxy]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-propyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(xyclopropylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-{(7*S*)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxan-4-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxolan-2-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-(2-xyclopropyletyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-{2-[2-(1-*tert*-butyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[2-(aminometyl)-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion:

5-(4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{[bis(3-metylbutyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxolan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-(2-{2-[3,5-dimetyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(2-{[(3-xyclopropylpropyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(4-flo-6-hydroxy-2-{[(2-metylpropyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(2,2-dimetylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metoxypropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[2-(dimetylamino)etyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[2-(1-metylxyclopropyl)etyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-metoxyetyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxetan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-phenyletyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[3-(dimetylamino)propyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

5-[2-(3-xyclohexylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[3-(2,2-dimetylxyclopropyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(3*S*)-5-flo-7-hydroxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(7-{[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(2*R*)-4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(2*S*)-4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metoxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{3-[3-(triflometyl)phenyl]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-metyl-3-[4-(propan-2-yl)phenyl]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[4-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)butyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(2,6,6-trimetylxyclohex-1-en-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-2-[3-(4-flophenyl)propyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

tert-butyl [(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etyl}xyclohexyl]carbamat;

5-{2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3,5,5-trimetylhexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{8-flo-2-[3-(2-flophenyl)propyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

3-hydroxybutyl 4,4,8-triflo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat;

5-(2-{[(2-xyclobutyletyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-{[(3*R*)-3-hydroxybutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[6-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{6-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[6-(4,4-diflobutoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

tert-butyl (2-{[5-flo-7-hydroxy-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat;

5-(1-flo-3-hydroxy-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{6-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-[6-(2-aminoetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

N-(xyclohexylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit;

N-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]axetamit;

5-[1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[(2*S*)-5-oxopyrolidin-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

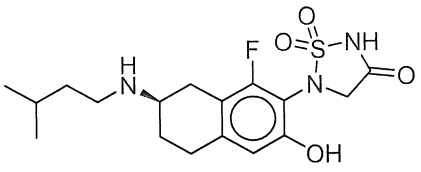
5-[(3*S*)-5-flo-7-hydroxy-3-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion;

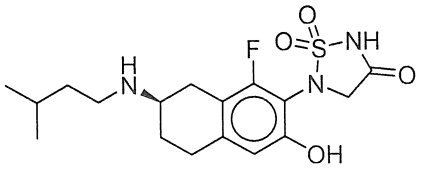
và muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất này là 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này là 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion.

Theo một số phương án, hợp chất này là hoặc muối dược dụng của 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion.

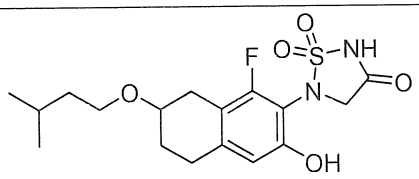
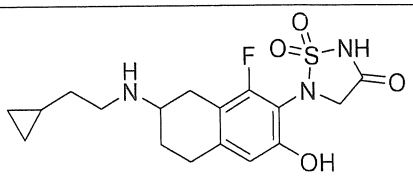
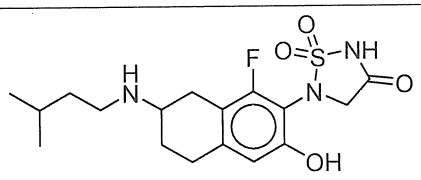
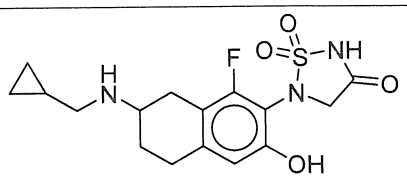
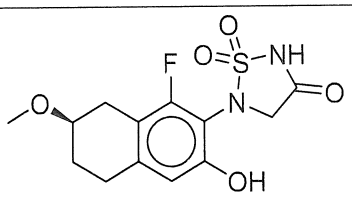
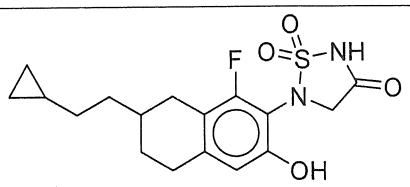
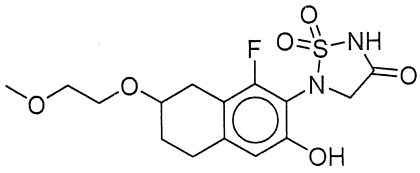
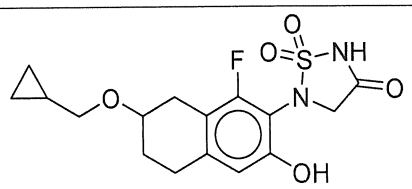
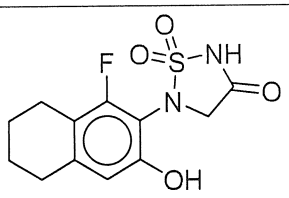
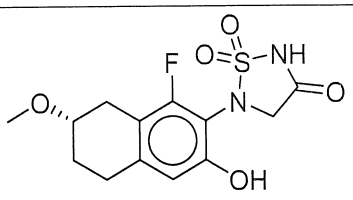
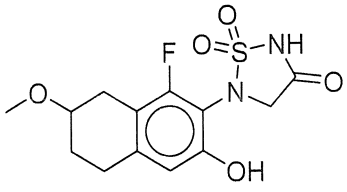
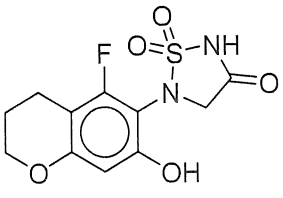
Theo một số phương án, hợp chất này là  hoặc muối dược dụng của nó.

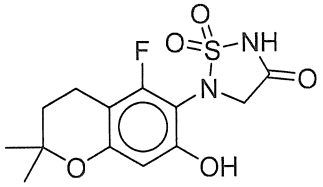
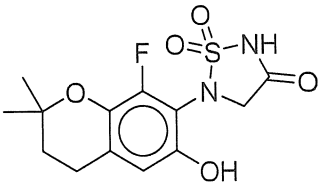
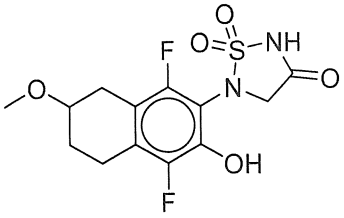
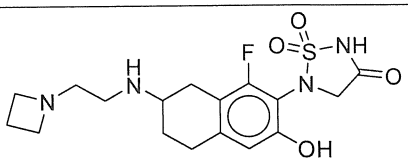
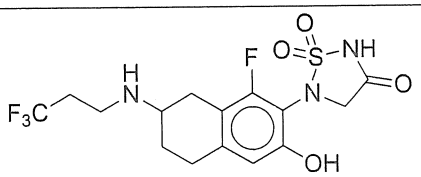
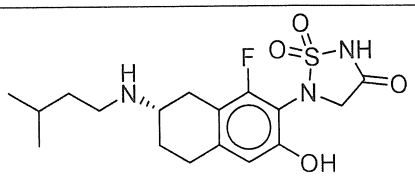
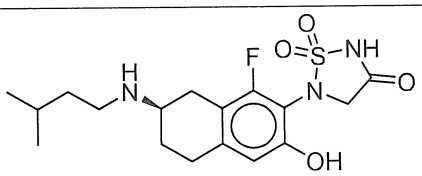
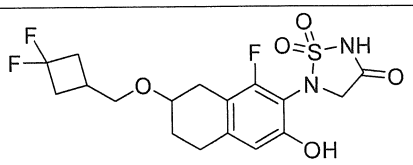
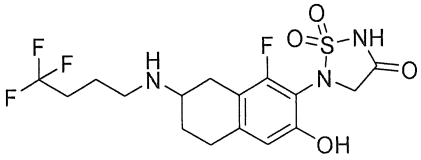
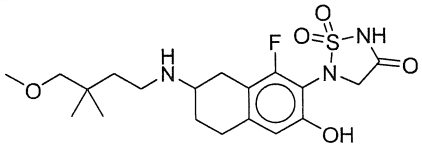
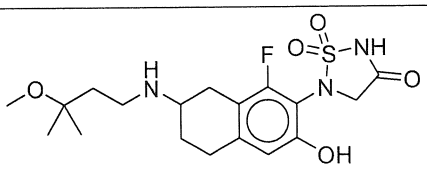
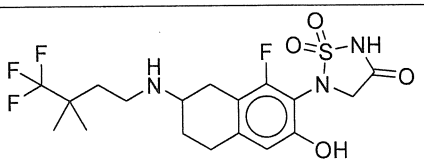
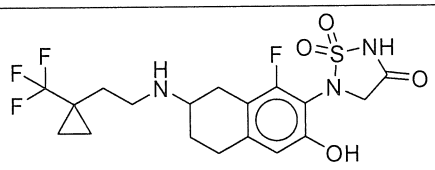
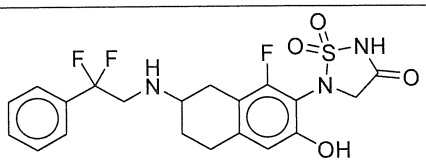
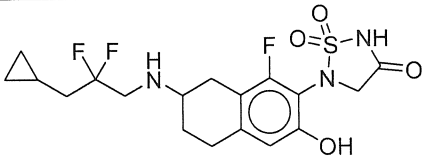
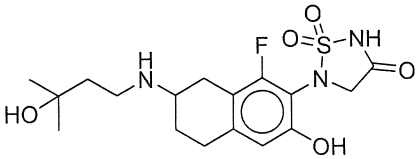
Theo một số phương án, hợp chất này là  .

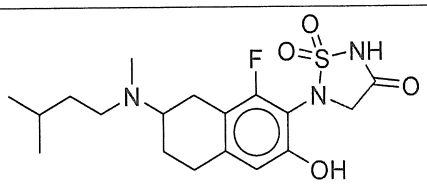
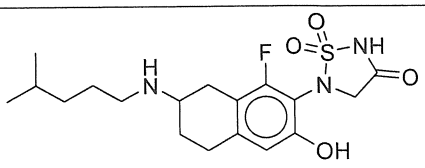
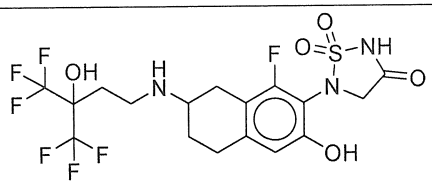
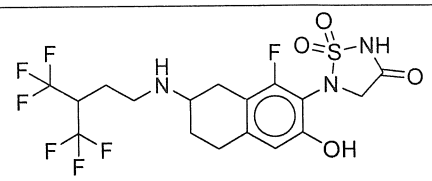
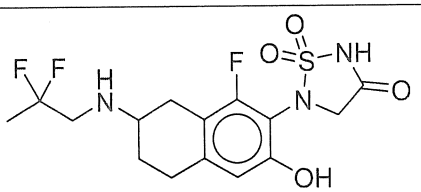
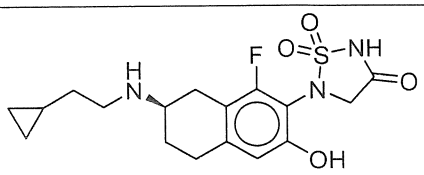
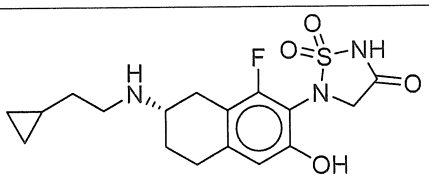
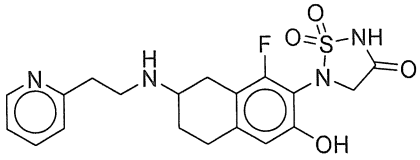
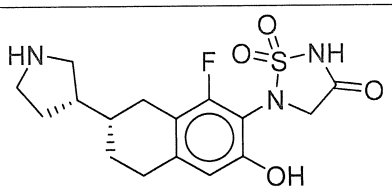
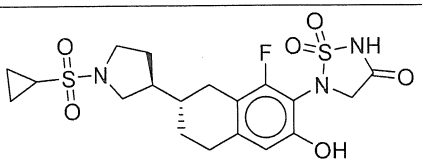
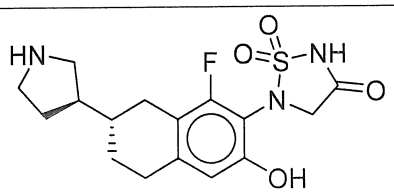
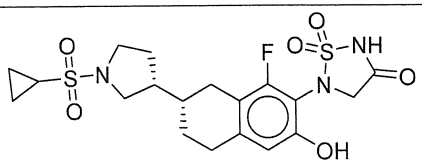
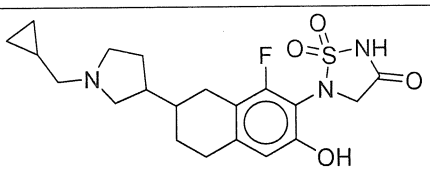
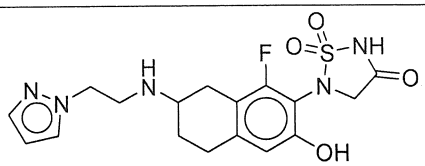
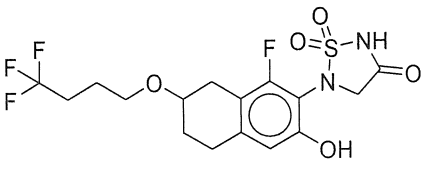
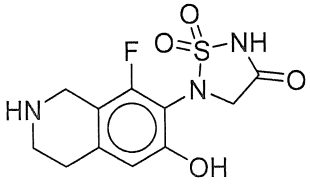
Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế là chế phẩm dược dụng bao gồm hợp chất được bộc lộ và chất mang dược dụng.

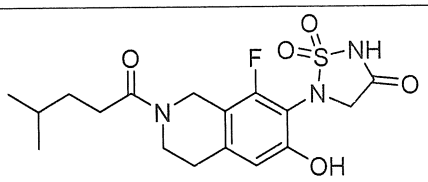
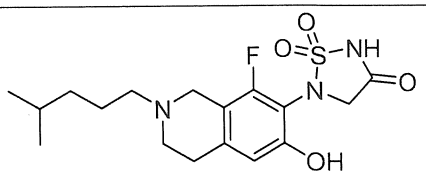
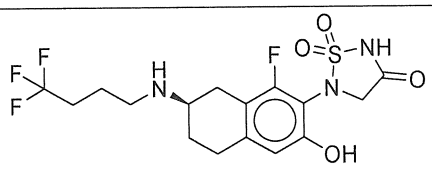
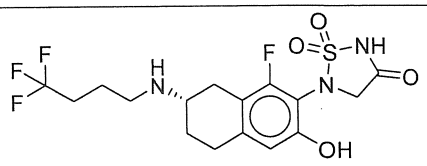
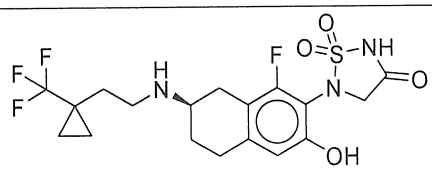
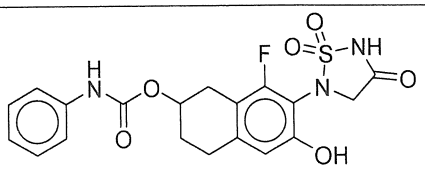
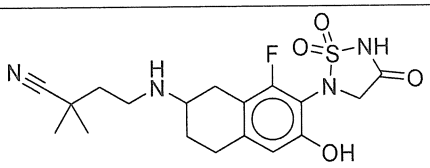
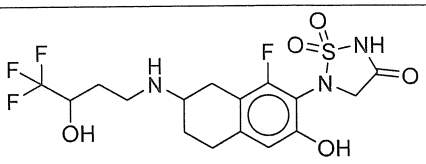
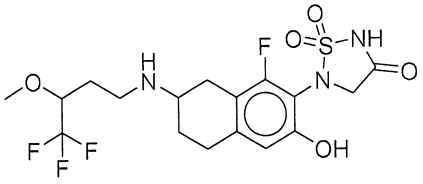
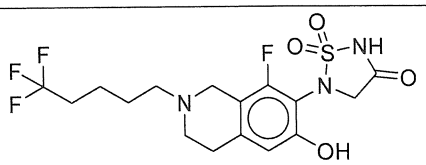
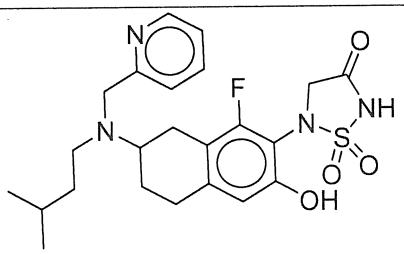
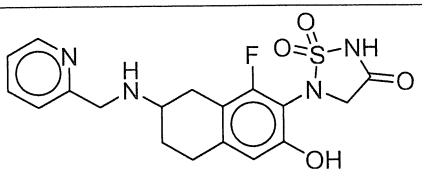
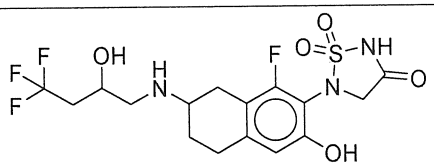
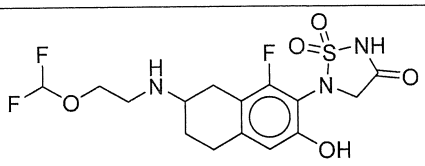
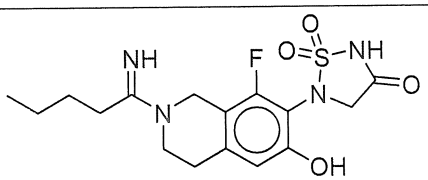
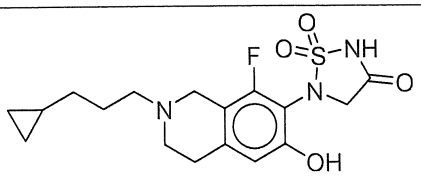
Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được chọn từ hợp chất được đưa ra trong Bảng 1.

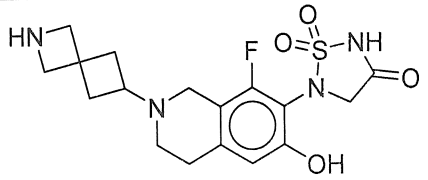
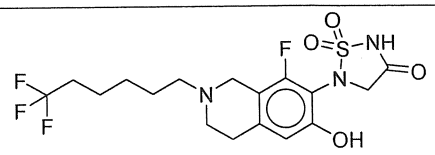
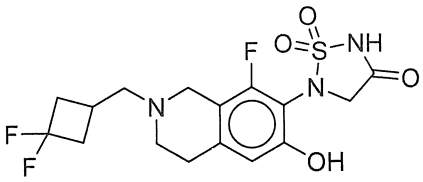
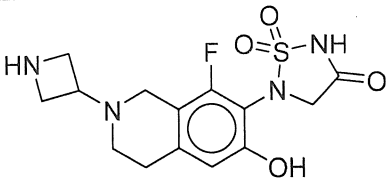
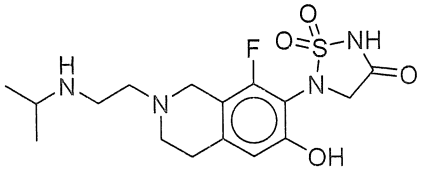
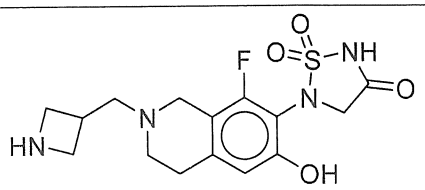
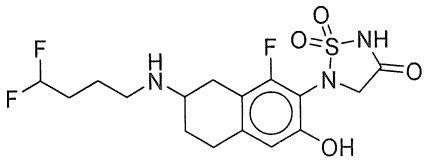
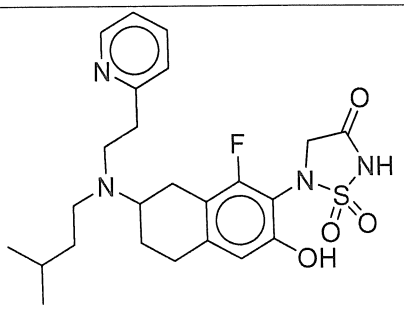
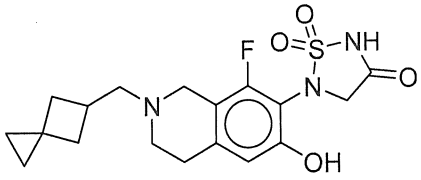
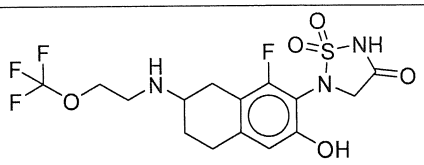
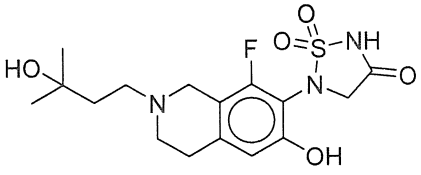
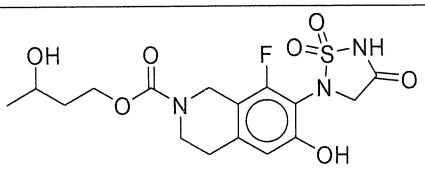
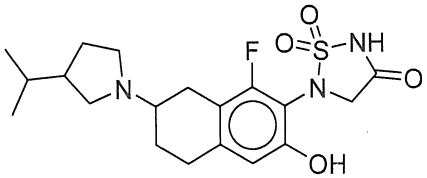
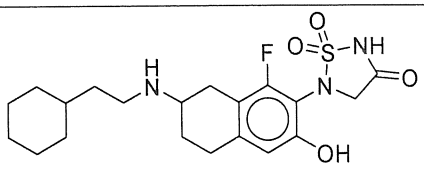
Bảng 1: Các hợp chất lấy làm ví dụ của sáng chế.

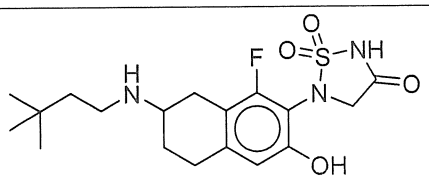
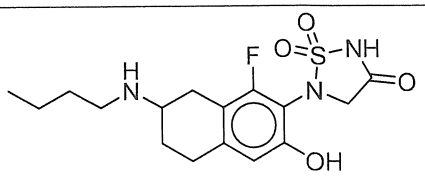
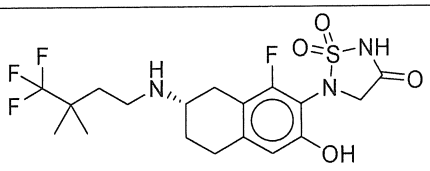
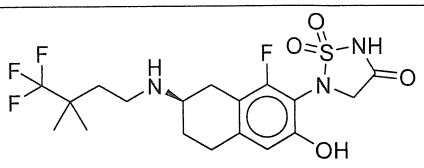
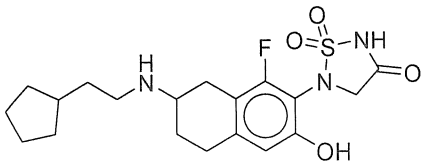
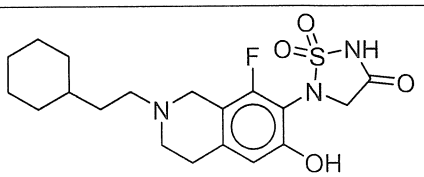
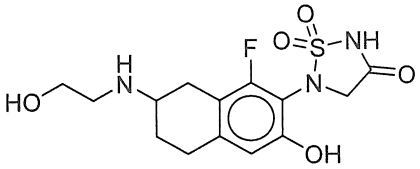
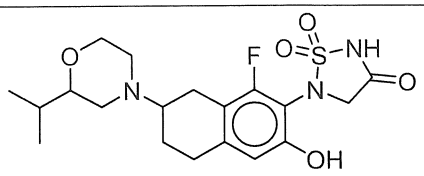
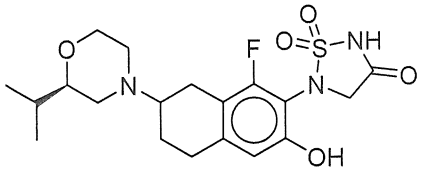
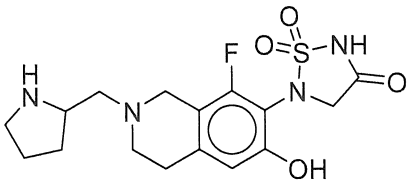
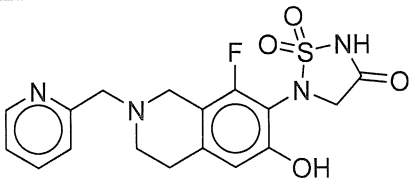
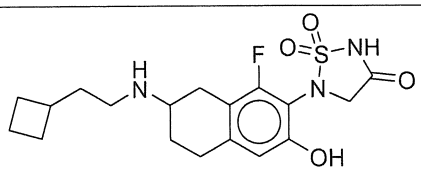
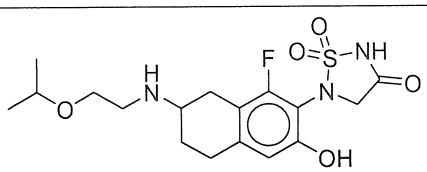
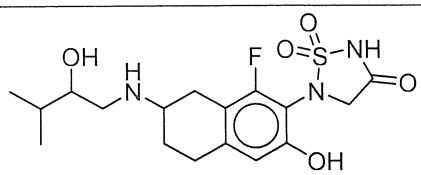
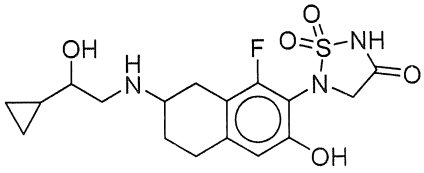
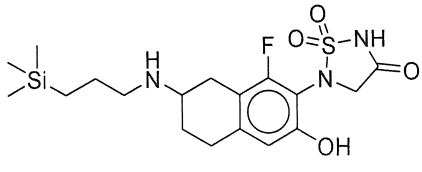
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

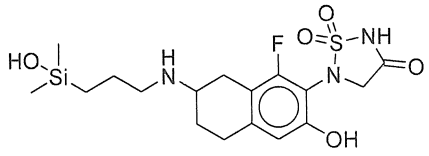
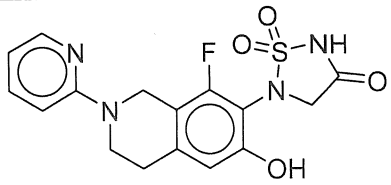
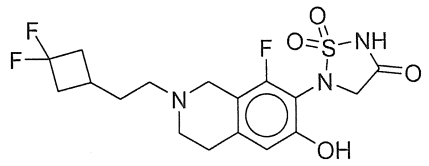
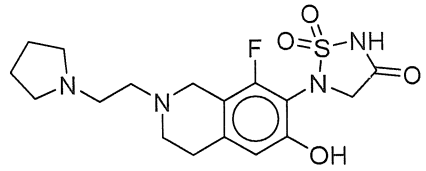
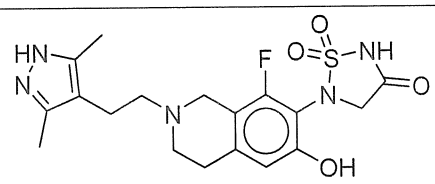
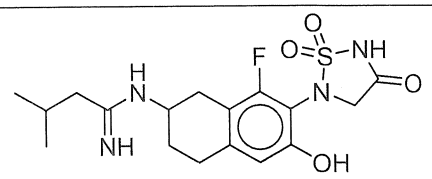
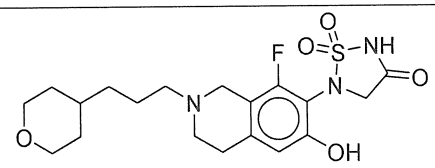
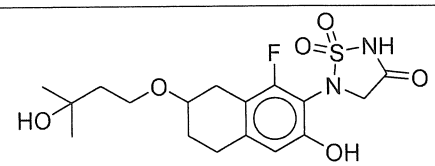
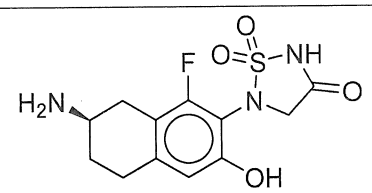
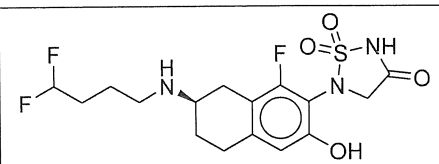
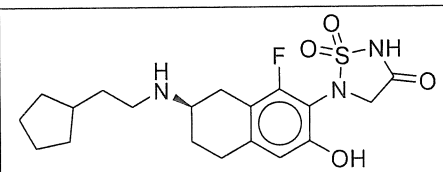
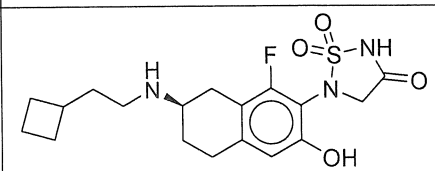
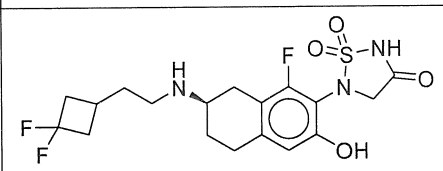
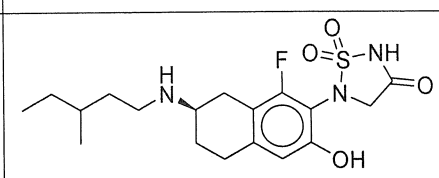
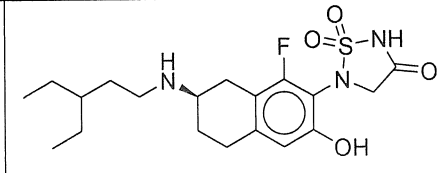
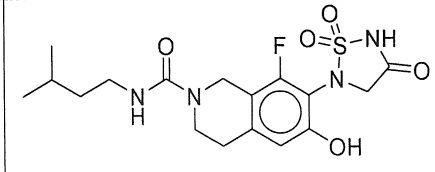
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	

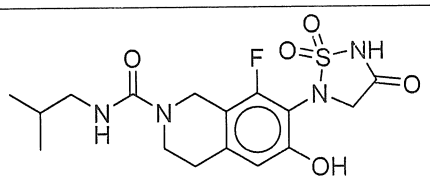
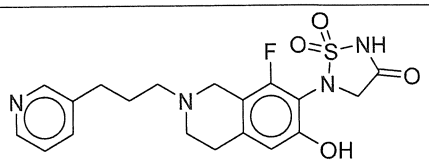
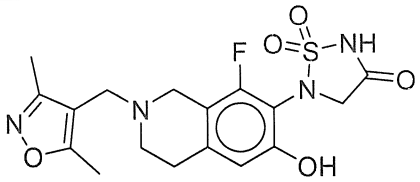
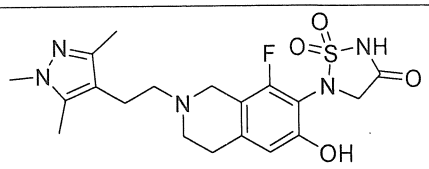
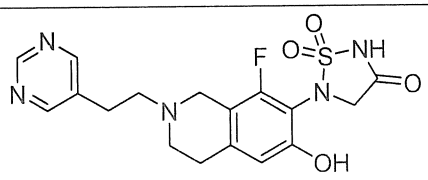
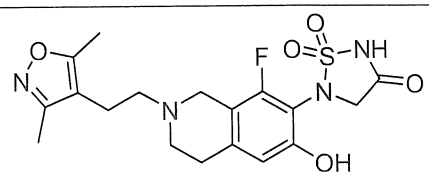
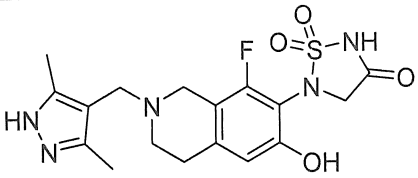
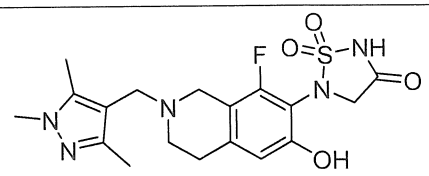
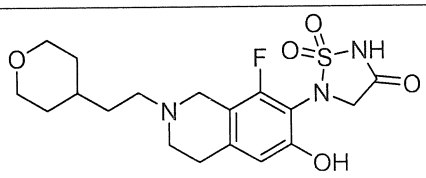
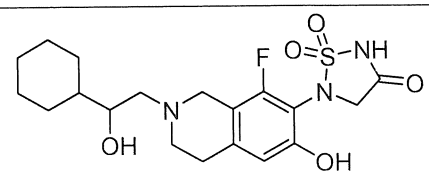
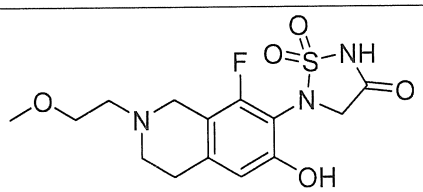
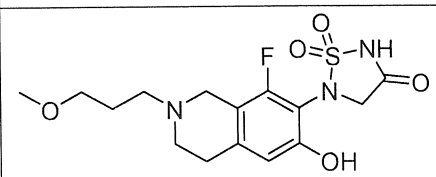
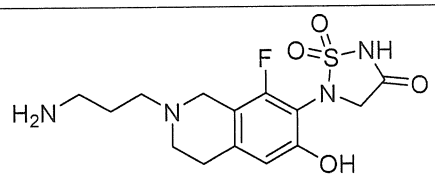
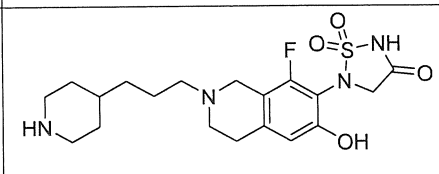
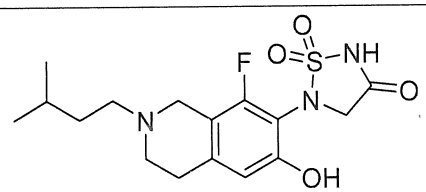
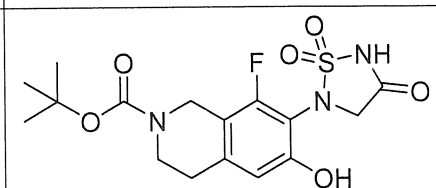
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	

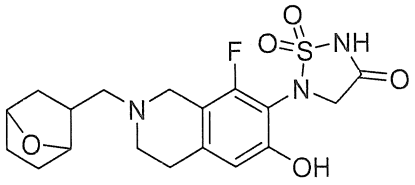
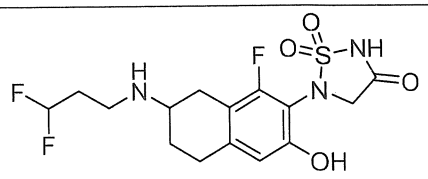
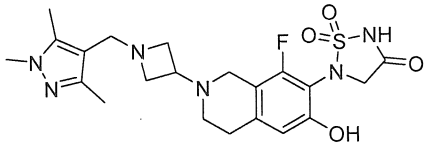
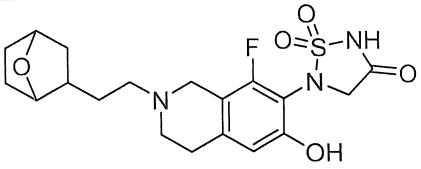
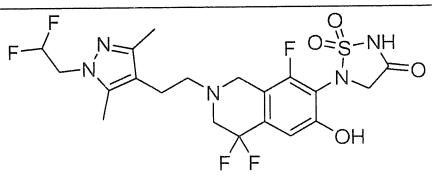
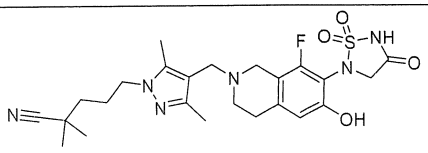
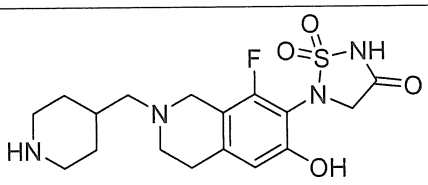
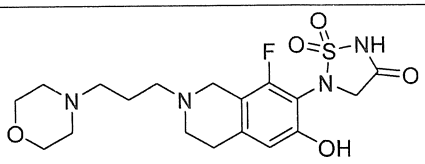
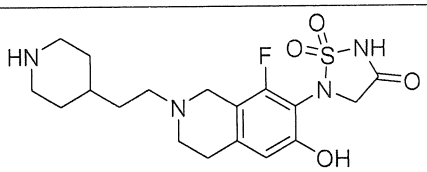
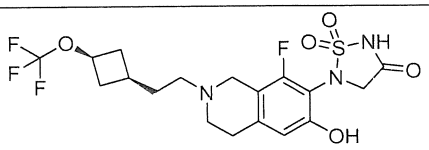
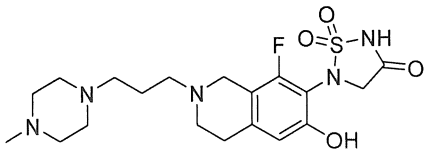
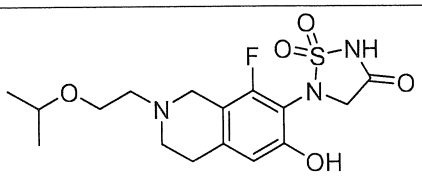
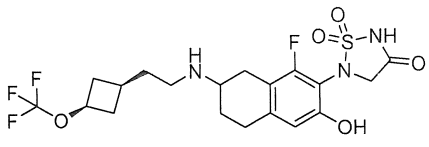
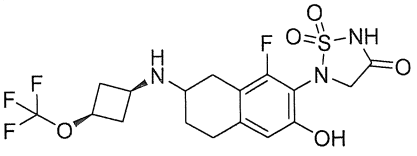
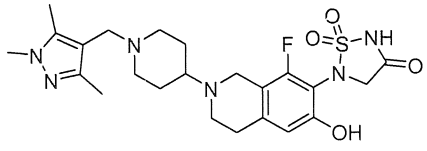
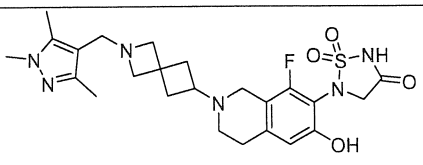
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	

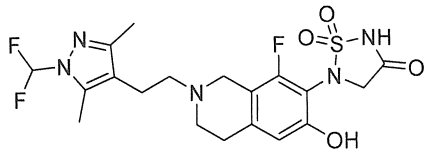
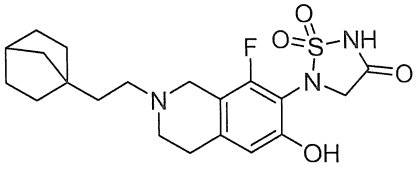
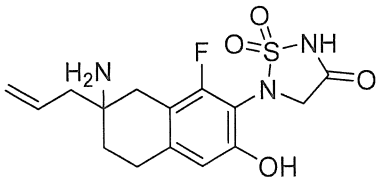
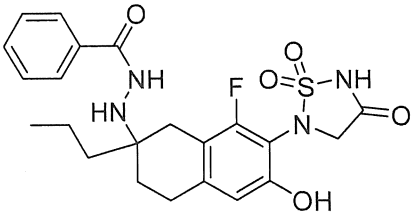
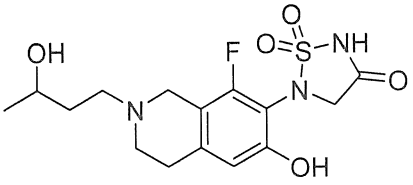
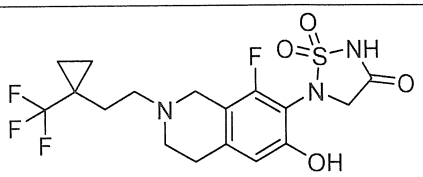
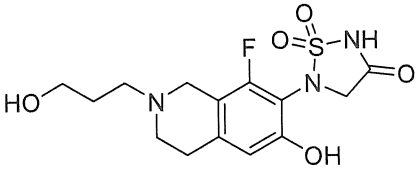
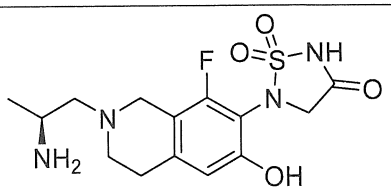
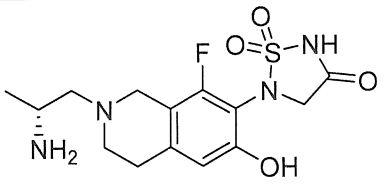
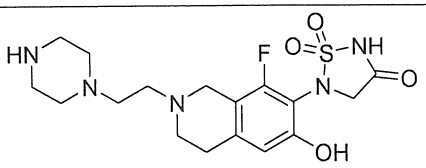
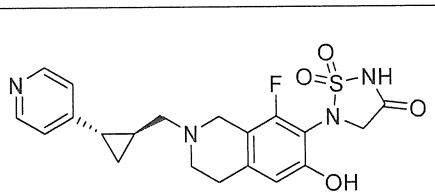
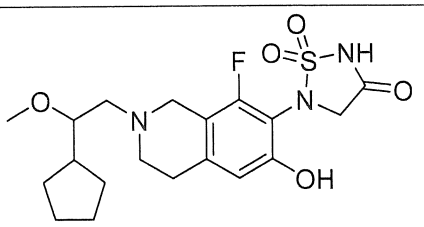
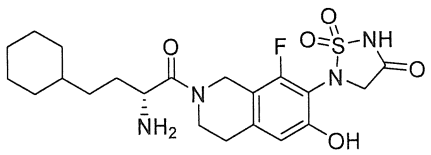
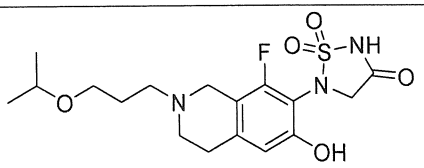
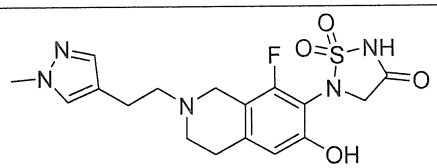
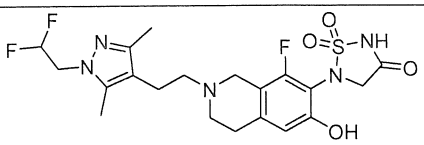
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

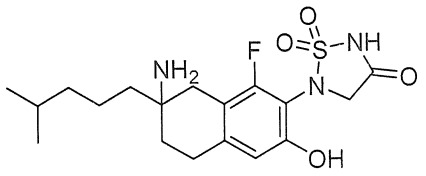
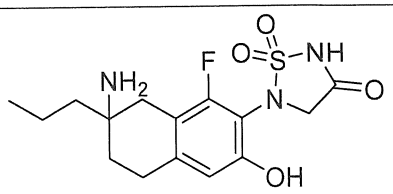
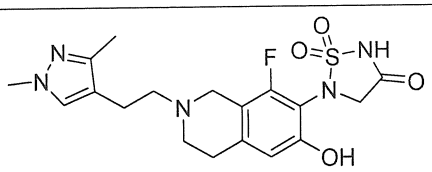
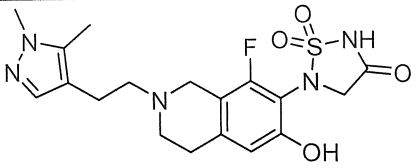
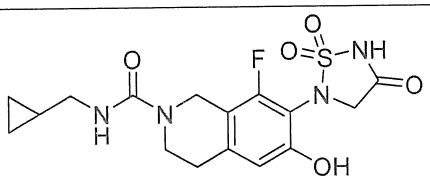
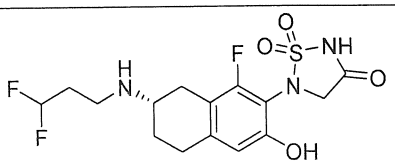
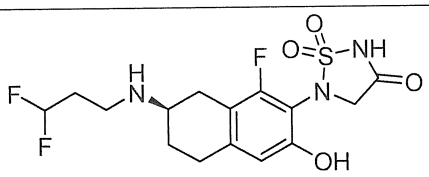
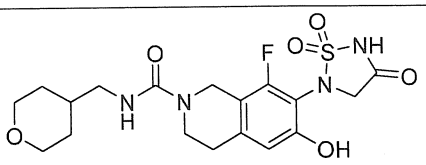
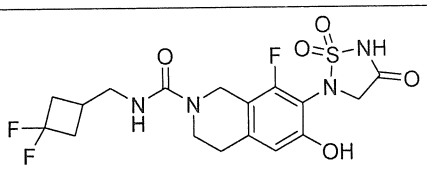
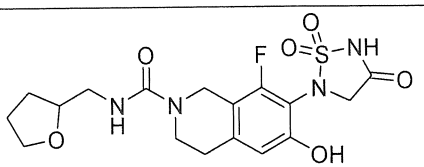
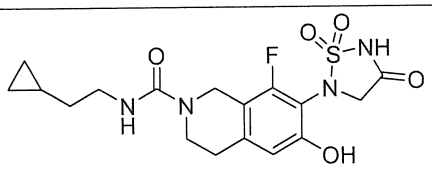
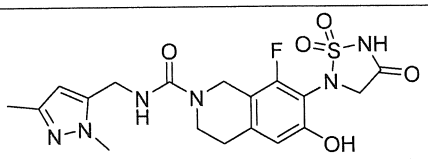
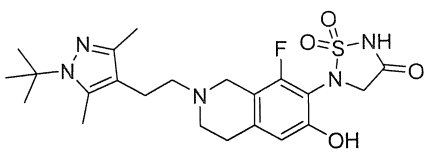
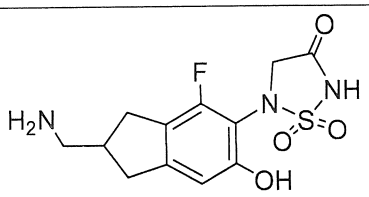
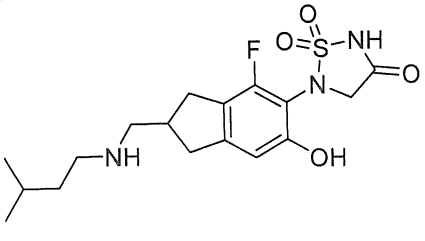
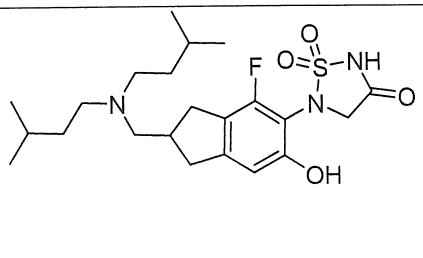
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	

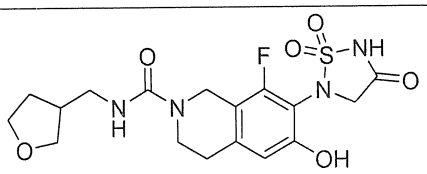
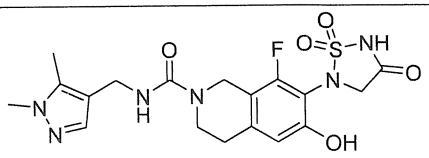
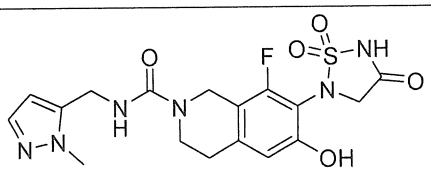
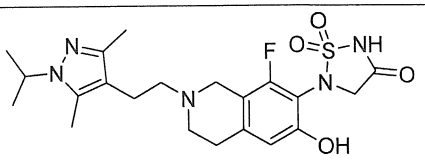
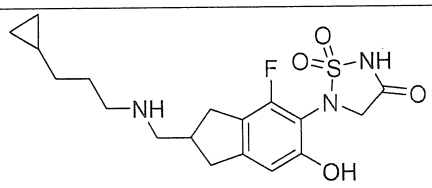
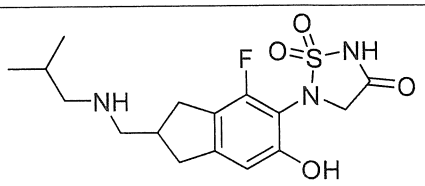
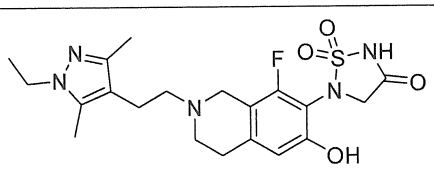
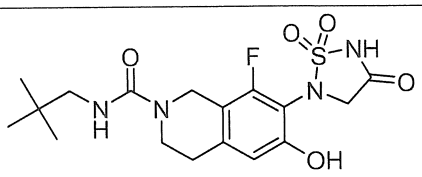
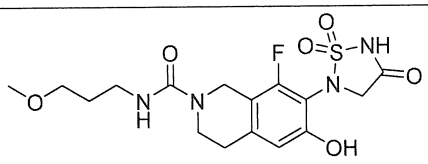
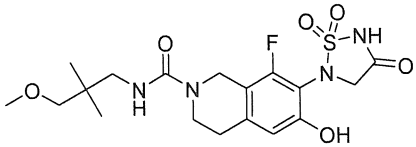
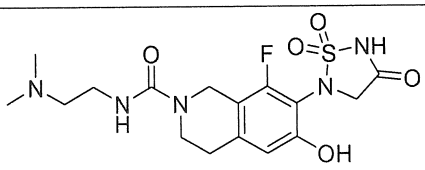
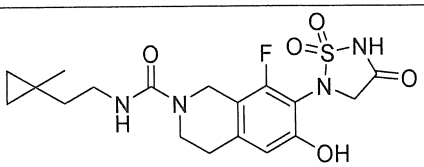
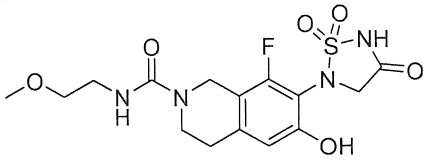
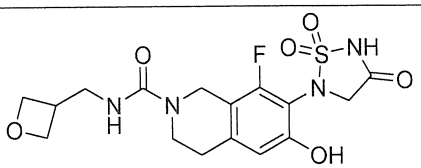
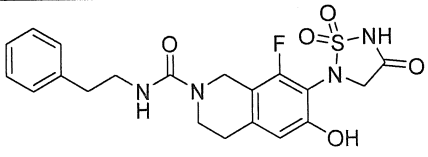
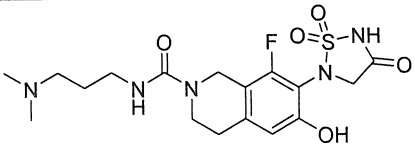
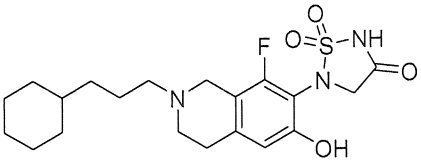
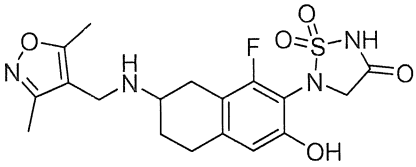
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	

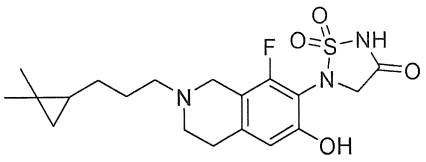
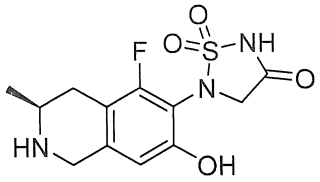
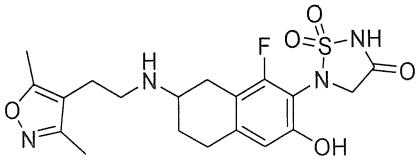
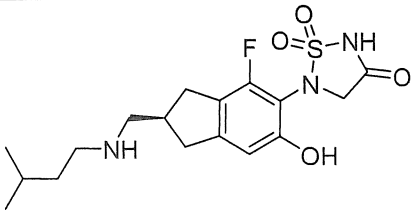
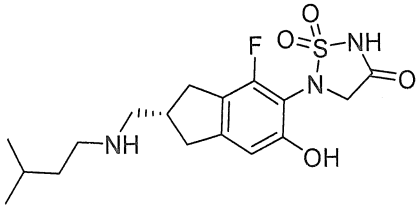
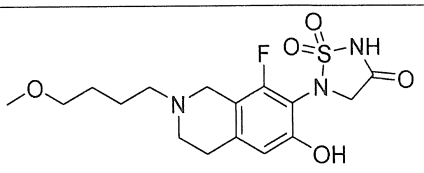
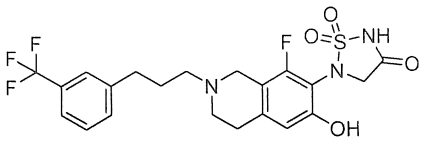
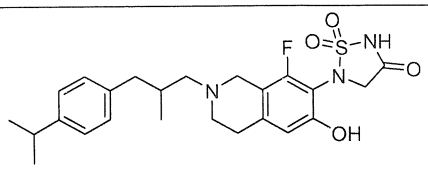
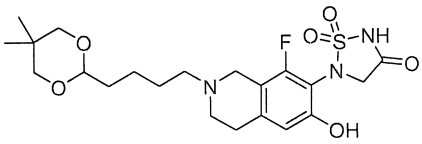
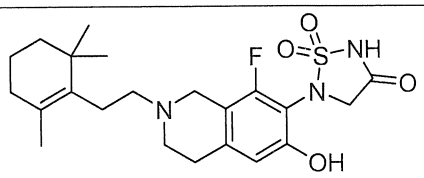
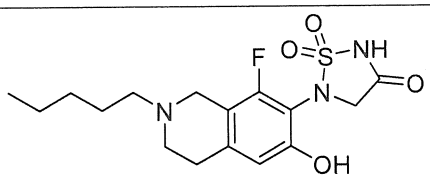
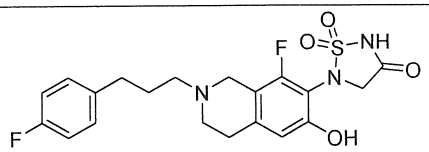
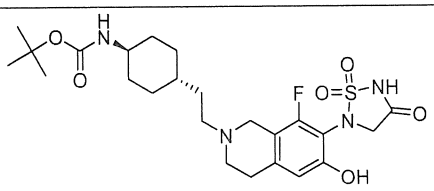
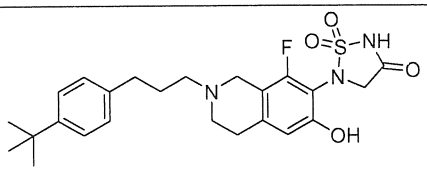
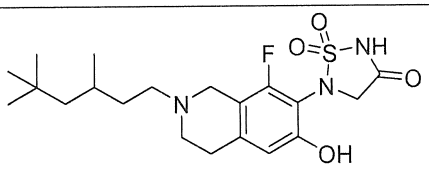
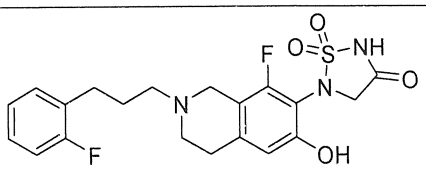
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
206		207	
208		209	
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	

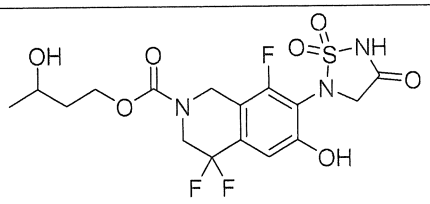
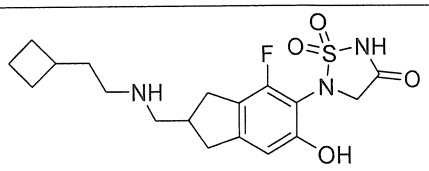
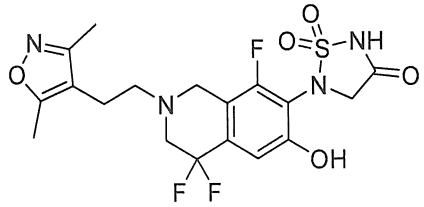
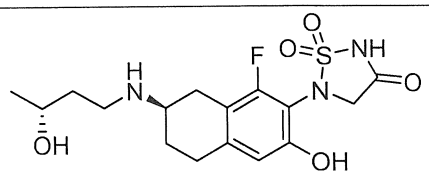
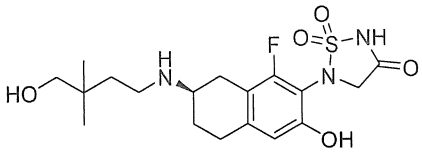
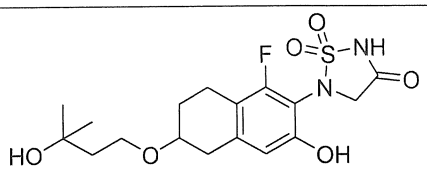
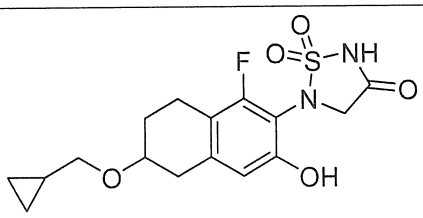
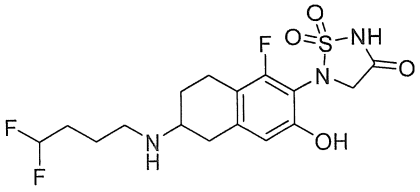
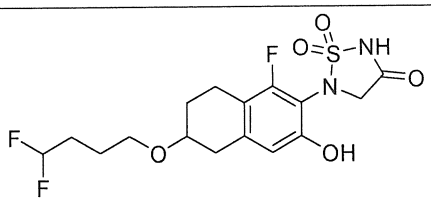
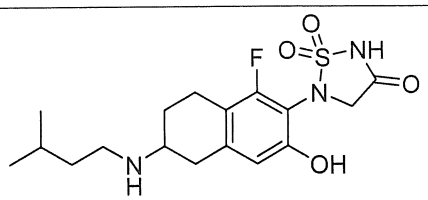
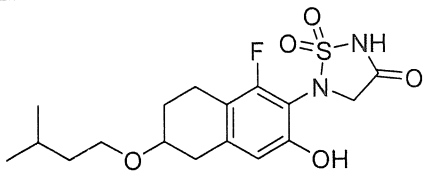
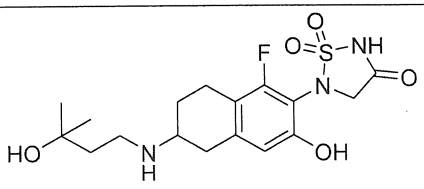
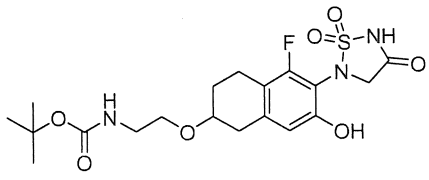
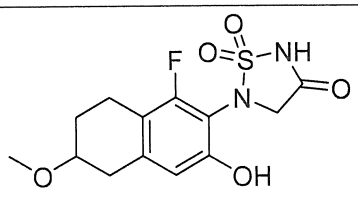
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	
234		235	
236		237	

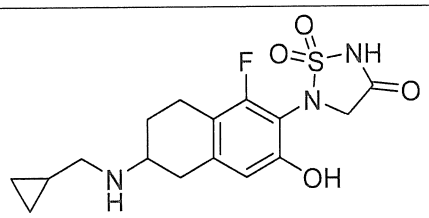
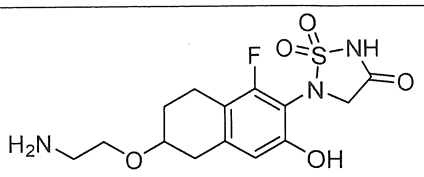
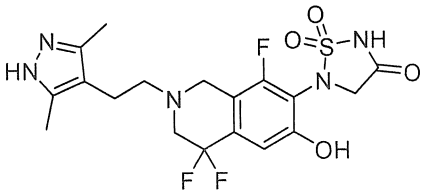
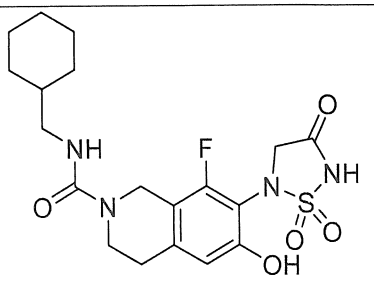
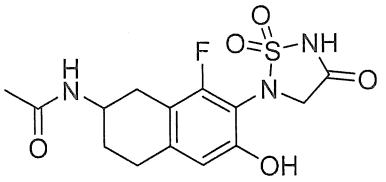
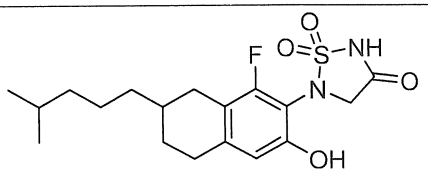
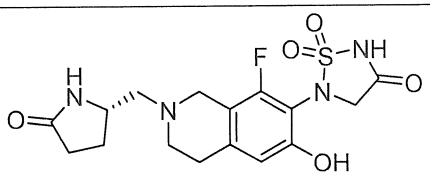
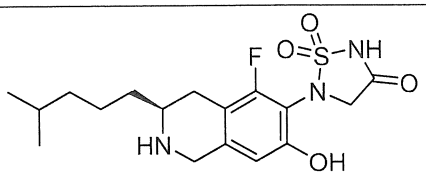
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
254		255	
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
270		271	
272		273	
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	
286		287	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	
302		303	

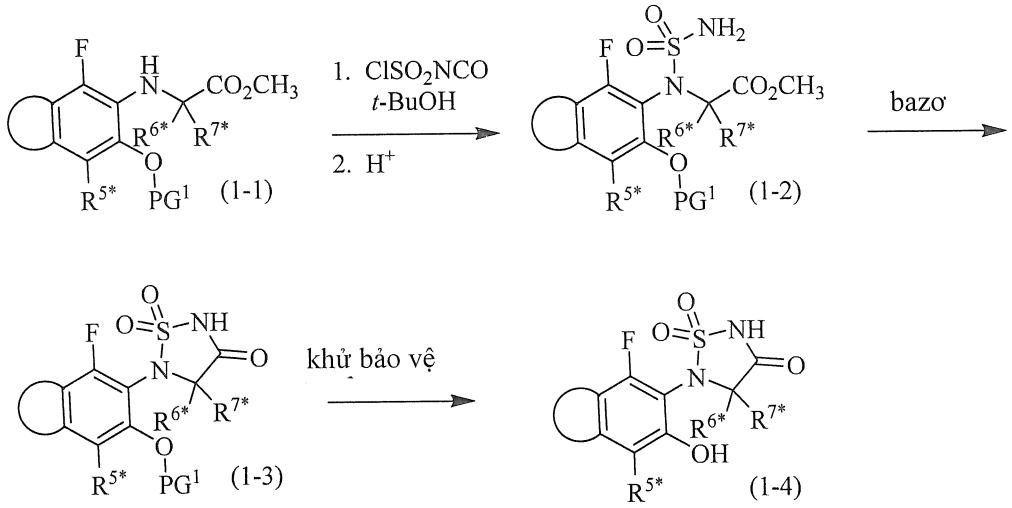
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	

Phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ

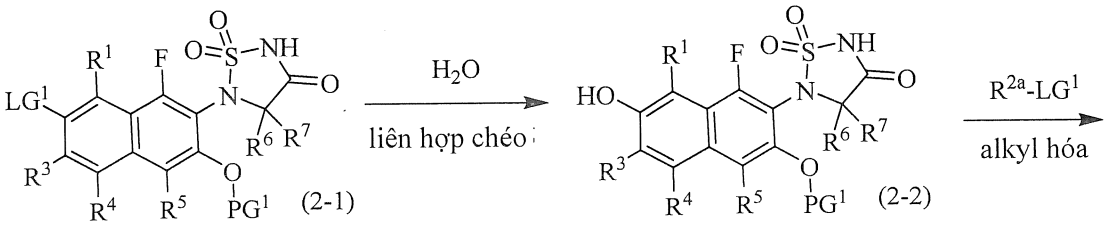
Các hợp chất theo sáng chế sẽ dễ hiểu hơn nhờ các sơ đồ tổng hợp sau đây và các phương pháp minh họa cách mà các hợp chất có thể được điều chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều quá trình tổng hợp. Quá trình tổng hợp lấy làm ví dụ được minh họa trong, nhưng không giới hạn ở, Các sơ đồ 1–19. Các nhóm biến R^1, R^{II1}, $R^{II1'}$, R^{III1}, R^2, R^3, R^{II3}, $R^{II3'}$, R^{III3}, R^4, R^5, R^{II5}, R^{III5}, R^6, R^{II6}, R^{III6}, R^7, R^{II7}, R^{III7}, và R^a được xác định chi tiết trong bản mô tả này, nghĩa là, trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế.

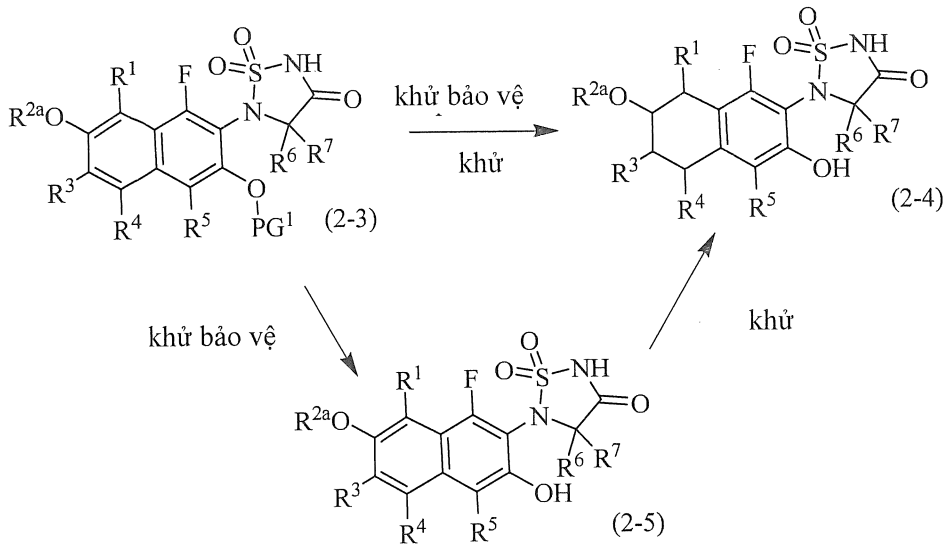
Sơ đồ 1: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 1, các hợp chất có công thức (1-4) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (1-1), trong đó R^{5*} là R^5, R^{II5}, hoặc R^{III5}, R^{6*} là R^6, R^{II6}, hoặc R^{III6}, và R^{7*} là R^7, R^{II7}, hoặc R^{III7}. Các hợp chất có công thức (1-1), được điều chế như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và các Sơ đồ dưới đây, trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ như benzyl, có thể được phản ứng trong bước thứ nhất với hỗn hợp được điều chế trước của closulfonyl isoxyanat và *tert*-butanol trong dung môi như nhưng không giới hạn ở diclometan được làm lạnh (-10 – 10 °C) với sự có mặt của bazơ amin bậc ba như trietylamin hoặc diisopropyletylamin. Sau đó hợp chất trung gian này có thể được xử lý dưới các điều kiện axit như axit trifloaxetic trong diclometan hoặc axit clohydric trong dioxan để tạo ra các hợp chất có công thức (1-2). Các hợp chất có công thức (1-2) có thể được phản ứng với bazơ alkoxit như natri metoxit trong dung môi như tetrahydrofuran ở hoặc gần nhiệt độ môi trường để tạo ra các hợp chất có công thức (1-3). Nhóm bảo vệ, PG^1, của các hợp chất có công thức (1-3) có thể được loại bỏ để tạo ra các hợp chất có công thức (1-4). Khi PG^1 là nhóm benzyl, việc khử bảo vệ có thể được thực hiện bởi phản ứng hydro hóa xúc tác. Các hợp chất có công thức (1-4) là đại diện của các hợp chất có công thức (I), công thức (II), và công thức (III).

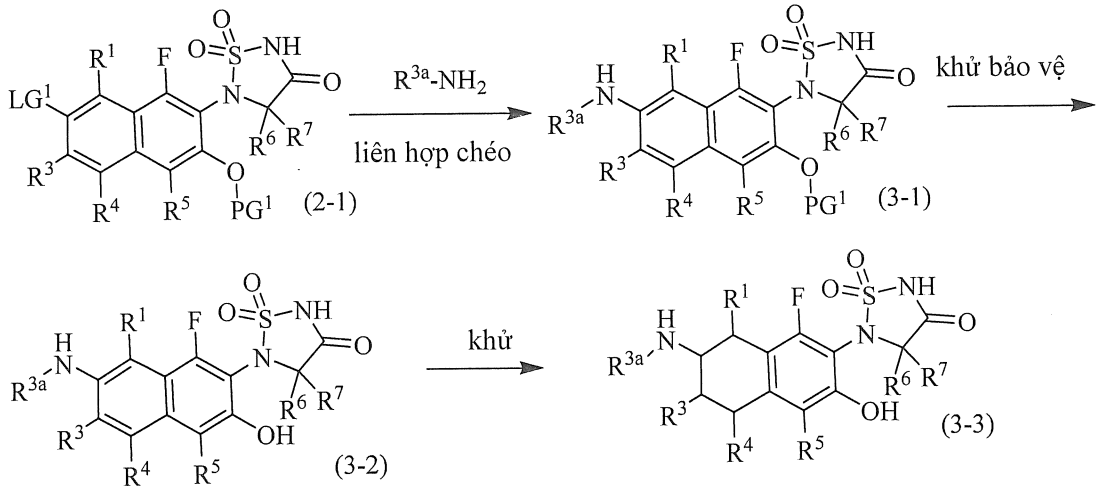
Sơ đồ 2: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.





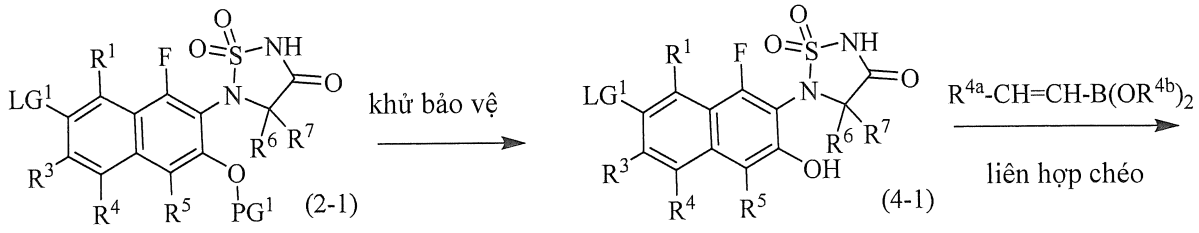
Như được thể hiện trong Sơ đồ 2, các hợp chất có công thức (2-4) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (2-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (2-1) có thể được liên hợp chéo với nước dưới các điều kiện liên hợp chéo được xúc tác bởi paladi bao gồm chất xúc tác hoặc chất tiền xúc tác, bazơ như xesi cacbonat, và hỗn hợp dung môi được gia nhiệt như *N,N*-dimetylformamit và nước để tạo ra các hợp chất có công thức (2-2). Các hợp chất có công thức (2-2) có thể được akyl hóa với các hợp chất có công thức R^{2a}-LG^1, trong đó R^{2a} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, C_{3-6}xycloalkylC_{1-6}alkylen, hoặc (heteroxyclyl có 3-6 cạnh)C_{1-6}alkylen và LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat với sự có mặt của bazơ như xesi cacbonat và dung môi như *N,N*-dimetylformamit để tạo ra các hợp chất có công thức (2-3). Các hợp chất có công thức (2-3) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (2-4) bằng cách sử dụng phản ứng hydro hóa xúc tác (130 – 150 psi) trong 30–50 giờ trong dung môi như 2,2,2-trifloetanol để loại bỏ cả hai nhóm bảo vệ, PG^1, và khử vòng thơm. Cách khác, các hợp chất có công thức (2-3) có thể được khử bảo vệ bằng cách sử dụng các hệ phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất có công thức (2-5). Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý các hợp chất có công thức (2-3) với bo triclorua với sự có mặt của pentametylbenzen trong diclometan lạnh thu được các hợp chất có công thức (2-5). Các hợp chất có công thức (2-5) sau đó có thể được biến đổi dưới các điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác trong axit axetic thành các hợp chất có công thức (2-4). Các hợp chất có công thức (2-4) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

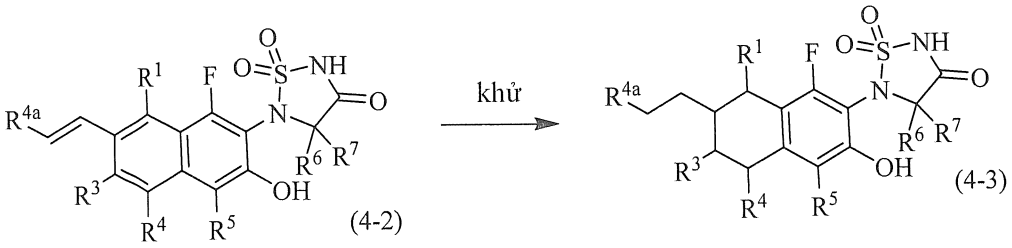
Sơ đồ 3: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 3, các hợp chất có công thức (3-3) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (2-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (2-1) có thể được liên hợp chéo với các amin có công thức R^{3a}-NH_2, trong đó R^{3a} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, C_{1-6}xycloalkylC_{1-6}alkylen được thế tùy ý, heteroxyclyl có 4-6 cạnh được thế tùy ý, (heteroxyclyl có 4-6 cạnh)C_{1-6}alkylen được thế tùy ý, (heteroaryl có 5-6 cạnh)C_{1-6}alkylen được thế tùy ý hoặc phenyl-C_{1-6}alkylen được thế tùy ý dưới các điều kiện liên hợp chéo được xúc tác bởi paladi bao gồm chất xúc tác hoặc chất tiền xúc tác, phối tử, bazơ như xesi cacbonat, và dung môi đã được gia nhiệt như rượu *tert*-amyl để tạo ra các hợp chất có công thức (3-1). Các hợp chất có công thức (3-1) có thể được khử bảo vệ như được mô tả trong Sơ đồ 2 để tạo ra các hợp chất có công thức (3-2). Các hợp chất có công thức (3-2) có thể được khử thành các hợp chất có công thức (3-3) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác trong axit axetic hoặc hỗn hợp gồm metanol và axit axetic. Các hợp chất có công thức (3-3) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

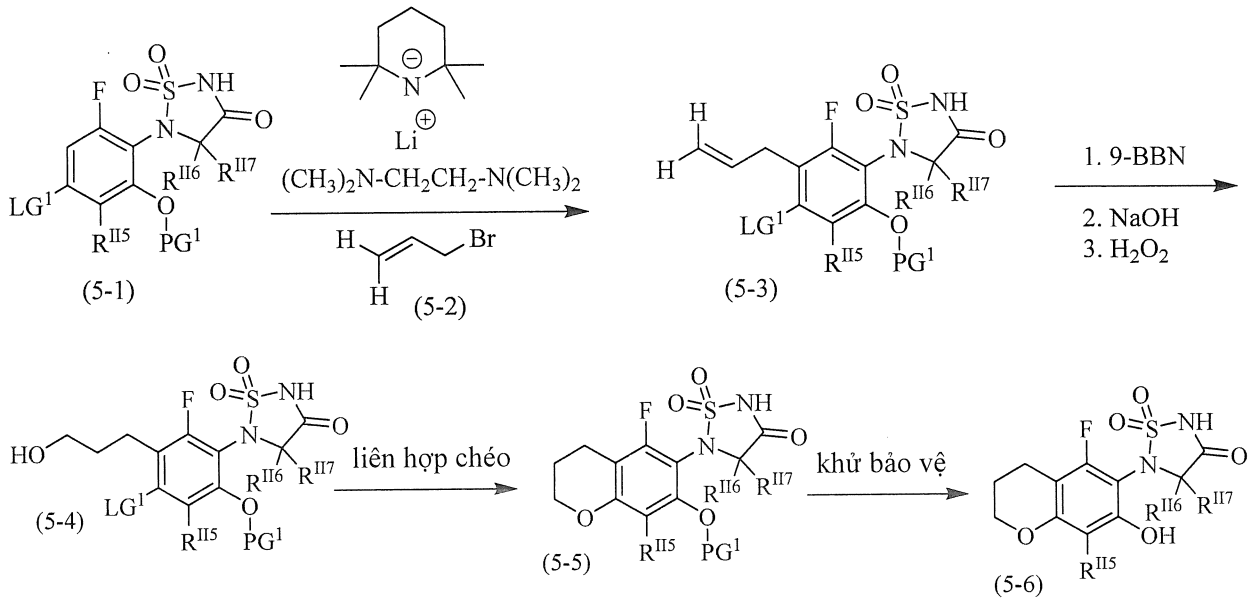
Sơ đồ 4: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.





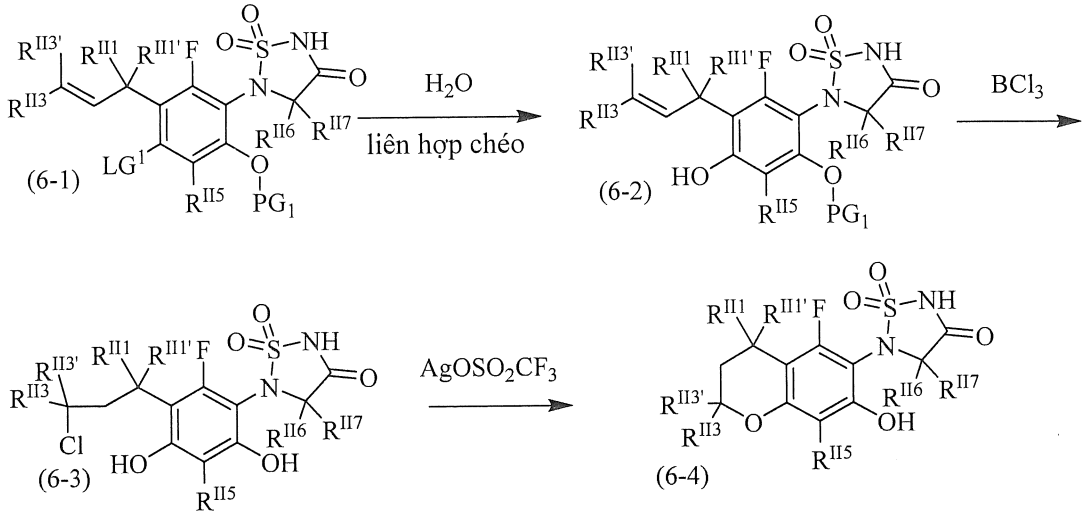
Như được thể hiện trong Sơ đồ 4, các hợp chất có công thức (4-3) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (2-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (2-1) có thể được khử bảo vệ bằng cách sử dụng các hệ phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất có công thức (4-1). Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý các hợp chất có công thức (2-1) với bo triclorua với sự có mặt của pentametylbenzen trong diclometan lạnh thu được các hợp chất có công thức (4-1). Các hợp chất có công thức (4-1) có thể được liên hợp chéo với R^{4a}-CH=CH-$B(OR^{4b})_2$, trong đó $-B(OR^{4b})_2$ là axit boronic hoặc boronat và R^{4a} là C_{3-6}xycloalkyl được thế tùy ý và heteroxyclyl có 4-6 cạnh được thế tùy ý, ví dụ dưới các điều kiện phản ứng Suzuki để tạo ra các hợp chất có công thức (4-2). Khử các hợp chất có công thức (4-2) dưới các điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác trong dung môi như nhưng không giới hạn ở 2,2,2-trifloetanol thu được các hợp chất có công thức (4-3). Các hợp chất có công thức (4-3) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 5: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 5, các hợp chất có công thức (5-6) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (5-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (5-1) có thể được phản ứng với bazơ như lithi 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-it với sự có mặt của *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin trong dung môi như tetrahydrofuran lạnh và sau đó xử lý với allyl bromua, (5-2), để tạo ra các hợp chất có công thức (5-3). Các hợp chất có công thức (5-3) có thể được xử lý theo trình tự hydroborat hóa-oxy hóa ba bước để tạo ra các hợp chất có công thức (5-4). Sau đó, các hợp chất có công thức (5-4) có thể được phản ứng dưới các điều kiện phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bởi paladi thích hợp để tạo ra các chroman có công thức (5-5). Các hợp chất có công thức (5-5) có thể được khử bảo vệ bằng cách sử dụng các hệ phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất có công thức (5-6). Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý các hợp chất có công thức (5-5) với bo triclorua với sự có mặt của pentametylbenzen trong diclometan lạnh thu được các hợp chất có công thức (5-6). Các hợp chất có công thức (5-6) là đại diện của các hợp chất có công thức (II).

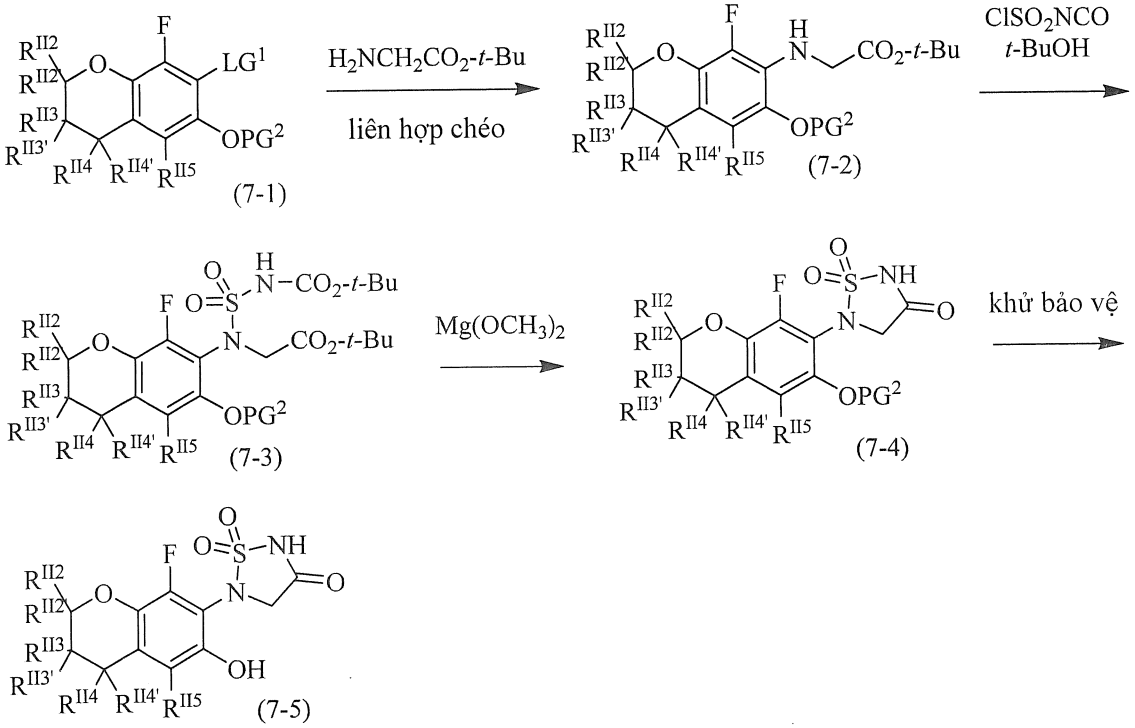
Sơ đồ 6: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 6, các hợp chất có công thức (6-4) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (6-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (6-1), được điều chế tương tự với các hợp chất có công thức (5-3) trong Sơ đồ 5, có thể được liên hợp chéo với nước để tạo ra các hợp chất có công thức (6-2). Các hợp chất có công thức (6-2) có thể được phản ứng với bo triclorua với sự có mặt của

pentametylbenzen trong diclometan lạnh thu được các hợp chất có công thức (6-3). Các hợp chất có công thức (6-3) có thể được đóng vòng với sự có mặt của muối bạc như bạc triflometansulfonat để tạo ra các hợp chất có công thức (6-4). Các hợp chất có công thức (6-4) là đại diện của các hợp chất có công thức (II).

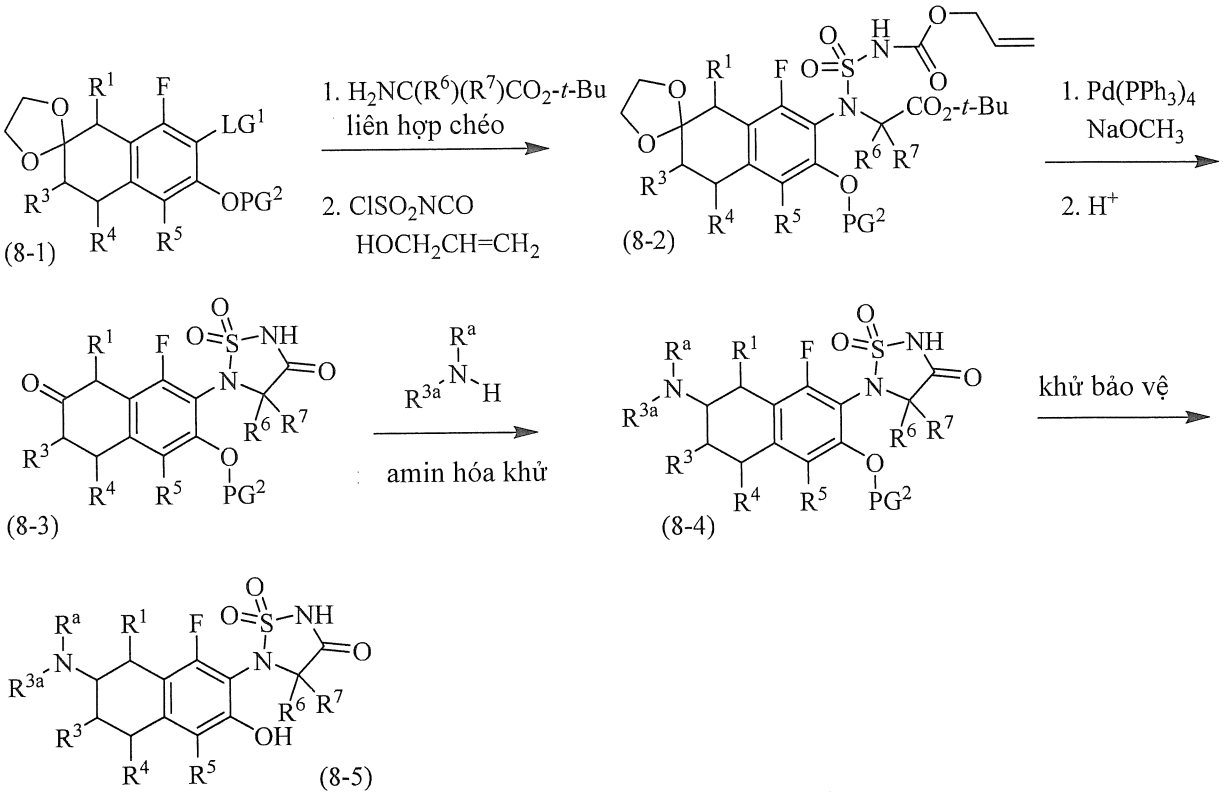
Sơ đồ 7: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 7, các hợp chất có công thức (7-5) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (7-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^2 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở (metoxyetoxy)metyl. Các hợp chất có công thức (7-1) có thể được liên hợp chéo với $H_2NCH_2CO_2$-*t*-Bu với sự có mặt của chất xúc tác paladi, phối tử, và bazơ để tạo ra các hợp chất có công thức (7-2). Sau đó, các hợp chất có công thức (7-2) có thể được cho phản ứng với hỗn hợp được điều chế trước của closulfonyl isoxyanat và *tert*-butanol trong dung môi như nhưng không giới hạn ở diclometan được làm lạnh với sự có mặt của bazơ amin bậc ba như trietylamin hoặc diisopropyletylamin để tạo ra các hợp chất có công thức (7-3). Các hợp chất có công thức (7-3) sau đó có thể được cho phản ứng với $Mg(OCH_3)_2$ trong metanol trong dung môi đã được gia nhiệt như 2-metyltetrahydrofuran để tạo ra các hợp chất được đóng vòng có công thức (7-4). Các hợp chất có công thức (7-4) sau đó có thể dược biến đổi thành các hợp chất có công thức (7-5) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ, PG^2, dưới các điều kiện đã biết đối với

người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể. Khi PG^2 là (metoxyetoxy)metyl, việc xử lý với axit như HCl 4 M trong dioxan thu được các hợp chất có công thức (7-5). Các hợp chất có công thức (7-5) là đại diện của các hợp chất có công thức (II).

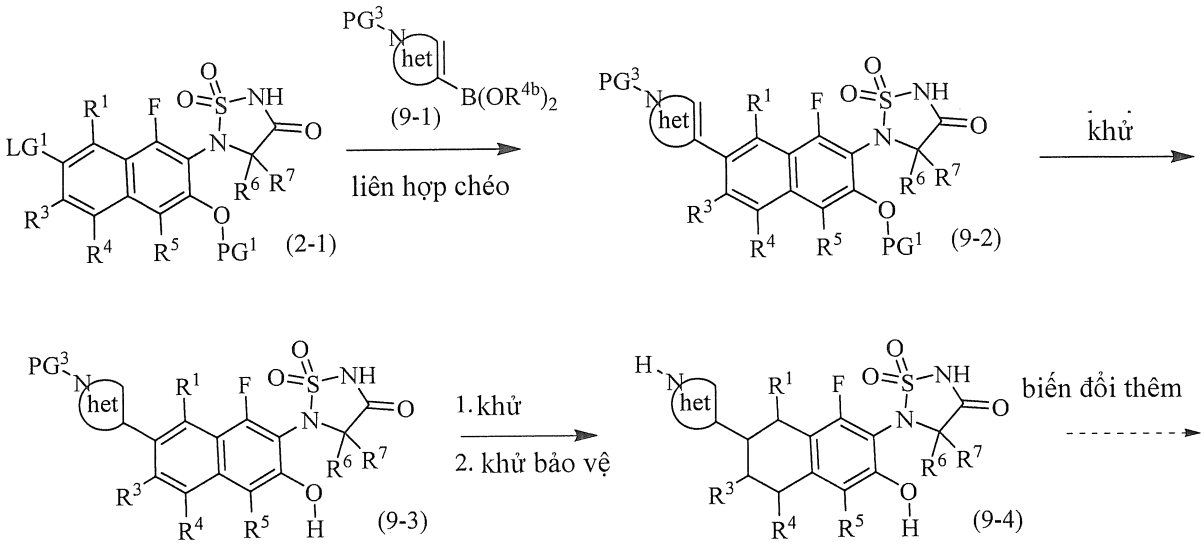
Sơ đồ 8: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 8, các hợp chất có công thức (8-5) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (8-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^2 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở (metoxyetoxy)metyl. Theo đó, các hợp chất có công thức (8-1) có thể được liên hợp chéo với các amin, $H_2NC(R^6)(R^7)CO_2$-t-Bu, dưới các điều kiện đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc xử lý tiếp theo với hỗn hợp được điều chế trước của closulfonyl isoxyanat và rượu allyl trong dung môi như diclometan lạnh thu được các hợp chất có công thức (8-2). Việc xử lý các hợp chất có công thức (8-2) với tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) với sự có mặt của bazơ như natri metoxit có thể thu được gốc $1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion tương ứng. Sau đó gốc dioxolan này có thể được loại bỏ bằng cách xử lý dưới các điều kiện axit như nhưng không giới hạn ở axit formic để tạo ra các hợp chất có công thức (8-3). Các hợp chất có công thức (8-3) có thể

được amin hóa khử với các amin, $(R^{3a})(R^{a})NH$ trong đó R^{3a} là như được mô tả trong Sơ đồ 3, để tạo ra các hợp chất có công thức (8-4). Cách khác, R^{3a} và R^{a} và nitơ mà chúng được gắn vào có thể được nối với nhau để tạo thành dị vòng có 4-8 cạnh mà có thể được sử dụng để amin hóa khử các hợp chất có công thức (8-3). Nhóm bảo vệ, PG^2, có thể được loại bỏ đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể để tạo ra các hợp chất có công thức (8-5). Khi PG^2 là (metoxyetoxy)metyl, việc xử lý với axit như HCl 4 M trong dioxan thu được các hợp chất có công thức (8-5). Các hợp chất có công thức (8-5) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

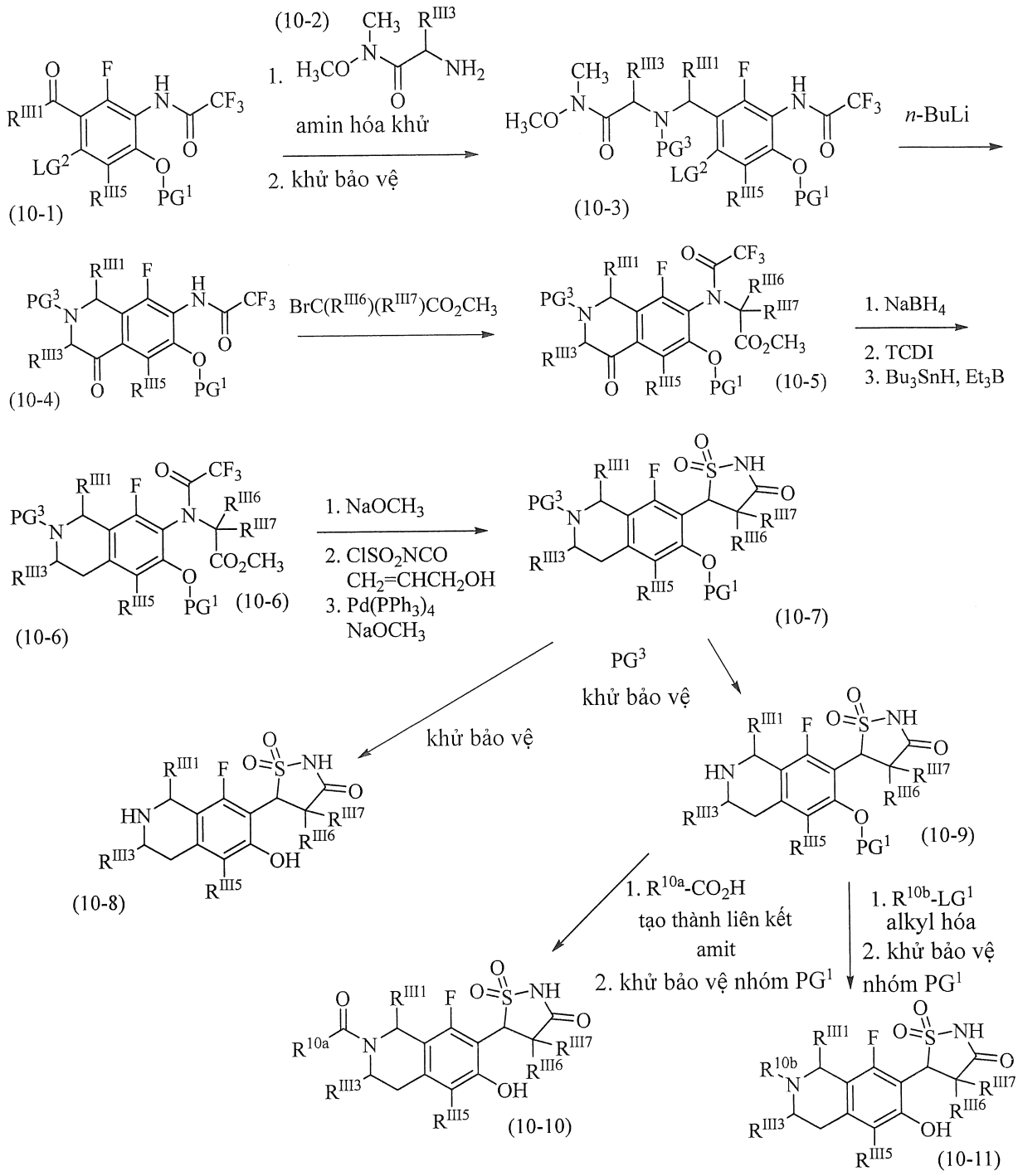
Sơ đồ 9: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 9, các hợp chất có công thức (9-4) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (2-1), trong đó LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (2-1) có thể được liên hợp chéo dưới các điều kiện phản ứng được xúc tác bằng paladi như các điều kiện phản ứng Suzuki với các hợp chất có công thức (9-1), trong đó $–B(OR^{4b})_2$ là axit boronic hoặc boronat, PG^3 là amin nhóm bảo vệ như *tert*-butoxycarbonyl, và "het" là heteroxyclyl chứa nguyên tử nitơ trên vòng, để tạo ra các hợp chất có công thức (9-2). Việc xử lý dưới các điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác làm bão hòa vòng heteroxyclyl và loại bỏ nhóm bảo vệ, PG^1, để tạo ra các hợp chất có công thức (9-3). Các hợp chất có công thức (9-3) có thể được khử thêm nữa với các điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác, và nhóm bảo vệ, PG^3, có thể được loại bỏ trong bước thứ hai để tạo ra các hợp chất có công

thức (9-4). Khi PG^3 là *tert*-butoxycarbonyl, việc xử lý với axit như axit trifloaxetic trong diclometan là thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ. Các hợp chất có công thức (9-4) là đại diện của các hợp chất có công thức (I). Các hợp chất có công thức (9-4) có thể được biến đổi thêm nữa như bằng phản ứng alkyl hóa hoặc phản ứng axyl hóa để tạo ra các hợp chất bổ sung có công thức (I).

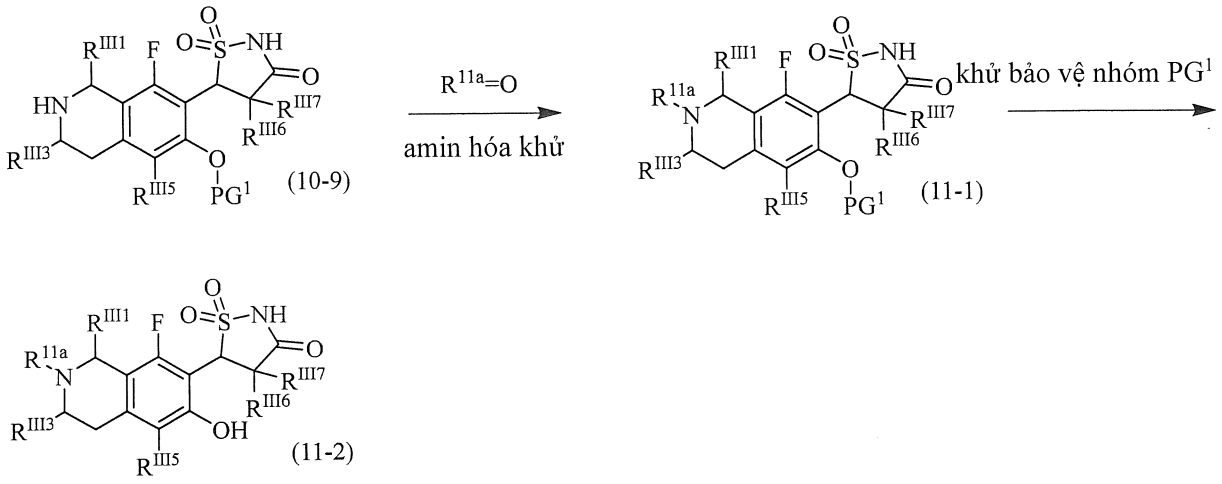
Sơ đồ 10: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 10, các hợp chất có công thức (10-8), công thức (10-10), và công thức (10-11) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (10-1), trong đó LG^2 là nhóm dời chuyển như clo, brom, hoặc iốt và PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (10-1) có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức (10-2) dưới các điều kiện amin hóa khử. Việc khử bảo vệ tiếp theo amin được tạo thành với nhóm bảo vệ nitơ như nhưng không giới hạn ở *tert*-butoxycarbonyl tạo ra các hợp chất có công thức (10-3). Các hợp chất có công thức (10-3) có thể được xử lý với *n*-butyllithi dẫn đến phản ứng đóng vòng để tạo ra các hợp chất có công thức (10-4). Nitơ amit của các hợp chất có công thức (10-4) có thể được akyl hóa với bromoaxetat, $BrC(R^{III6})(R^{III7})CO_2CH_3$, với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin trong dung môi đã được gia nhiệt như *N,N*-dimetylformamit được gia nhiệt để tạo ra các hợp chất có công thức (10-5). Trong quy trình ba bước, carbonyl có thể được khử thành metylen tương ứng. Trong bước thứ nhất, việc xử lý với chất khử như natri borohydrua tạo ra các rượu tương ứng. Bước thứ hai là xử lý với 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (TCDI) với sự có mặt của bazơ để tạo ra các 1*H*-imidazol-1-carbothioat tương ứng. Các 1*H*-imidazol-1-carbothioat này có thể được xử lý với tributyltin hydrua và trietylboran trong bước thứ ba để tạo ra các tetrahydroisoquinolin có công thức (10-6). Các hợp chất có công thức (10-6) có thể được xử lý với natri metoxit trong metanol ấm để loại bỏ gốc trifloaxetyl. Việc xử lý tiếp theo với hỗn hợp được điều chế trước của closulfonyl isoxyanat và rượu allyl trong dung môi như diclometan lạnh tạo ra các alloc-sulfonylure. Việc xử lý các alloc-sulfonylure này với tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) với sự có mặt của bazơ như natri metoxit có thể tạo ra gốc $1\lambda^6$,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion tương ứng của các hợp chất có công thức (10-7). Việc loại bỏ đồng thời các nhóm bảo vệ PG^1 và PG^3 tạo ra các hợp chất có công thức (10-8). Khi PG^1 là benzyl và PG^3 là *tert*-butoxycarbonyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclometan lạnh loại bỏ cả hai nhóm benzyl và *tert*-butoxycarbonyl. Cách khác, nhóm bảo vệ, PG^3, có thể được loại bỏ một cách chọn lọc từ các hợp chất có công thức (10-7) để tạo ra các hợp chất có công thức (10-9). Khi PG^3 là *tert*-butoxycarbonyl, việc xử lý với axit như axit trifloaxetic trong diclometan thu được các hợp chất có công thức (10-9). Các hợp chất có công thức (10-9) có thể được xử lý với các axit carboxylic có công thức R^{10a}-CO_2H, trong đó R^{10a} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, dưới các điều kiện tạo liên kết amit, và tiếp đó loại bỏ PG^1 để tạo ra các hợp chất có công thức (10-

10). Một tập hợp các điều kiện hình thành liên kết amit bao gồm việc xử lý với 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamini tetrafloborat (TBTU) với sự có mặt của bazơ amin bậc ba như diisopropyletylamin trong dung môi như diclometan. Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclometan lạnh loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl. Các hợp chất có công thức (10-9) cũng có thể được alkyl hóa với các hợp chất có công thức R^{10b}-LG^1, trong đó R^{10b} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-phenyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-(có 4-6 cạnh)heteroxyclyl được thế tùy ý và C_{1-6}alkylen-(có 5-6 cạnh)heteroaryl được thế tùy ý và LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat, và sau đó khử bảo vệ để tạo ra các hợp chất có công thức (10-11). Một tập hợp các điều kiện phản ứng alkyl hóa bao gồm việc xử lý các hợp chất có công thức (10-9) với các hợp chất có công thức R^{10b}-LG^1 với sự có mặt của bazơ như xesi cacbonat trong axetonitril ấm. Sau đó khi PG^1 là benzyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclometan lạnh loại bỏ nhóm benzyl bảo vệ và tạo ra các hợp chất có công thức (10-11). Các hợp chất có công thức (10-8), công thức (10-10), và công thức (10-11) là đại diện của các hợp chất có công thức (III).

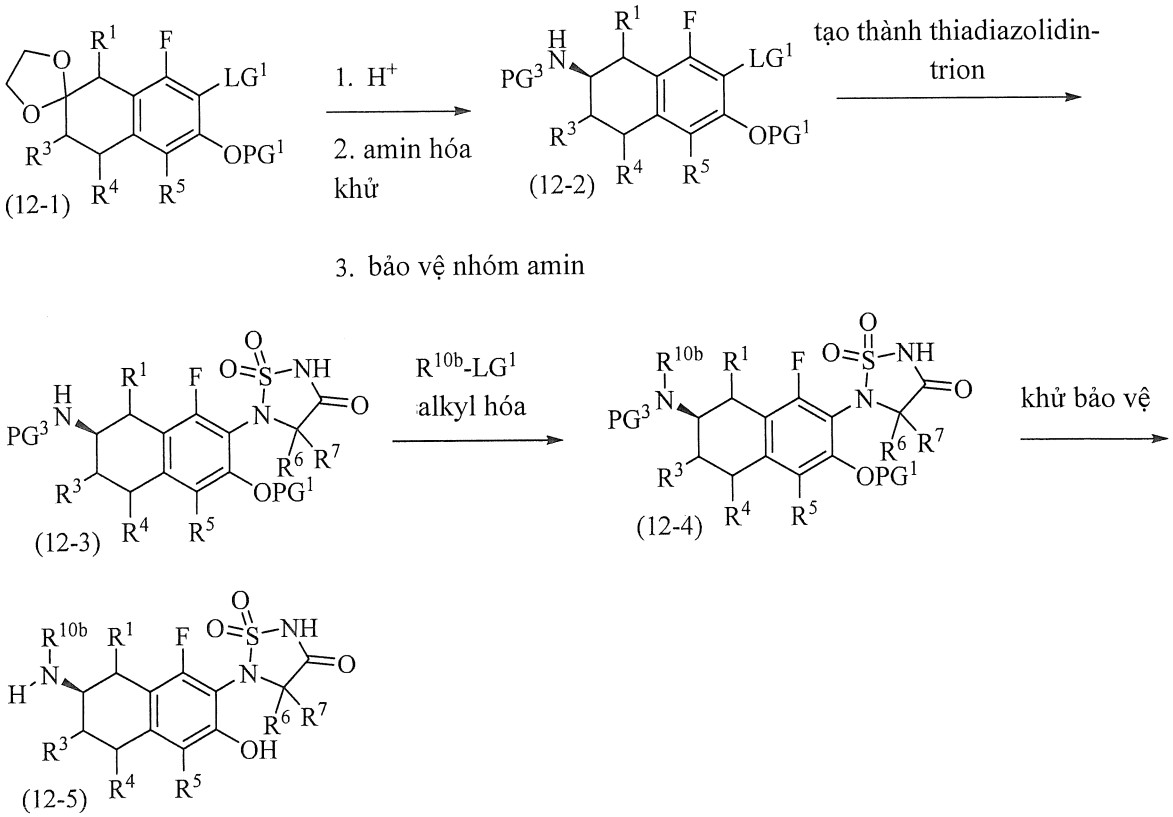
Sơ đồ 11: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 11, các hợp chất có công thức (11-2) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (10-9), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ như nhưng không giới hạn ở benzyl. Các hợp chất có công thức (10-9) có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức R^{11a}=O dưới các điều kiện amin hóa khử để tạo ra các hợp chất có công thức (11-1). R^{11a} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-7}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-}

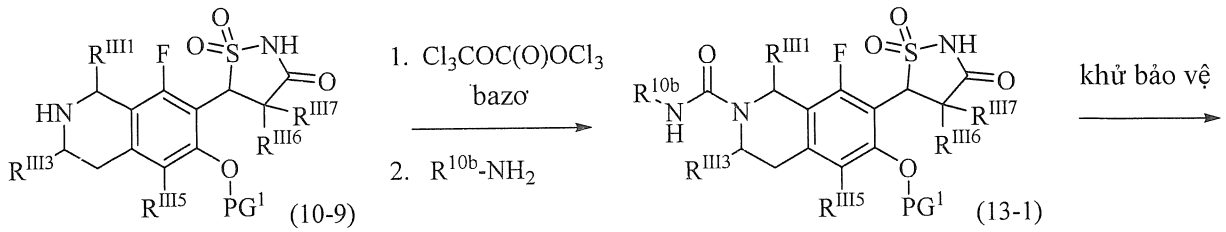
$_6$alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng có 4-8 cạnh, -(dị vòng có 4-7 cạnh)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh. R^{11a} có thể tùy ý được thế như được mô tả cho R^{III2}. R^{11a}=O là aldehyt tương ứng hoặc keton tương ứng của C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, H-C_{1-6}alkylen-C_{3-7}xycloalkyl, H-C_{1-6}alkylen-phenyl, H-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, H-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng có 4-8 cạnh, H-(dị vòng có 4-7 cạnh)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh. Các hợp chất có công thức (11-1) có thể được khử bảo vệ bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào bản chất của PG^1 để tạo ra các hợp chất có công thức (11-1). Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclometan lạnh loại bỏ nhóm benzyl bảo vệ và tạo ra các hợp chất có công thức (11-2). Cách khác, khi PG^1 là benzyl, việc xử lý dưới các điều kiện hydro hóa biến đổi hoặc xúc tác loại bỏ nhóm benzyl bảo vệ tạo ra các hợp chất có công thức (11-2). Các hợp chất có công thức (11-1) và các hợp chất có công thức (11-2) có thể được biến đổi thêm nữa bằng cách sử dụng các hệ phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (11-2) là đại diện của các hợp chất có công thức (III).

Sơ đồ 12: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

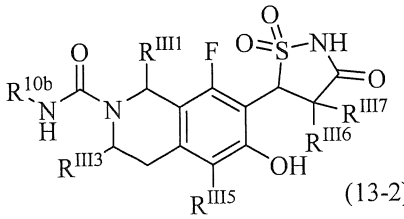


Như được thể hiện trong Sơ đồ 12, các hợp chất có công thức (12-5) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (12-1), trong đó R^{10b} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-phenyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-(có 4-6 cạnh)heteroxyclyl được thế tùy ý và C_{1-6}alkylen-(có 5-6 cạnh)heteroaryl được thế tùy ý. Các hợp chất có công thức (12-1), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ như benzyl, có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (12-2) trong quy trình ba bước. Dioxolan của các hợp chất có công thức (12-1) có thể được loại bỏ dưới các điều kiện axit đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phản ứng amin hóa khử có thể đưa gốc amin, -NH_2 vào. Phản ứng amin hóa khử này có thể được tiến hành dưới các điều kiện đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Một tập hợp các điều kiện chọn lọc lập thể bao gồm việc xử lý với natri dihydro phosphat, axit clohydric, *sec*-butylamin, pyridoxal-5-phosphat, và Codexis® ATA-025. Amin thu được có thể được bảo vệ ở dạng benzyloxycarbonyl bằng cách xử lý với benzyl cloformat với sự có mặt của bazơ tạo ra benzyloxycarbonyl, PG^3, nhóm bảo vệ. Các hợp chất có công thức (12-2) sau đó có thể được chuyển đổi thành các hợp chất có công thức (12-3) bằng cách sử dụng trình tự tạo ra thiadiazolidin-trion được mô tả trong Sơ đồ 8. Các hợp chất có công thức (12-2) có thể được akyl hóa với R^{10b}-LG^1 như được mô tả trong Sơ đồ 10 để tạo ra các hợp chất có công thức (12-4). Phụ thuộc vào PG^1 và PG^3, các nhóm bảo vệ của các hợp chất có công thức (12-4) có thể được loại bỏ từng bước hoặc đồng thời để tạo ra các hợp chất có công thức (12-5). Ví dụ, khi PG^1 là benzyl và PG^3 là benzyloxycarbonyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của pentametylbenzen trong diclometan lạnh đồng thời loại bỏ cả hai nhóm bảo vệ. Các hợp chất có công thức (12-5) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 13: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



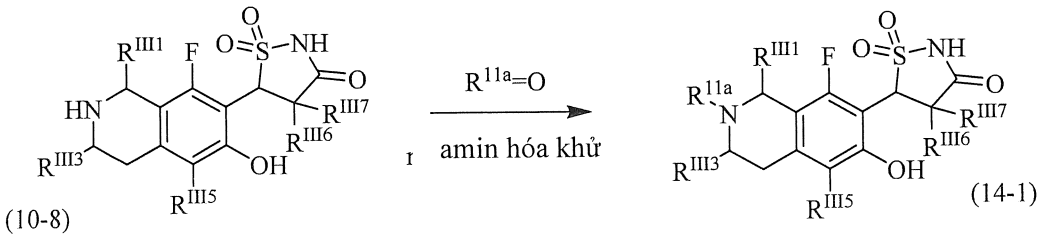
(10-9) (13-1)



(13-2)

Như được thể hiện trong Sơ đồ 13, các hợp chất có công thức (13-2) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (10-9). Các hợp chất có công thức (10-9) có thể được phản ứng với triphosgen với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở amin bậc ba. Việc xử lý tiếp theo với amin, R^{10b}-NH_2, trong đó R^{10b} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-phenyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-(có 4-6 cạnh)heteroxyclyl được thế tùy ý và C_{1-6}alkylen-(có 5-6 cạnh)heteroaryl được thế tùy ý, tạo ra các hợp chất có công thức (13-1). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ, PG^1, được thực hiện bằng cách sử dụng các hệ phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào PG^1. Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của 1,2,3,4,5-pentametylbenzen trong diclometan lạnh loại bỏ nhóm benzyl bảo vệ và tạo ra các hợp chất có công thức (13-2). Các hợp chất có công thức (13-2) là đại diện của các hợp chất có công thức (III).

Sơ đồ 14: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

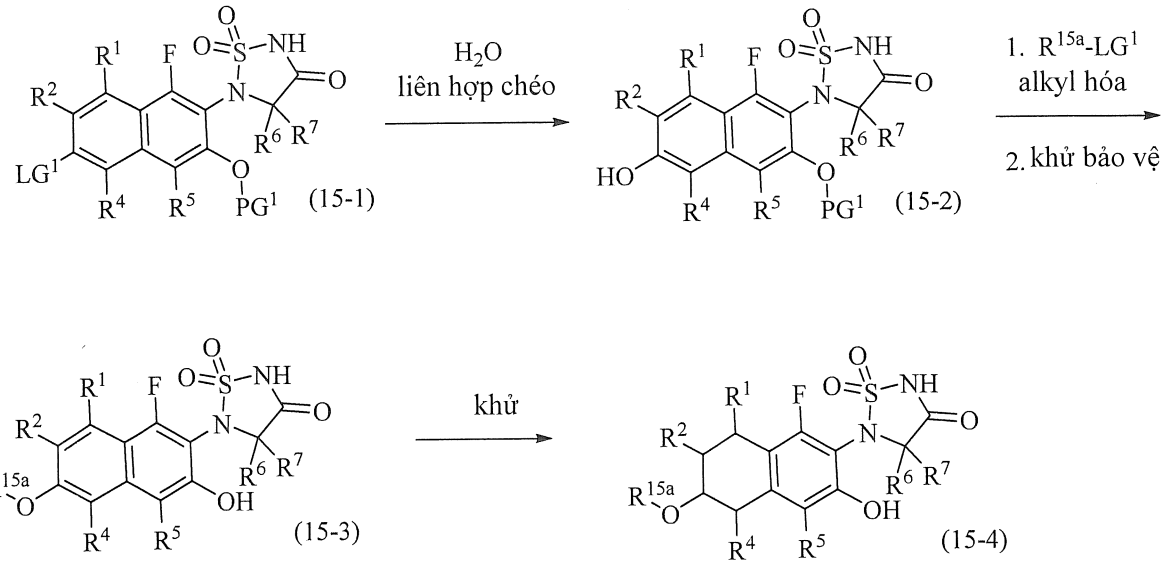


(10-8) (14-1)

Như được thể hiện trong Sơ đồ 14, các hợp chất có công thức (14-1) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (10-8). Các hợp chất có công thức (10-8) có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức R^{11a}=O dưới các điều kiện amin hóa khử để tạo ra các hợp chất có công thức (14-1). R^{11a} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-}

$_6$xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-7}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng có 4-8 cạnh, -(dị vòng có 4-7 cạnh)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh. R^{11a} có thể tùy ý được thế như được mô tả cho R^{III2}. R^{11a}=O là aldehyt tương ứng hoặc keton tương ứng của C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, H-C_{1-6}alkylen-C_{3-7}xycloalkyl, H-C_{1-6}alkylen-phenyl, H-C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, H-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng có 4-8 cạnh, H-(dị vòng có 4-7 cạnh)-C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh. Phản ứng amin hóa khử có thể được tiến hành với các thuốc thử thông thường như natri xynanoborohydrua hoặc natri borohydrua hoặc các chất tương tự nền rắn. Các hợp chất có công thức (14-1) có thể được biến đổi thêm nữa bằng cách sử dụng các hệ phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có công thức (14-1) là đại diện của các hợp chất có công thức (III).

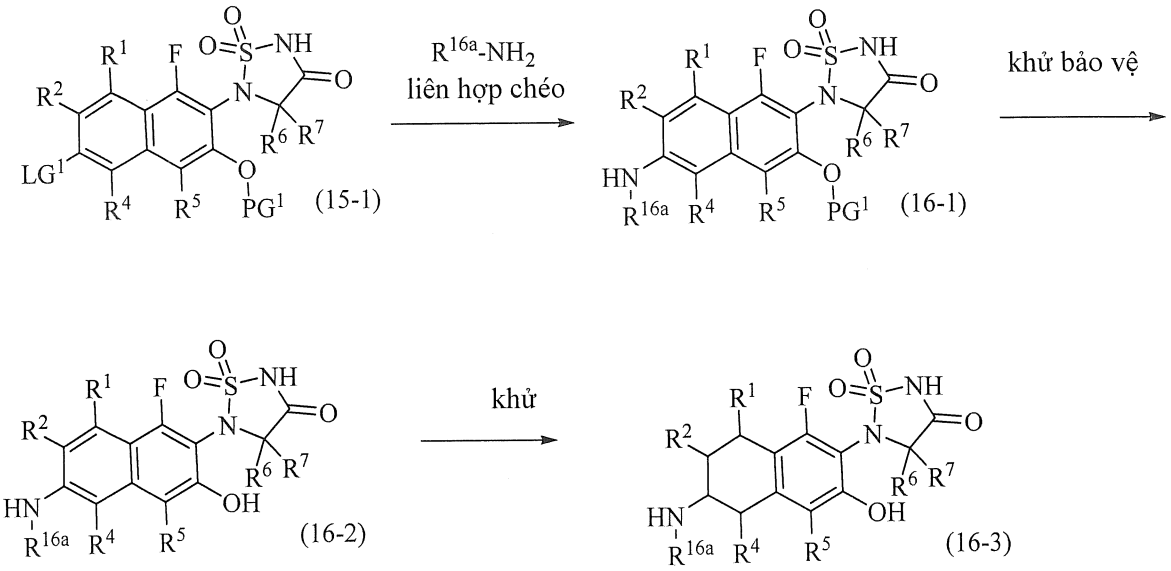
Sơ đồ 15: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 15, các hợp chất có công thức (15-4) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (15-1). Các hợp chất có công thức (15-1) có thể được liên hợp chéo với nước dưới các điều kiện liên hợp chéo được xúc tác bởi paladi bao gồm chất xúc tác hoặc chất tiền xúc tác, phối tử tùy chọn, bazơ như xesi cacbonat, và dung môi đã được gia nhiệt như *N,N*-dimetylaxetamit để tạo ra các hợp chất có công thức (15-2). Các hợp chất có công thức (15-2) có thể được akyl hóa với các hợp chất có công thức R^{15a}-LG^1, trong đó R^{15a} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-phenyl được thế tùy ý, C_{1-6}alkylen-(có 4-6 cạnh)heteroxyclyl được thế tùy ý và

C_{1-6}alkylen-(có 5-6 cạnh)heteroaryl được thế tùy ý và LG^1 là nhóm dời chuyển như clo, brom, iốt hoặc sulfonat, và sau đó khử bảo vệ để tạo ra các hợp chất có công thức (15-3). Một tập hợp các điều kiện phản ứng alkyl hóa bao gồm việc xử lý các hợp chất có công thức (15-2) với các hợp chất có công thức R^{15a}-LG^1 với sự có mặt của bazơ như xesi cacbonat trong *N,N*-dimetylformamit. Sau đó khi PG^1 là benzyl, việc xử lý với amoni format trong etanol với sự có mặt của paladi 10% trên cacbon loại bỏ nhóm benzyl bảo vệ và tạo ra các hợp chất có công thức (15-3). Các hợp chất có công thức (15-3) có thể được khử bằng hydro (xấp xỉ 120 psi) với sự có mặt của paladi 10% trên cacbon trong dung môi như trifloetanol để tạo ra các hợp chất có công thức (15-4). Các hợp chất có công thức (15-4) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

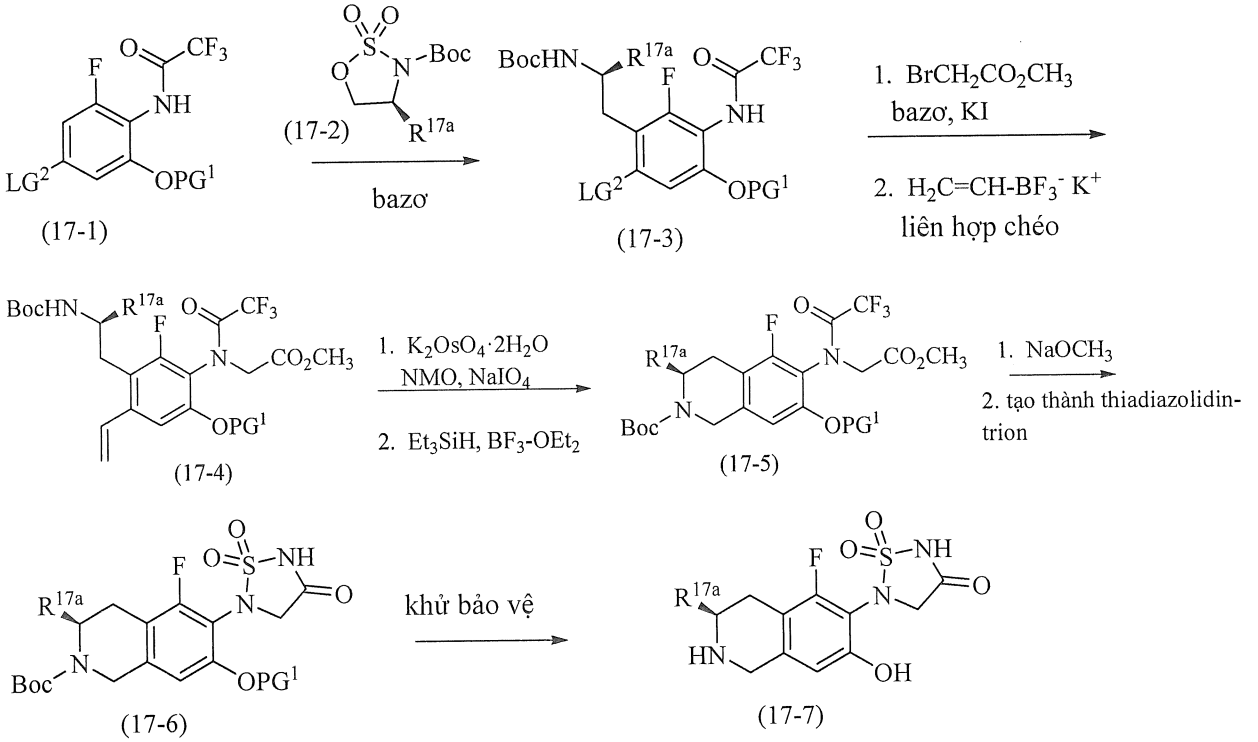
Sơ đồ 16: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 16, các hợp chất có công thức (16-3) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (15-1). Các hợp chất có công thức (15-1) có thể được liên hợp chéo với các amin, R^{16a}-NH_2, dưới các điều kiện liên hợp chéo được xúc tác bởi paladi bao gồm chất xúc tác hoặc chất tiền xúc tác, phối tử tùy chọn, bazơ như xesi cacbonat, và hỗn hợp dung môi được gia nhiệt như *N,N*-dimetylaxetamit để tạo ra các hợp chất có công thức (16-1). Nhóm bảo vệ, PG^1, có thể được loại bỏ dưới các điều kiện đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể được sử dụng. Khi PG^1 là benzyl, việc xử lý với bo triclorua với sự có mặt của pentametylbenzen trong diclometan lạnh hoặc cách khác việc xử lý dưới các điều kiện hydro hóa biến đổi loại bỏ nhóm bảo vệ tạo ra các hợp chất có công thức (16-2). Các hợp

chất có công thức (16-2) có thể được khử bằng hydro (xấp xỉ 120 psi) với sự có mặt của paladi 10% trên cacbon trong dung môi như trifloetanol để tạo ra các hợp chất có công thức (16-3). Các hợp chất có công thức (16-3) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

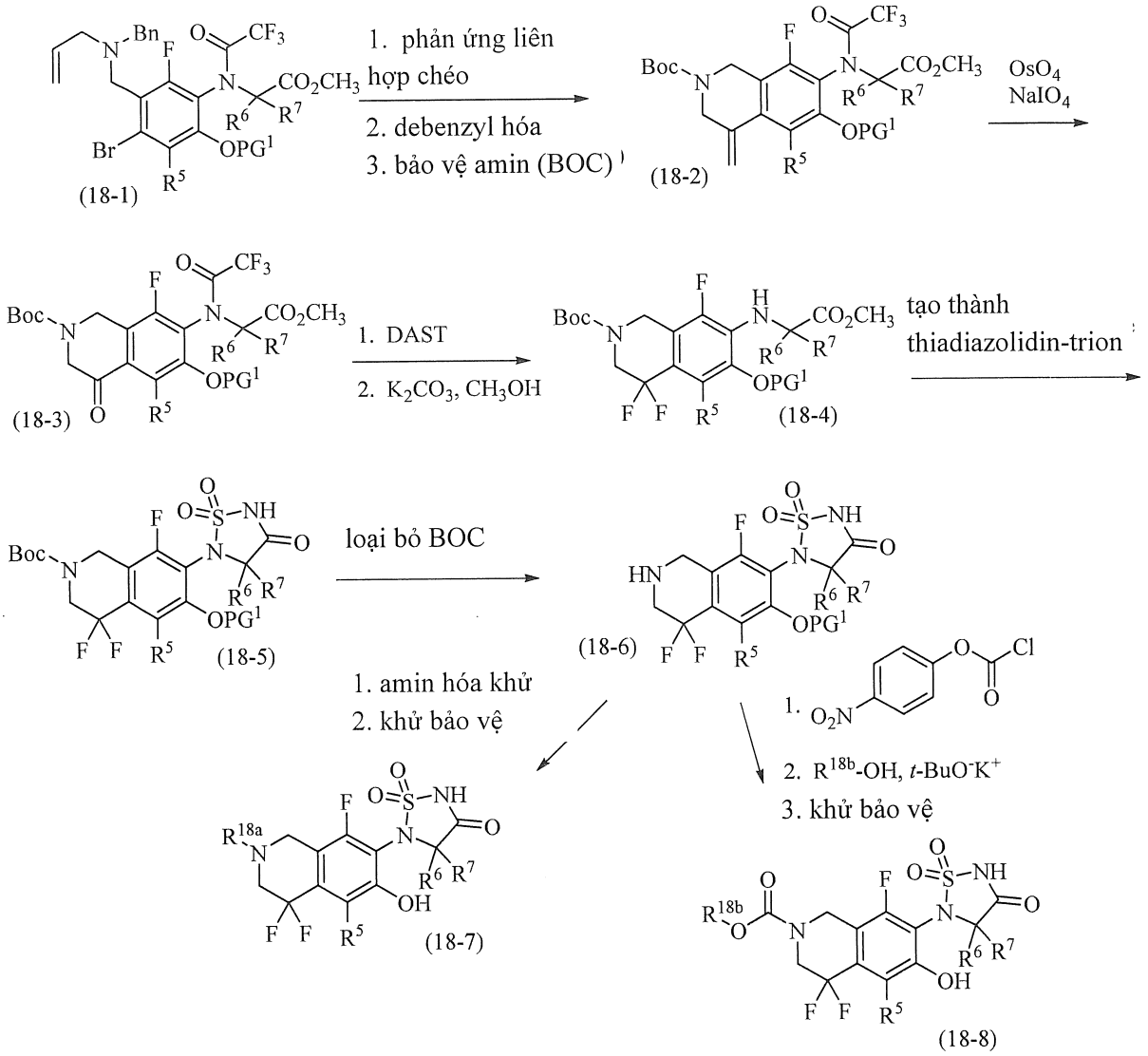
Sơ đồ 17: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 17, các hợp chất có công thức (17-7) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (17-1). Các hợp chất có công thức (17-1), trong đó LG^2 là nhóm dời chuyển như clo, bromo hoặc iodo và PG^1 là nhóm bảo vệ như benzyl, có thể được xử lý với bazơ như lithi diisopropylamit và sau đó với oxathiazolidin 2,2-dioxit có công thức (17-2), trong đó Boc là *tert*-butoxycarbonyl và R^{17a} là alkyl được thế tùy ý, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl được thế tùy ý, hoặc -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh được thế tùy ý, để tạo ra các hợp chất có công thức (17-3). Các hợp chất có công thức (17-3) có thể được akyl hóa với metyl bromoaxetat với sự có mặt của bazơ và kali iodua. Sau đó liên hợp chéo với kali vinyltrifloborat tạo ra các hợp chất có công thức (17-4). Các hợp chất có công thức (17-4) có thể được oxy hóa thành aldehyt tương ứng với kali osmat dihydrat với sự có mặt của *N*-metylmorpholin *N*-oxit và natri metaperiodat. Aldehyt trung gian có thể được đóng vòng với trietylsilan với sự có mặt bo triflorua dietyl eterat để tạo ra các hợp chất có công thức (17-5). Nhóm trifloaxetamit này có thể được loại bỏ từ các hợp chất có công thức (17-5) bằng cách xử lý với natri metoxit. Thiadiazolidin-trion này có thể được

tạo ra theo các bước được mô tả trong Sơ đồ 8 thu được các hợp chất có công thức (17-6). Các nhóm bảo vệ, Boc và PG^1, có thể được loại bỏ từ các hợp chất có công thức (17-6) đồng thời hoặc từng bước phụ thuộc vào PG^1 bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất có công thức (17-7). Ví dụ, khi PG^1 là benzyl, phản ứng hydro hóa biến đổi sẽ loại bỏ chọn lọc PG^1. Việc cho tiếp xúc tiếp đó với axit clohydric trong dioxan sẽ loại bỏ nhóm bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl. Các hợp chất có công thức (17-7) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

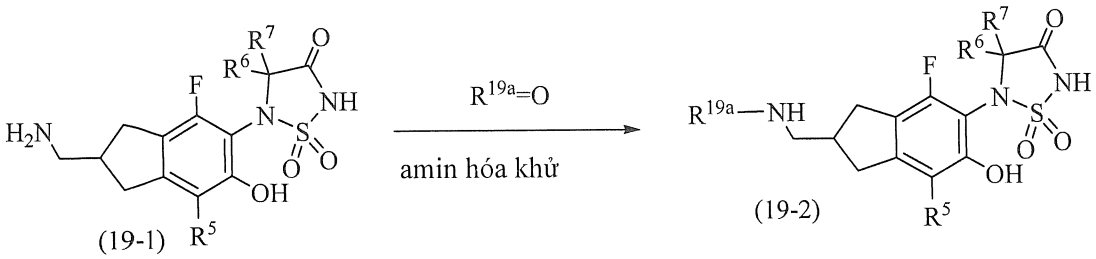
Sơ đồ 18: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 18, các hợp chất có công thức (18-7) và các hợp chất có công thức (18-8) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (18-1). Các hợp chất có công thức (18-1), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ như benzyl, có thể được chuyển đổi

thành các hợp chất có công thức (18-2) trong quy trình ba bước. Xử lý các hợp chất có công thức (18-1) dưới các điều kiện phản ứng liên hợp chéo tạo ra cấu trúc hai vòng. Nhóm benzyl có thể được loại bỏ một cách chọn lọc từ nitơ của tetrahydroisoquinolin bằng cách xử lý với 1-cloetyl cloformat và 8-bis(dimetylamino)naphtalen trong dung môi như 1,2-dicloetan. Amin đã lộ ra có thể được bảo vệ bởi *tert*-butoxycarbonyl bằng cách xử lý với di-*tert*-butyl dicacbonat với sự có mặt của bazơ như natri bicacbonat trong dung môi như hỗn hợp gồm tetrahydrofuran và nước. Các hợp chất có công thức (18-2) có thể được oxy hóa với osmi tetroxit và natri periodat để tạo ra keton tương ứng, các hợp chất có công thức (18-3). Các hợp chất có công thức (18-3) có thể được xử lý với dietylaminosulfua triflorua (DAST) để chuyển đổi keton thành diflometylen tương ứng. Việc xử lý tiếp theo với kali cacbonat trong metanol loại bỏ gốc trifloaxetyl để tạo ra các hợp chất có công thức (18-4). Các hợp chất có công thức (18-4) có thể được xử lý với như được mô tả trong Sơ đồ 8 để tạo cấu trúc thiadiazolidin-trion thu được các hợp chất có công thức (18-5). Nhóm bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl có thể được loại bỏ từ các hợp chất có công thức (18-5) bằng cách xử lý dưới các điều kiện axit như với axit trifloaxetic trong diclometan để tạo ra các hợp chất có công thức (18-6). Các hợp chất có công thức (18-6) có thể được amin hóa khử và sau đó khử bảo vệ bằng cách sử dụng các quy trình đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất có công thức (18-7), trong đó R^{18a} là C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, heteroxyclyl có 4-7 cạnh, -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-phenyl, -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-7 cạnh, hoặc -C_{1-6}alkylen-heteroaryl có 5-6 cạnh. Các hợp chất có công thức (18-6) có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức (18-8). Các hợp chất có công thức (18-6) có thể được xử lý với 4-nitrophenyl carbonochloridat với sự có mặt của bazơ amin bậc ba. Sau đó, xử lý với rượu, R^{18b}-OH, trong đó R^{18b} là C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, với sự có mặt của bazơ như kali *tert*-butoxit tiếp theo bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG^1 thu được các hợp chất có công thức (18-8). Các hợp chất có công thức (18-7) và công thức (18-8) là đại diện của các hợp chất có công thức (III).

Sơ đồ 19: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Như được thể hiện trong Sơ đồ 19, các hợp chất có công thức (19-2) có thể thu được từ các hợp chất có công thức (19-1). Các hợp chất có công thức (19-1) có thể được điều chế như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Các hợp chất có công thức (19-1) có thể được amin hóa khử với aldehyt hoặc keton (R^{19a}=O) dưới các điều kiện đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất có công thức (19-2). R^{19a} là -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-N(R^a)-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl, hoặc -C_{1-6}alkylen-heteroxyclyl có 4-6 cạnh, trong đó mỗi gốc tùy ý có thể được thế. Các hợp chất có công thức (19-2) là đại diện của các hợp chất có công thức (I).

Chế phẩm dược

Sáng chế đề xuất chế phẩm dược gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III). Theo một số phương án, chế phẩm dược này còn bao gồm tá dược dược dụng. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong chế phẩm dược này. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh.

Chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược lý học. Nhìn chung, các phương pháp điều chế như vậy bao gồm các bước đưa hợp chất được bộc lộ ("thành phần có hoạt tính") vào trạng thái kết hợp với chất mang và/hoặc một hoặc nhiều thành phần phụ trợ khác, và sau đó, nếu cần thiết và/hoặc thích hợp, tạo hình và/hoặc đóng gói sản phẩm vào đơn vị đơn liều hoặc đơn vị đa liều mong muốn. Các chế phẩm dược có thể được điều chế, được đóng gói, và/hoặc được bán với số lượng lớn, ở dạng một liều lượng đơn vị đơn lẻ, và/hoặc ở dạng nhiều liều lượng đơn vị đơn lẻ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "liều lượng đơn vị" là một lượng riêng rẽ của chế phẩm dược bao gồm lượng được xác định trước của thành

phần có hoạt tính. Nhìn chung, lượng của thành phần có hoạt tính ngang bằng với liều lượng của thành phần có hoạt tính mà thường cho đối tượng dùng và/hoặc một phân số thuận tiện của liều lượng như vậy như, ví dụ, một nửa hoặc một phần ba của liều lượng như vậy.

Các lượng tương đối của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), tá dược dược dụng, và/hoặc các thành phần phụ thêm bất kỳ trong chế phẩm dược theo sáng chế sẽ thay đổi, tùy thuộc vào độ đồng nhất, kích cỡ, và/hoặc tình trạng của đối tượng được điều trị và còn tùy thuộc vào đường dùng mà chế phẩm được cho dùng theo đó. Lấy ví dụ, chế phẩm có thể bao gồm từ 0,1% đến 100% (trọng lượng/trọng lượng) của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "tá dược dược dụng" dùng để chỉ chất mang, chất phụ trợ, chất pha loãng, hoặc chất dẫn không độc mà không phá hủy hoạt tính dược lý học của hợp chất mà nó được tạo dạng chế phẩm cùng. Các tá dược dược dụng hữu ích trong việc sản xuất các chế phẩm dược theo sáng chế là loại bất kỳ trong số những loại đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tạo dạng chế phẩm cho chế phẩm dược và bao gồm chất pha loãng trơ, chất phân tán và/hoặc chất tạo hạt, chất có hoạt tính bề mặt và/hoặc chất nhũ hóa, chất gây rã, chất kết dính, chất bảo quản, chất đệm, chất làm trơn, và/hoặc dầu. Các tá dược dược dụng hữu ích trong việc sản xuất các chế phẩm dược theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo thực vật bão hòa, nước, các muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, các muối kẽm, silic oxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, các polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lông cừu.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng, theo phương thức ngoài đường tiêu hóa (bao gồm cả dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da), bằng phương thức xịt-hít, theo kiểu khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua khoang miệng, qua âm đạo hoặc thông qua bể chứa được cấy ghép. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất là có thể cho dùng được theo kiểu trong tĩnh mạch và/hoặc bằng đường miệng.

Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc tiêm truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong mắt, trong dịch thủy tinh, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong nước của cột thần kinh, trong gan, trong màng bụng, trong tổn thương và trong sọ. Tốt hơn, nếu các chế phẩm được cho dùng bằng đường miệng, theo kiểu dưới da, theo kiểu trong màng bụng hoặc theo kiểu trong tĩnh mạch. Các dạng có thể tiêm được vô trùng của các chế phẩm theo sáng chế này có thể là huyền phù dạng nước hoặc huyền phù dạng dầu. Các huyền phù này có thể được tạo dạng chế phẩm theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm có thể tiêm được vô trùng cũng có thể là huyền phù hoặc dung dịch có thể tiêm được vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng có thể chấp nhận được không độc theo phương thức ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các dung môi hoặc chất dẫn có thể chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Các chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng dưới dạng liều lượng có thể chấp nhận được bằng đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, dung dịch hoặc huyền phù dạng nước. Trong trường hợp viên nén để sử dụng qua đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung. Đối với phương thức dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô được làm khô. Khi các huyền phù dạng nước là cần thiết cho việc sử dụng qua đường miệng, thì thành phần có hoạt tính được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù. Nếu mong muốn, cũng có thể bổ sung chất làm ngọt, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu nhất định. Theo một số phương án, dạng chế phẩm dùng qua đường miệng được đề xuất được tạo dạng chế phẩm cho quá trình giải phóng ngay lập tức hoặc giải phóng được duy trì/trì hoãn. Theo một số phương án, chế phẩm này là thích hợp cho phương thức cho dùng phía má khoang miệng hoặc dưới lưỡi, bao gồm cả viên nén, viên thuốc hình thoi và viên ngậm. Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể là dưới dạng được đóng vi nang.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối bằng đường dùng theo kiểu qua da, bằng đường dùng khu trú bên ngoài, được tạo dạng chế phẩm ở dạng que bôi thuốc,

dung dịch, huyền phù, nhũ tương, gel, kem, thuốc mỡ, bột nhão, các dạng thạch, sơn, bột, và sol khí. Các chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, bột, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, viên thuốc hình thoi, viên nhện, gel, xi rô, chất sền sệt, huyền phù, v.v., thích hợp cho việc bệnh nhân ăn uống vào. Các chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nhện, viên thuốc đạn, và hạt có thể phân tán được. Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, huyền phù, và nhũ tương, ví dụ, nước hoặc dung dịch propylen glycol/nước. Ngoài ra, các chế phẩm theo sáng chế này còn có thể bao gồm các hợp phần nhằm đem lại quá trình giải phóng được duy trì và/hoặc sự thoải mái. Các hợp phần như vậy bao gồm phân tử có trọng lượng cao, các polyme bắt chước chức năng của muxin dạng anion, các polysacarit tạo gel và các chất nền mang thuốc được nghiền mịn. Các hợp phần này được bàn luận theo kiểu chi tiết hơn trong các Patent Mỹ số 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; và 4,861,760. Toàn bộ nội dung của các patent này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn vì tất cả mục đích. Các chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được phân phối ở dạng vi cầu dùng cho quá trình giải phóng chậm trong cơ thể. Ví dụ, có thể cho dùng các vi cầu thông qua phưng thức tiêm trong da vi cầu chứa thuốc, phương pháp này giải phóng một cách chậm rãi theo kiểu dưới da (xem tài liệu: Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; ở dạng chế phẩm gel có thể tiêm được và có thể phân hủy sinh học được (ví dụ, xem tài liệu: *Gao Pharm. Res.*12:857-863, 1995); hoặc, ở dạng vi cầu dùng cho phương thức dùng qua đường miệng (ví dụ, xem tài liệu: Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Theo một phương án khác, dạng chế phẩm của các chế phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối bằng cách sử dụng các liposom mà dung hợp với màng tế bào hoặc được nhập bào, ví dụ, bằng cách sử dụng các phối tử thụ thể được gắn kết vào liposom, mà liên kết vào các thụ thể protein màng bề mặt của tế bào đem lại hiện tượng nhập bào. Bằng cách sử dụng các liposom, cụ thể là trường hợp bề mặt liposom mang các phối tử thụ thể đặc hiệu đối với các tế bào đích, hoặc ưu tiên hướng đến một cơ quan cụ thể, thì ta có thể tập trung vào việc phân phối các chế phẩm theo sáng chế này vào các tế bào đích in vivo. (ví dụ, xem tài liệu: Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, J. *Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989). Các chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được phân phối ở dạng hạt nano.

Theo cách khác, các chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được cho dùng dưới dạng viên thuốc đạn dùng cho phương thức cho dùng qua trực tràng. Các chế phẩm dược

dụng theo sáng chế này cũng có thể được cho dùng theo kiểu khu trú, đặc biệt là khi đích của sự điều trị bao gồm vùng hoặc cơ quan có thể tiếp cận được một cách dễ dàng bằng phương pháp áp dụng khu trú bên ngoài, bao gồm cả các bệnh về mắt, da, hoặc đường ruột dưới. Dạng chế phẩm khu trú bên ngoài thích hợp được điều chế một cách dễ dàng dùng cho mỗi loại trong số các vùng hoặc cơ quan này.

Theo một số phương án, để kéo dài tác dụng của thuốc, thường là thích hợp khi làm chậm sự hấp thụ của thuốc từ phương thức tiêm dưới da hoặc trong cơ. Có thể thực hiện điều này bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của chất liệu tinh thể hoặc chất liệu vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ của thuốc thì phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó mà lại có thể phụ thuộc vào kích cỡ tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thụ được trì hoãn của dạng thuốc được cho dùng theo phương thức ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong chất dẫn dầu.

Mặc dù các phần mô tả về các chế phẩm dược được đề xuất trong bản mô tả này chủ yếu hướng đến các chế phẩm dược mà thích hợp cho phương thức cho con người dùng, nhưng người có có hiểu biết trung bình cần phải hiểu rằng các chế phẩm như vậy nhìn chung là thích hợp cho phương thức cho các động vật thuộc tất cả các loại dùng. Dạng cải biến của các chế phẩm dược thích hợp cho phương thức cho con người dùng để làm cho các chế phẩm thích hợp cho phương thức cho các động vật khác nhau dùng thì được hiểu rõ, và nhà dược lý học thú y có kỹ năng trung bình có thể thiết kế và/hoặc thực hiện dạng cải biến như vậy với việc thực hiện thử nghiệm thông thường.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) thường được tạo dạng chế phẩm thành dạng đơn vị liều, ví dụ, dạng liều đơn vị đơn lẻ, vì sự dễ dàng của phương thức cho dùng và độ đồng đều của liều lượng. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng tổng mức sử dụng hằng ngày của các chế phẩm theo sáng chế này sẽ được quyết định bởi bác sĩ điều trị trong phạm vi phán đoán y học chuẩn xác. Mức liều hữu hiệu về mặt trị liệu cụ thể dùng cho đối tượng hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào một loạt yếu tố bao gồm cả bệnh đang được điều trị và mức độ trầm trọng của rối loạn; hoạt tính của thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của đối tượng; thời gian của phương thức cho dùng, đường dùng, và tốc độ bài tiết của thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; khoảng thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng ở dạng kết hợp hoặc diễn ra đồng thời với thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; và các yếu

tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật y tế.

Lượng chính xác của hợp chất cần thiết để đạt được lượng hữu hiệu sẽ thay đổi tùy từng đối tượng, ví dụ, tùy thuộc vào loại, độ tuổi, và tình trạng tổng quát của đối tượng, mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ hoặc rối loạn, độ đồng nhất của (các) hợp chất cụ thể, phương thức cho dùng, và các yếu tố tương tự. Liều lượng mong muốn có thể được phân phối ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, cách ngày, ba ngày một lần, mỗi tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, hoặc bốn tuần một lần. Theo các phương án nhất định, liều lượng mong muốn có thể được phân phối bằng cách sử dụng nhiều lần cho dùng (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, hoặc nhiều lần cho dùng hơn nữa).

Sẽ được nhận thấy rằng các khoảng liều lượng như được mô tả trong bản mô tả này đem lại sự chỉ dẫn đối với phương thức cho dùng các chế phẩm dược được đề xuất cho người lớn. Lượng cần cho, ví dụ, trẻ em hoặc thiếu niên dùng có thể được xác định bởi người thực hành y khoa hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể là thấp hơn hoặc bằng với lượng cho người lớn dùng.

Cũng sẽ được nhận thấy rằng hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất phụ thêm. Các hợp chất hoặc chế phẩm có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với dược chất phụ thêm mà cải thiện độ sinh khả dụng của chúng, làm giảm và/hoặc cải biến quá trình biến dưỡng của chúng, ức chế quá trình bài tiết của chúng, và/hoặc cải biến quá trình phân bố của chúng trong cơ thể. Cũng sẽ được nhận thấy rằng liệu pháp được sử dụng có thể đạt được tác dụng mong muốn đối với cùng một rối loạn, và/hoặc liệu pháp này có thể đạt được các tác dụng khác nhau.

Hợp chất hoặc chế phẩm có thể được cho dùng một cách đồng thời với, trước khi, hoặc kế tiếp với, một hoặc nhiều dược chất phụ thêm, phương pháp này có thể là hữu ích ở dạng, ví dụ, liệu pháp kết hợp. Các dược chất bao gồm các chất có hoạt tính về mặt trị liệu. Các dược chất còn bao gồm các chất có hoạt tính về mặt phòng bệnh. Mỗi dược chất phụ thêm có thể được cho dùng ở một liều lượng và/hoặc theo một lịch trình thời gian được xác định đối với dược chất đó. Dược chất phụ thêm cũng có thể được cho dùng cùng với nhau và/hoặc với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này trong một liều lượng đơn lẻ hoặc được cho dùng một cách tách biệt trong các liều lượng khác nhau. Dạng kết hợp cụ thể để sử dụng theo một chế độ nào đó sẽ tính đến độ tương hợp của hợp chất có

tính sáng tạo này với dược chất phụ thêm và/hoặc tác dụng trị liệu và/hoặc tác dụng phòng bệnh mong muốn cần đạt được. Nhìn chung, được kỳ vọng rằng dược chất phụ thêm được sử dụng ở dạng kết hợp thì được sử dụng ở các mức mà không vượt quá các mức mà ở đó chúng được sử dụng một cách riêng biệt. Theo một số phương án, các mức được sử dụng ở dạng kết hợp sẽ thấp hơn các mức được sử dụng một cách riêng biệt.

Dược chất phụ thêm làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống tăng sinh, chất chống ung thư, chất chống đái tháo đường, các chất chống viêm, chất áp chế miễn dịch, và chất giảm đau. Các dược chất bao gồm các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất thuốc (ví dụ, các hợp chất được phê duyệt bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ như được quy định trong Bộ Pháp điển về các Quy định Liên bang (Code of Federal Regulations-CFR)), peptit, protein, carbohydrat, monosacarit, oligosacarit, polysacarit, nucleoprotein, mucoprotein, lipoprotein, protein hoặc polypeptit tổng hợp, các phân tử nhỏ được liên kết vào protein, glycoprotein, steroit, các axit nucleic, ADN, ARN, nucleotit, nucleosit, oligonucleotit, oligonucleotit đối nghĩa, lipit, hormon, vitamin, và các tế bào.

Các chế phẩm dược do sáng chế này đề xuất bao gồm các chế phẩm trong đó thành phần có hoạt tính (ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm cả các phương án hoặc các ví dụ) được chứa theo lượng hữu hiệu về mặt trị liệu, tức là, theo lượng hữu hiệu để đạt được mục đích được dự định của nó. Lượng hữu hiệu thực tế dùng cho một ứng dụng cụ thể sẽ phụ thuộc, trong số những điều khác, vào tình trạng đang được điều trị. Khi được cho dùng theo các phương pháp để điều trị bệnh, các chế phẩm như vậy sẽ chứa lượng của thành phần có hoạt tính hữu hiệu để đạt được kết quả mong muốn, ví dụ, ức chế hoạt tính của phân tử đích (ví dụ PTPN2 và/hoặc PTPN1), và/hoặc giảm, loại bỏ, hoặc làm chậm sự tiến triển của các triệu chứng bệnh. Việc xác định lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất theo sáng chế hẳn là trong phạm vi các năng lực của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, đặc biệt là khi xem xét đến phần bộc lộ chi tiết trong bản mô tả này.

Liều lượng và tần suất (một liều lượng đơn lẻ hoặc nhiều liều lượng) cho động vật có vú dùng có thể thay đổi tùy thuộc vào một loạt yếu tố, ví dụ, việc động vật có vú có mắc một bệnh khác không, và đường dùng của nó; kích cỡ, độ tuổi, giới tính, sức khỏe, thể trọng, chỉ số khối lượng cơ thể, và chế độ ăn của đối tượng tiếp nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng của bệnh đang được điều trị, loại điều trị diễn ra đồng thời, các biến chứng từ bệnh đang được điều trị hoặc các vấn đề liên quan đến sức khỏe khác. Các chất hoặc chế

độ trị liệu khác có thể được sử dụng chung với các phương pháp và các hợp chất và chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Việc điều chỉnh và kiểm soát các liều lượng đã được thiết lập (ví dụ, tần suất và thời hạn) hẳn là trong phạm vi khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đối với hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, ban đầu, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể được xác định từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Các nồng độ đích sẽ là những nồng độ của (các) hợp chất có hoạt tính mà có khả năng đạt được các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, như được đo bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu để sử dụng ở người cũng có thể được xác định từ các mô hình động vật. Ví dụ, liều lượng dùng cho người có thể được tạo dạng chế phẩm để đạt được một mức nồng độ mà đã được phát hiện là hữu hiệu ở động vật. Liều lượng ở người có thể được điều chỉnh bằng cách theo dõi tính hữu hiệu của các hợp chất và điều chỉnh liều lượng lên hoặc xuống, như được mô tả trên đây. Việc điều chỉnh liều lượng để đạt được độ hiệu nghiệm tối đa ở người dựa trên các phương pháp được mô tả trên đây và các phương pháp khác hẳn là trong phạm vi các năng lực của người có có hiểu biết trung bình.

Các liều lượng có thể được thay đổi tùy thuộc vào các yêu cầu của bệnh nhân và hợp chất đang được sử dụng. Liều lượng cho bệnh nhân dùng, trong ngữ cảnh của sáng chế này cần phải đủ để tác động đến đáp ứng trị liệu có lợi ở bệnh nhân qua thời gian. Kích cỡ của liều lượng cũng sẽ được xác định bằng sự tồn tại, bản chất, và mức độ của các tác dụng phụ có hại bất kỳ. Việc xác định liều lượng đúng đắn cho một tình huống cụ thể là trong phạm vi kỹ năng của người thực hành chuyên môn. Nhìn chung, sự điều trị được khởi đầu bằng các liều lượng nhỏ hơn mà nhỏ hơn liều lượng tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều lượng được làm tăng bằng các lượng gia tăng nhỏ cho đến khi đạt tới tác dụng tối ưu trong các hoàn cảnh. Các khoảng thời gian gián cách và các lượng của liều lượng có thể được điều chỉnh một cách riêng biệt để đem lại mức hợp chất được cho dùng hữu hiệu đối với chỉ định lâm sàng cụ thể đang được điều trị. Điều này sẽ đem lại chế độ trị liệu tương xứng với mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh của cá thể.

Bằng cách sử dụng các hướng dẫn được đề xuất trong bản mô tả này, chế độ điều trị trị liệu hoặc phòng bệnh hữu hiệu có thể được lập kế hoạch mà không gây ra độc tính cơ bản và trái lại, hữu hiệu để điều trị các triệu chứng lâm sàng được thể hiện bởi bệnh nhân cụ thể.

Việc lập kế hoạch này cần phải bao gồm sự lựa chọn cẩn thận về hợp chất có hoạt tính bằng cách xem xét các yếu tố như độ công hiệu của hợp chất, độ sinh khả dụng tương đối, thể trọng của bệnh nhân, sự có mặt và mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ có hại, phương thức cho dùng được ưu tiên và biên dạng độc tính của chất được chọn lựa.

Cũng được bao quát bởi sáng chế là các kit (ví dụ, gói chế phẩm dược). Các kit được mô tả trong bản mô tả này có thể là hữu ích cho việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh (ví dụ, ung thư, tiểu đường typ 2, chứng béo phì, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh khác được mô tả trong bản mô tả này).

Các kit được đề xuất có thể bao gồm hợp chất hoặc chế phẩm dược có tính sáng tạo và vật chứa (ví dụ, lọ, ống thuốc tiêm, chai, bơm tiêm, và/hoặc gói cấp phát, hoặc vật chứa thích hợp khác). Theo một số phương án, các kit được đề xuất tùy ý còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai bao gồm tá dược dùng để pha loãng hoặc huyền phù của hợp chất hoặc chế phẩm dược có tính sáng tạo. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm dược có tính sáng tạo được bố trí trong vật chứa và vật chứa thứ hai được kết hợp để tạo một dạng liều đơn vị.

Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các kit bao gồm cả vật chứa thứ nhất gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, các kit này là hữu ích trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, các kit này còn bao gồm các hướng dẫn về việc cho dùng hợp chất được bộc lộ cho đối tượng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh được mô tả trong bản mô tả này.

Các phương pháp điều trị

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), Công thức (II) hoặc Công thức (III). Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn bởi ung thư, tiểu đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, chứng béo phì, hoặc bệnh chuyển hóa.

Ung thư

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có Công thức (I), Công thức (II) hoặc Công thức (III) được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Như

được sử dụng trong bản mô tả này, "ung thư" được dùng để chỉ các bệnh ung thư ở người và ung thư biểu mô, ung thư mô trung bì, ung thư biểu mô tuyến, u bạch huyết, bệnh bạch cầu, u hắc sắc tố, v.v., bao gồm cả bệnh ung thư dạng rắn và bệnh ung thư dạng bạch huyết, thận, vú, phổi, bàng quang, kết tràng, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tụy, dạ dày, não, đầu và cổ, da, tử cung, tinh hoàn, u thần kinh đệm, thực quản, ung thư gan, bao gồm cả ung thư biểu mô gan, u bạch huyết, bao gồm cả u bạch huyết dạng nguyên bào bạch huyết cấp tính tế bào B, u bạch huyết không Hodgkin (ví dụ, u bạch huyết tế bào Burkitt, u bạch huyết tế bào nhỏ, và u bạch huyết tế bào lớn), u bạch huyết Hodgkin, bệnh bạch cầu (bao gồm cả AML, ALL, và CML), và/hoặc đa u tủy. Trong một số trường hợp khác nữa, "ung thư" được dùng để chỉ ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, u hắc sắc tố, ung thư tụy, ung thư mô trung bì, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư não, ung thư cổ tử cung, ung thư kết tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, u tủy, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư di căn, hoặc ung thư biểu mô.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ung thư" được dùng để chỉ tất cả các loại ung thư, khối tân sinh hoặc khối u ác tính được phát hiện ở động vật có vú, bao gồm cả bệnh bạch cầu, u bạch huyết, ung thư biểu mô và ung thư mô trung bì. Các bệnh ung thư làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm u bạch huyết, ung thư mô trung bì, ung thư bàng quang, ung thư xương, khối u não, ung thư cổ tử cung, ung thư kết tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, u tủy, ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú (ví dụ, dương tính với ER, âm tính với ER, kháng lại liệu pháp hóa học, kháng lại herceptin, dương tính với HER2, kháng lại doxorubicin, kháng lại tamoxifen, ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư biểu mô tiểu thùy, nguyên phát, di căn), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư gan (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư phổi (ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào lớn, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, thần kinh-nội tiết, ung thư mô trung bì), u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh đệm, hoặc u hắc sắc tố. Các ví dụ bổ sung bao gồm, ung thư về tuyến giáp, hệ nội tiết, não, vú, cổ tử cung, kết tràng, đầu & cổ, gan, thận, phổi, phổi không tế bào nhỏ, u hắc sắc tố, u trung biểu mô, buồng trứng, ung thư mô trung bì, dạ dày, tử cung

hoặc u nguyên bào tủy, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin, đa u tủy, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư buồng trứng, ung thư mô trung bì cơ vân, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, chứng tăng đại globulin huyết nguyên phát, các khối u não nguyên phát, ung thư, u tiết insulin tụy ác tính, thần kinh-nội tiết ác tính, ung thư bàng quang tiết niệu, tổn thương da tiền ác tính, ung thư tinh hoàn, u bạch huyết, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, ung thư thực quản, ung thư đường niệu-sinh dục, chứng tăng canxi-huyết ác tính, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vỏ tuyến thượng thận, các khối tân sinh của tụy nội tiết hoặc tụy ngoại tiết, ung thư tuyến giáp tủy xương, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương, u hắc sắc tố, ung thư trực tràng-kết tràng, ung thư tuyến giáp dạng nhú, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh Paget ở Núm vú, Khối u dạng lá, Ung thư biểu mô tiểu thùy, Ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư của các tế bào dạng sao tụy, ung thư của các tế bào dạng sao gan, hoặc ung thư tuyến tiền liệt.

Thuật ngữ "bệnh bạch cầu" được dùng để chỉ chung các bệnh ác tính ngày càng nặng của cơ quan tạo máu và nhìn chung đặc trưng bởi sự tăng sinh và sự phát triển bị méo mó của các bạch cầu và các tiền chất của chúng trong máu và tủy xương. Bệnh bạch cầu nhìn chung được phân loại về mặt lâm sàng trên cơ sở (1) thời hạn và đặc tính của bệnh-cấp tính hoặc mạn tính; (2) loại tế bào liên can; dạng tủy xương (phát sinh từ tủy xương), dạng bạch huyết (phát sinh từ bạch huyết), hoặc bạch cầu đơn nhân to; và (3) sự tăng hoặc không tăng về số tế bào bất bình thường ở dạng tăng bạch cầu-máu hoặc dạng không tăng bạch cầu (dạng số bạch cầu thấp). Bệnh bạch cầu làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu không bạch huyết bào cấp tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt cấp tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành, bệnh bạch cầu dạng không tăng bạch cầu, bệnh bạch cầu tăng bạch cầu huyết, bệnh bạch cầu do bạch cầu ưa bazơ, bệnh bạch cầu do tế bào nguyên bào, bệnh bạch cầu bò, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu dạng thâm nhiễm da, bệnh bạch cầu do tế bào mầm, bệnh bạch cầu do bạch cầu ưa eosin, bệnh bạch cầu Gross, bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh bạch cầu do nguyên bào huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào máu, bệnh bạch cầu mô bào, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu do bạch cầu đơn nhân to cấp tính, bệnh bạch cầu giảm bạch cầu, bệnh bạch cầu bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng nguyên bào bạch huyết, bệnh bạch cầu bạch huyết bào, bệnh bạch cầu phát sinh từ bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu

tế bào ung thư mô trung bì dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu dưỡng bào, bệnh bạch cầu tế bào nhân khổng lồ, bệnh bạch cầu tiểu nguyên tủy bào, bệnh bạch cầu do bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt dạng tủy xương, bệnh bạch cầu tủy bào-bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu Naegeli, bệnh bạch cầu tương bào, đa u tủy, bệnh bạch cầu do tương bào, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh bạch cầu tế bào Rieder, bệnh bạch cầu Schilling, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu dạng số bạch cầu thấp, hoặc bệnh bạch cầu tế bào chưa biệt hóa.

Thuật ngữ "ung thư mô trung bì" nhìn chung được dùng để chỉ khối u mà được cấu thành từ một chất giống mô liên kết phôi thai và nhìn chung được hợp thành từ các tế bào được nhồi chặt được bao lấy trong một chất thuần nhất hoặc dạng sợi nhỏ. Ung thư mô trung bì mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm ung thư mô trung bì sụn, ung thư mô trung bì xơ, ung thư mô trung bì dạng bạch huyết, ung thư mô trung bì hắc sắc tố, ung thư mô trung bì có u nhầy, ung thư mô trung bì xương, ung thư mô trung bì Abemethy, ung thư mô trung bì thể mỡ, ung thư mô trung bì mỡ, ung thư mô trung bì bộ phận mềm phế nang, ung thư mô trung bì nguyên bào men, ung thư mô trung bì dạng chùm nho, ung thư mô trung bì u lục, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư mô trung bì tế bào mầm, ung thư mô trung bì khối u Wilms, ung thư mô trung bì nội mạc tử cung, ung thư mô trung bì tế bào mô đệm, ung thư mô trung bì Ewing, ung thư mô trung bì màng cơ, ung thư mô trung bì nguyên bào sợi, ung thư mô trung bì tế bào khổng lồ, ung thư mô trung bì bạch cầu hạt, ung thư mô trung bì Hodgkin, ung thư mô trung bì xuất huyết có đa sắc tố vô căn, ung thư mô trung bì nguyên bào miễn dịch của các tế bào B, u bạch huyết, ung thư mô trung bì nguyên bào miễn dịch của các tế bào T, ung thư mô trung bì Jensen, ung thư mô trung bì Kaposi, ung thư mô trung bì tế bào Kupffer, ung thư mô trung bì mạch, ung thư mô trung bì bạch huyết có bệnh bạch cầu, ung thư mô trung bì u trung mô ác tính, ung thư mô trung bì lớp ngoài màng xương, ung thư mô trung bì hồng cầu lưới, ung thư mô trung bì Rous, ung thư mô trung bì nang chứa huyết thanh, ung thư mô trung bì hoạt dịch, hoặc ung thư mô trung bì giãn mao mạch.

Thuật ngữ "u hắc sắc tố" được dùng để chỉ khối u phát sinh từ hệ thống tế bào hắc sắc tố của da và cơ quan khác. U hắc sắc tố mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, u hắc sắc tố

dạng nốt ruồi ở ngọn chi, u hắc sắc tố do thiếu hắc sắc tố, u hắc sắc tố lành tính ở tuổi thiếu niên, u hắc sắc tố Cloudman, u hắc sắc tố S91, u hắc sắc tố Harding-Passey, u hắc sắc tố ở tuổi thiếu niên, u hắc sắc tố nốt ruồi ác tính, u hắc sắc tố ác tính, u hắc sắc tố dạng nốt, u hắc sắc tố dưới móng, hoặc u hắc sắc tố lan truyền ở bề mặt.

Thuật ngữ "ung thư biểu mô" được dùng để chỉ dạng tăng trưởng mới ác tính được cấu thành từ các tế bào biểu mô có xu hướng thâm nhiễm các mô bao quanh và gây ra các dạng di căn. Ung thư biểu mô làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương có tính gia đình, ung thư biểu mô chùm nang, ung thư biểu mô có chùm nang, ung thư biểu mô dạng nang-tuyến, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư biểu mô u tuyến, ung thư biểu mô của vỏ tuyến thượng thận, ung thư biểu mô phế nang, ung thư biểu mô tế bào phế nang, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô dạng tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy-đáy, ung thư biểu mô phế quản-phế nang, ung thư biểu mô tiểu phế quản, ung thư biểu mô nguồn gốc phế quản, ung thư biểu mô dạng não, ung thư biểu mô tế bào ống dẫn mật, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô dạng chất keo, ung thư biểu mô dạng bã đặc tắc ống dẫn, ung thư biểu mô tử cung, ung thư biểu mô dạng có lỗ giữa các tế bào ung thư, ung thư biểu mô xơ hóa da cứng như áo giáp, ung thư biểu mô sừng hóa da, ung thư biểu mô dạng hình trụ, ung thư biểu mô tế bào hình trụ, ung thư biểu mô từ ống dẫn, ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư biểu mô có khối u cứng, ung thư biểu mô tế bào mầm giống phôi thai, ung thư biểu mô dạng não, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô hạch hạnh nhân ở họng, ung thư biểu mô hướng ngoại, ung thư biểu mô loét dạ dày, ung thư biểu mô dạng xơ, ung thư biểu mô dạng gelatin, ung thư biểu mô giống gelatin, ung thư biểu mô tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô từ tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào gò trứng, ung thư biểu mô chân nang lông tóc, ung thư biểu mô dạng máu, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào Hurthle, ung thư biểu mô hạt cầu trong suốt, ung thư biểu mô dạng vỏ thượng thận, ung thư biểu mô tế bào mầm giống phôi thai ở trẻ nhỏ, ung thư biểu mô tại chỗ, ung thư biểu mô nội biểu bì, ung thư biểu mô nội biểu mô, ung thư biểu mô Krompecher, ung thư biểu mô tế bào Kulchitzky, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô dạng thấu kính, ung thư biểu mô dạng thấu kính dẹt, ung thư biểu mô u mỡ, ung thư biểu mô tiểu thùy, ung thư biểu mô bạch huyết bào-tế bào biểu mô, ung thư

biểu mô dạng tủy, ung thư biểu mô tủy xương, ung thư biểu mô hắc sắc tố, ung thư biểu mô mềm, ung thư biểu mô có chất muxin, ung thư biểu mô dạng keo, ung thư biểu mô dạng nhầy, ung thư biểu mô dạng biểu bì nhầy, ung thư biểu mô màng nhầy, ung thư biểu mô tế bào nhầy, ung thư biểu mô u nhầy, ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô tế bào dạng yến mạch, ung thư biểu mô xương hóa, ung thư biểu mô dạng xương, ung thư biểu mô dạng nhú, ung thư biểu mô quanh tĩnh mạch cửa, ung thư biểu mô tiền xâm lấn, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô dạng bột nhão, ung thư biểu mô tế bào thận của thận, ung thư biểu mô tế bào dự trữ, ung thư biểu mô ung thư mô trung bì, ung thư biểu mô Schneider, ung thư biểu mô xơ cứng, ung thư biểu mô bìu, ung thư biểu mô tế bào dạng nhẫn ấn dấu, ung thư biểu mô chưa biệt hóa, ung thư biểu mô tế bào nhỏ, ung thư biểu mô dạng cuộn dây nam châm điện, ung thư biểu mô tế bào hình phỏng cầu, ung thư biểu mô tế bào dạng con suốt, ung thư biểu mô dạng xốp, ung thư biểu mô dạng vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô dạng chuỗi, ung thư biểu mô giãn mao mạch, ung thư biểu mô có giãn mao mạch, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô dạng nốt nhú, ung thư biểu mô dạng ống, ung thư biểu mô có nốt nhú, ung thư biểu mô dạng mụn cóc, hoặc ung thư biểu mô dạng lông nhung.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết. Ví dụ, các phương pháp nhất định trong bản mô tả này điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc giảm hoặc phòng ngừa sự xảy ra, tăng trưởng, hiện tượng di căn, hoặc sự tiến triển của ung thư. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh ung thư. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh ung thư được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết).

Theo một số phương án, các hợp chất (các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III)) và các chế phẩm (ví dụ các chế phẩm bao gồm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III)) được sử dụng với liệu pháp miễn dịch trị ung thư

(ví dụ, kháng thể phong bế điểm kiểm soát) để điều trị đối tượng (ví dụ, đối tượng là người), ví dụ, mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, sự tăng trưởng tế bào bất thường, ví dụ, ung thư (ví dụ, ung thư được mô tả trong bản mô tả này)). Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc cho đối tượng có sự tăng trưởng tế bào bất thường như ung thư dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) và liệu pháp miễn dịch. Các liệu pháp miễn dịch làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở những loại dưới đây.

Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất (ví dụ, phối tử, kháng thể) mà ức chế con đường phong bế điểm kiểm soát miễn dịch. Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất mà ức chế con đường indolamin 2,3-dioxygenaza (IDO). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất mà làm chủ vận cho con đường STING. Liệu pháp miễn dịch trị ung thư được dùng để chỉ cách sử dụng hệ miễn dịch để điều trị ung thư. Ba nhóm liệu pháp miễn dịch được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp trên cơ sở tế bào, liệu pháp trên cơ sở kháng thể, và liệu pháp xytokin. Tất cả các nhóm khai thác sự thể hiện các cấu trúc khác biệt tinh tế của các tế bào ung thư (ví dụ, cấu trúc phân tử; kháng nguyên, protein, phân tử, carbohydrat) trên bề mặt của chúng mà có thể được phát hiện bởi hệ miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, liệu pháp miễn dịch chống khối u hoặc phép trị liệu miễn dịch chống khối u) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, kháng thể PD-1, kháng thể PD-L1, kháng thể PD-L2, kháng thể CTLA-4, kháng thể TIM3, kháng thể LAG3, kháng thể TIGIT); và các vacxin ung thư (ví dụ, các vacxin chống khối u hoặc các vacxin dựa trên kháng nguyên tân sinh như vacxin ARN hoặc peptit).

Các liệu pháp trên cơ sở tế bào (ví dụ, vacxin ung thư), thường bao gồm việc loại bỏ các tế bào miễn dịch khỏi đối tượng mắc ung thư, khỏi máu hoặc khỏi khối u. Các tế bào miễn dịch đặc hiệu đối với khối u sẽ được hoạt hóa, làm tăng trưởng, và đưa trở lại đối tượng mắc ung thư mà ở đó các tế bào miễn dịch đem lại đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư. Các loại tế bào mà có thể được sử dụng bằng cách này là, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên, tế bào tiêu diệt được hoạt hóa bằng lymphokin, tế bào T gây độc tế bào, tế bào tua, các liệu pháp CAR-T (ví dụ, tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm là tế bào T được xử lý bằng công nghệ để hướng đích các kháng nguyên đặc hiệu), liệu pháp TIL (ví dụ, phương thức cho dùng bạch huyết bào thâm nhiễm khối u), liệu pháp gen TCR, vacxin protein, và vacxin

axit nucleic. Một liệu pháp trên cơ sở tế bào làm ví dụ là Provenge. Theo một số phương án, liệu pháp trên cơ sở tế bào là liệu pháp CAR-T.

Interleukin-2 và interferon-alpha là các ví dụ về xytokin, protein mà điều hòa và điều phối cách hoạt động của hệ miễn dịch.

Các vacxin ung thư có kháng nguyên tân sinh

Kháng nguyên tân sinh là kháng nguyên được mã hóa bởi các gen được gây đột biến đặc hiệu với khối u. Các đổi mới công nghệ đã giúp cho có thể phẫu tích đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên tân sinh đặc hiệu với bệnh nhân mà phát sinh như là hậu quả của đột biến đặc hiệu với khối u, và dữ liệu nổi bật cho thấy rằng việc nhận biết kháng nguyên tân sinh như vậy là yếu tố chính ở hoạt tính của các liệu pháp miễn dịch lâm sàng. Các quan sát này biểu lộ rằng tải lượng kháng nguyên tân sinh có thể tạo thành dấu ấn sinh học trong liệu pháp miễn dịch trị ung thư. Nhiều phương pháp trị liệu mới đang được phát triển mà tăng cường một cách chọn lọc tính phản ứng tế bào T chống lại nhóm kháng nguyên này. Một phương pháp để hướng đích kháng nguyên tân sinh là thông qua vacxin ung thư. Có thể phát triển các vacxin này bằng cách sử dụng peptit hoặc ARN, ví dụ, peptit tổng hợp hoặc ARN tổng hợp.

Các liệu pháp kháng thể là các protein kháng thể do hệ miễn dịch sản xuất và liên kết với kháng nguyên đích trên bề mặt của tế bào. Các kháng thể thường được mã hóa bởi một gen hoặc các gen globulin miễn dịch, hoặc mảnh của chúng. Trong sinh lý học bình thường, các kháng thể được sử dụng bởi hệ miễn dịch để chiến đấu với mầm bệnh. Mỗi kháng thể là đặc hiệu với một hoặc một số protein, và kháng thể mà liên kết với kháng nguyên ung thư được sử dụng, ví dụ, dùng cho việc điều trị bệnh ung thư. Các kháng thể có khả năng liên kết đặc hiệu kháng nguyên hoặc epitop (Fundamental Immunology, xuất bản lần thứ 3, Paul, W.E., ed., Raven Press, N.Y. (1993). Hiện tượng liên kết đặc hiệu xảy ra với kháng nguyên hoặc epitop tương ứng thậm chí khi có mặt quần thể protein không đồng nhất và chất sinh học khác. Hiện tượng liên kết đặc hiệu của kháng thể biểu lộ rằng kháng thể liên kết vào kháng nguyên hoặc epitop đích của nó với ái lực mà về cơ bản lớn hơn mức liên kết vào các kháng nguyên không liên quan. Mức chênh lệch tương đối về ái lực thường là ít nhất 25% trở lên, thông thường hơn là ít nhất 50% trở lên, thông thường hơn cả là ít nhất 100% trở lên. Ví dụ, mức chênh lệch tương đối có thể là ít nhất 2 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 25 lần, ít nhất 50 lần, ít nhất 100 lần, hoặc ít nhất 1000 lần.

Các loại kháng thể làm ví dụ bao gồm mà không chỉ giới hạn ở kháng thể của người, được nhân tính hóa, thể khảm, đơn dòng, đa dòng, chuỗi đơn, mảnh liên kết kháng thể và song thể. Một khi đã liên kết vào kháng nguyên ung thư, các kháng thể có thể kích thích tính gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể do tế bào làm trung gian, hoạt hóa hệ thống bổ thể, phòng ngừa thụ thể tương tác với phối tử của nó hoặc phân phối tải lượng của liệu pháp hóa học hoặc bức xạ, tất cả các phương pháp này có thể dẫn đến sự chết tế bào. Các kháng thể dùng cho việc điều trị bệnh ung thư làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, Alemtuzumab, Bevacizumab, Bretuximab vedotin, Cetuximab, Gemtuzumab ozogamicin, Ibritumomab tiuxetan, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, durvalumab và pidilizumab.

Các kháng thể phong bế điểm kiểm soát

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, theo một số phương án, việc điều trị đối tượng là người mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm việc cho dùng chế phẩm bao gồm liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, chất trị liệu miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất (ví dụ, chất ức chế hoặc kháng thể) mà ức chế con đường phong bế điểm kiểm soát miễn dịch. Protein điểm kiểm soát miễn dịch, trong điều kiện sinh lý bình thường, duy trì khả năng tự dung nạp (ví dụ, phòng ngừa tính tự miễn dịch) và bảo vệ mô khỏi sự hư hại khi hệ miễn dịch đáp ứng với, ví dụ, tình trạng lây nhiễm có tính gây bệnh. Protein điểm kiểm soát miễn dịch có thể bị rối loạn điều hòa do khối u trong vai trò là cơ chế kháng miễn dịch quan trọng (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). Chất chủ vận của thụ thể đồng kích thích hoặc chất đối kháng của tín hiệu ức chế (ví dụ, protein điểm kiểm soát miễn dịch), đem lại sự khuếch đại đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên. Các kháng thể mà phong bế điểm kiểm soát miễn dịch không hướng đích các tế bào khối u một cách trực tiếp nhưng thông thường hướng đích các thụ thể bạch huyết bào hoặc phối tử của chúng để tăng cường hoạt tính chống khối u nội sinh.

Các kháng thể phong bế điểm kiểm soát làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, các kháng thể chống lại gen hoạt hóa bạch huyết bào 3), và kháng thể kháng TIM3 (ví dụ, các kháng

thể chống lại protein màng tế bào T 3). Các kháng thể kháng CTLA-4 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ipilimumab và tremelimumab. Các phối tử kháng PD-1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, PD-L1 (ví dụ, B7-H1 và CD274) và PD-L2 (ví dụ, B7-DC và CD273). Các kháng thể kháng PD-1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nivolumab (ví dụ, MDX-1106, BMS-936558, hoặc ONO-4538)), CT-011, AMP-224, pembrolizumab (tên thương mại Keytruda), và MK-3475. Các kháng thể đặc hiệu với PD-L1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, BMS936559 (ví dụ, MDX-1105), MEDI4736 và MPDL-3280A. Các kháng thể phong bế điểm kiểm soát làm ví dụ còn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, IMP321 và MGA271.

Các tế bào điều hòa T (ví dụ, CD4+, CD25+, hoặc T-reg) cũng liên can đến việc kiểm soát sự khác biệt giữa các kháng nguyên tự thân và không tự thân (ví dụ, ngoại lai), và có thể biểu diễn một cơ chế quan trọng trong việc áp chế đáp ứng miễn dịch ở nhiều loại ung thư. Các tế bào T-reg có thể mọc lên từ tuyến ức (ví dụ, "T-reg tự nhiên") hoặc có thể biệt hóa từ tế bào T trưởng thành trong các hoàn cảnh kích thích dung nạp ngoại vi (ví dụ, "T-reg được kích thích"). Do đó, các chiến lược mà giảm thiểu tác động của các tế bào T-reg sẽ được kỳ vọng là tạo thuận lợi cho đáp ứng miễn dịch đối với khối u.

Chất ức chế con đường IDO

Con đường IDO điều hòa đáp ứng miễn dịch bằng cách áp chế chức năng tế bào T và giúp cho khối u cục bộ thoát được hệ miễn dịch. Quá trình biểu hiện IDO bằng các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell-APC) có thể dẫn đến tình trạng tiêu tan tryptophan, và năng lượng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên thu được và tình trạng thu nạp tế bào T điều hòa. Một số khối u thậm chí biểu hiện IDO để che chắn cho chúng khỏi hệ miễn dịch. Hợp chất mà ức chế IDO hoặc con đường IDO hoạt hóa hệ miễn dịch để tấn công ung thư (ví dụ, khối u ở đối tượng). Các chất ức chế con đường IDO làm ví dụ bao gồm indoximod, epacadostat và EOS200271.

Chất chủ vận con đường STING

Chất kích thích của gen interferon (STING) là protein điều hợp đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa interferon loại I khi đáp ứng lại phối tử axit nucleic chất dịch bào tương. Bằng chứng biểu lộ sự liên can của con đường STING trong quá trình kích thích

đáp ứng miễn dịch chống khối u. Ví dụ, quá trình hoạt hóa con đường phụ thuộc vào STING ở các tế bào ung thư có thể đem lại quá trình thâm nhiễm khối u với các tế bào miễn dịch và quá trình điều biến đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Chất chủ vận STING đang được phát triển trong vai trò là một nhóm của phép trị liệu ung thư. Chất chủ vận STING làm ví dụ bao gồm MK-1454 và ADU-S100.

Các kháng thể đồng kích thích

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, theo một số phương án, việc điều trị đối tượng là người mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm việc cho dùng chế phẩm bao gồm liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, chất trị liệu miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là kháng thể hoặc chất ức chế đồng kích thích. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc làm tiêu tan hoặc hoạt hóa kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng GITR, kháng thể kháng CD27 và kháng thể kháng CD40, và các biến thể của chúng.

Các phương pháp theo sáng chế này dự liệu việc cho dùng đơn lẻ cũng như cho dùng nhiều lần lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất, ví dụ, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được cho dùng ở các khoảng thời gian gián cách đều đặn, tùy thuộc vào bản chất, mức độ trầm trọng và mức độ của tình trạng của đối tượng. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng theo liều lượng đơn lẻ. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng theo nhiều liều lượng.

Bệnh chuyển hóa

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh chuyển hóa" được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa ở đối tượng. Các bệnh chuyển hóa làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), xơ gan, chứng

béo phì, bệnh tim, chứng xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, hoặc bệnh đái tháo đường thai kỳ), hội chứng chuyển hóa, chứng phenylketon niệu, bệnh tăng sinh võng mạc, hoặc bệnh Kearns-Sayre.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa (ví dụ, bệnh chuyển hóa được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, phương pháp điều trị này bao gồm việc làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng bao gồm huyết áp tăng cao, mức đường huyết tăng cao, tình trạng lên cân, chứng mệt mỏi, mờ mắt, đau bụng, chứng đầy hơi, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng vàng da, và các chứng bệnh tương tự. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh chuyển hóa.

Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được đề xuất làm chế phẩm dược bao gồm hợp chất được bộc lộ, ví dụ, có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) và tá dược dược dụng. Theo các phương án về phương pháp, hợp chất được bộc lộ, ví dụ, có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) được cho dùng đồng thời với chất thứ hai (ví dụ chất trị liệu). Theo các phương án khác về phương pháp, hợp chất được bộc lộ, ví dụ, có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) được cho dùng đồng thời với chất thứ hai (ví dụ chất trị liệu), mà được sử dụng với lượng hữu hiệu về mặt điều trị.

Liệu pháp kết hợp

Sáng chế đề xuất chế phẩm dược gồm có hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III), cũng như một chất thứ hai (ví dụ, chất trị liệu thứ hai). Theo một số phương án, chế phẩm dược này chứa một chất thứ hai (ví dụ, chất trị liệu thứ hai) theo lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Theo một số phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa (ví dụ, tiểu đường typ 2 hoặc chứng béo phì) hoặc bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTPN1.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với một hợp chất khác, với các chất có hoạt tính khác đã biết là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa (ví dụ, tiểu đường typ 2 hoặc chứng béo phì) hoặc bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTPN1, hoặc với các chất bổ trợ mà một mình có thể là không hữu hiệu, nhưng có thể góp phần vào độ hiệu nghiệm của chất có hoạt tính.

Theo một số phương án, phương thức cho dùng đồng thời bao gồm việc cho dùng một chất có hoạt tính trong vòng 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, hoặc 24 giờ sau một chất thứ hai có hoạt tính. Phương thức cho dùng đồng thời bao gồm việc cho dùng hai chất có hoạt tính một cách đồng thời, gần như một cách đồng thời (ví dụ, trong vòng khoảng 1, 5, 10, 15, 20, hoặc 30 phút sau khi dùng chất kia), hoặc một cách liên tiếp theo trật tự bất kỳ. Theo một số phương án, phương thức cho dùng đồng thời có thể được thực hiện bằng phương pháp tạo dạng chế phẩm đồng thời, tức là, điều chế một chế phẩm dược đơn lẻ bao gồm cả cả hai chất có hoạt tính. Theo các phương án khác, các chất có hoạt tính có thể được tạo dạng chế phẩm một cách tách biệt. Theo một phương án khác, chất có hoạt tính và/hoặc các chất bổ trợ có thể được liên kết hoặc được tiếp hợp vào với nhau. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị dùng cho bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa (ví dụ, tiểu đường typ 2 hoặc chứng béo phì) hoặc bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự điều trị bằng chất ức chế PTPN2 hoặc PTPN1. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống ung thư. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất hóa trị liệu. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh chuyển hóa. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống đái tháo đường. Theo một số phương án, Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống béo phì.

Chất chống ung thư

"Chất chống ung thư" được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ chế phẩm (ví dụ, hợp chất, thuốc, chất đối kháng, chất ức chế, chất điều biến) có các thuộc tính chống tân sinh hoặc có khả năng ức chế sự tăng trưởng hoặc sự tăng sinh của các tế bào. Theo một số phương án, chất chống ung thư là chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, chất chống ung thư là một tác nhân được nhận diện trong bản mô tả này có tính

hữu dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, chất chống ung thư là một tác nhân được phê duyệt bởi FDA hoặc cơ quan quản lý nhà nước tương tự của đất nước không phải Mỹ, dùng để điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về chất chống ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế MEK (ví dụ, MEK1, MEK2, hoặc MEK1 và MEK2) (ví dụ, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), các chất alkyl hóa (ví dụ, xyclophosphamit, ifosfamide, chlorambucil, busulfan, melphalan, mecloretamin, uramustine, thiotepa, nitrosoure, các mù tạt nitơ (ví dụ, mecloetamin, xyclophosphamit, chlorambucil, meiphalan), etylenimin và các metylmelamin (ví dụ, hexametylmelamin, thiotepa), các alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustine, lomusitne, semustine, streptozocin), các triazen (decarbazine), các chất chống sản phẩm chuyển hóa (ví dụ, 5-azathioprine, leucovorin, capecitabine, fludarabine, gemcitabine, pemetrexed, raltitrexed, chất đồng đẳng axit folic (ví dụ, metotrexat), hoặc các chất đồng đẳng pyrimidin (ví dụ, flouraxil, floxouridine, Cytarabine), các chất đồng đẳng purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin), v.v.), các alkaloit thực vật (ví dụ, vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine, podophyllotoxin, paclitaxel, docetaxel, v.v.), các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, amsacrine, etoposide (VP 16), etoposide phosphat, teniposide, v.v.), các kháng sinh chống khối u (ví dụ, doxorubicin, adriamyxin, daunorubicin, epirubicin, actinomyxin, bleomyxin, mitomyxin, mitoxantrone, plicamyxin, v.v.), các hợp chất trên cơ sở platin (ví dụ cisplatin, oxaloplatin, carboplatin), antraxendion (ví dụ, mitoxantrone), ure được thế (ví dụ, hydroxyure), dẫn xuất metyl hydrazin (ví dụ, procarbazine), chất áp chế vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, mitotane, aminoglutethimide), các epipodophyllotoxin (ví dụ, etoposide), các kháng sinh (ví dụ, daunorubicin, doxorubicin, bleomyxin), các enzym (ví dụ, L-asparaginaza), các chất ức chế của quá trình truyền tín hiệu protein kinaza do tác nhân gây nguyên phân hoạt hóa (ví dụ, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, hoặc LY294002, các chất ức chế Syk, các chất ức chế mTOR, các kháng thể (ví dụ, rituxan), gossyphol, genasense, polyphenol E, Clofusin, axit retinoic tất cả liên kết trans (all trans retinoic acid-ATRA), bryostatin, phối tử kích thích hiện tượng tự hủy tế bào liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAIL), 5-aza-2'-deoxyxytidin, axit retinoic tất cả liên kết trans, doxorubicin, vincristine, etoposide, gemcitabine, imatinib (Gleevec.RTM.),

geldanamyxin, 17-N-Alylamino-17-Demetoxygeldanamyxin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-l, 25 dihydroxyvitamin D3; 5-etynyluraxil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; chất đối kháng ALL-TK; altretamin; ambamustine; amidox; amifostine; axit aminolevulinic; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; andrographolide; các chất ức chế hiện tượng tạo mạch; chất đối kháng D; chất đối kháng G; antarelix; protein tạo hình thái chống tạo tế bào lưng- 1; chất kháng androgen, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt; chất kháng estrogen; chất kháng neoplaston; các oligonucleotit đối nghĩa; aphidicolin glyxinat; chất điều biến gen tự hủy tế bào; yếu tố điều hòa hiện tượng tự hủy tế bào; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosin; dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; các chất đối kháng BCR/ABL; benzochlorin; benzoylstaurosporine; các dẫn xuất beta lactam; beta-alethine; betaclamyxin B; axit betulinic; chất ức chế bFGF; bicalutamide; bisantrene; bisaziridinylspermin; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; các dẫn xuất camptothecin; IL-2 virut đậu chim kim tước; capecitabine; carboxamit-amin-triazol; carboxyamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; chất ức chế được tạo ra từ sụn; carzelesin; các chất ức chế casein kinaza (ICOS); castanospermin; cecropin B; cetrorelix; clorin; cloquinoxalin sulfonamit; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; các chất tương tự clomifene; clotrimazole; collismyxin A; collismyxin B; combretastatin A4; chất tương tự combretastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; dẫn xuất cryptophycin A; curacin A; xyclopentanthraquinon; xycloplatam; cypemyxin; cytarabine ocfosfate; yếu tố phân giải tế bào; cytostatin; dacliximab; decitabine; dehydrodidemnin B; deslorelin; dexametason; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; dietylnorspermin; dihydro-5-azacytidine; 9-dioxamyxin; diphenyl spiromustine; docosanol; dolasetron; doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmyxin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornitin; elemene; emitefur; epirubicin; epristeride; chất tương tự estramustine; chất chủ vận estrogen; chất đối kháng estrogen; etanidazole; etoposide phosphat; exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; flodaunorunicin hydroclorua; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolini texaphyrin; gali

nitrat; galocitabine; ganirelix; chất ức chế gelatinaza; gemcitabine; chất ức chế glutathion; hepsulfam; heregulin; hexametylen bisaxetamit; hypericin; axit ibandronic; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosine; ilomastat; imidazoacridon; imiquimod; peptit kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin-1; chất chủ vận interferon; interferon; interleukin; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triaxetat; lanreotide; leinamyxin; lenograstim; lentinan sulfat; leptolstatin; letrozole; yếu tố ức chế bệnh bạch cầu; interferon bạch cầu alpha; leuprolide+estrogen+progesteron; leuprorelin; levamisole; liarozole; chất tương tự polyamin tuyến tính; peptit disacarit ưa chất béo; các hợp chất platin ưa chất béo; lissoclinamit 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamin; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; luteti texaphyrin; lysofylline; các peptit phân giải; maitansine; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; chất ức chế matrilysin; các chất ức chế proteinaza kim loại cơ chất; menogaril; merbarone; meterelin; metioninaza; metoclopramide; chất ức chế MIF; mifepristone; miltefosine; mirimostim; ARN có dải kép sai bắt cặp; mitoguazone; mitolactol; các chất tương tự mitomyxin; mitonafide; độc tố nguyên phân yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-saporin; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; kháng thể đơn dòng, chất hướng sinh dục màng đệm của người; monophosphoryl lipit A+khung sườn thành tế bào vi khuẩn myobacterium; mopidamol; chất ức chế gen đa kháng thuốc; liệu pháp trên cơ sở chất áp chế đa khối u 1; chất chống ung thư mù tạt; mycaperoxit B; chất chiết thành tế bào vi khuẩn mycobacterium; myriaporone; N-axetyldinaline; các benzamit được thế N; nafarelin; nagrestip; naloxone+pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; axit neridronic; endopeptidaza trung tính; nilutamide; nisamyxin; chất điều biến nitơ monoxit; chất chống oxy hóa nitroxit; nitrullyn; 06-benzylguanin; octreotide; okicenone; oligonucleotit; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracin; tác nhân kích thích xytokin dùng qua đường miệng; ormaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomyxin; palauamin; palmitoylrhizoxin; axit pamidronic; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegasụcaza; peldesine; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pentrozole; perflubron; perfosfamide; rượu perillyl; phenazinomyxin; phenylaxetat; các chất ức chế phosphataza; picibanil; pilocarpin hydroclorua; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen; phức hợp platin; các hợp chất platin; phức hợp platin-

triamin; porfimer natri; porfiromyxin; prednisone; propyl bis-acridone; prostaglandin J2; các chất ức chế proteasom; chất điều biến miễn dịch trên cơ sở protein A; chất ức chế protein kinaza C; các chất ức chế protein kinaza C, vi tảo; các chất ức chế protein tyrosin phosphataza; các chất ức chế nucleosit purin phosphorylaza; purpurin; pyrazoloacridine; thể tiếp hợp polyoxyetylen hemoglobin được pyridoxylat hóa; chất đối kháng raf; raltitrexed; ramosetron; các chất ức chế ras farnesyl protein transferaza; các chất ức chế ras; chất ức chế ras-GAP; retelliptine được khử metyl; reni Re 186 etidronat; rhizoxin; các ribozym; RII retinamide; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone Bl; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; các chất bắt chước Sdi 1; semustine; chất ức chế được tạo ra từ tế bào lão hóa 1; oligonucleotit có nghĩa; các chất ức chế quá trình tải nạp tín hiệu; chất điều biến quá trình tải nạp tín hiệu; protein liên kết kháng nguyên chuỗi đơn; sizofuran; sobuzoxane; natri borocaptat; natri phenylaxetat; solverol; protein liên kết somatomedin; sonermin; axit sparfosic; spicamyxin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamin; chất ức chế tế bào gốc; các chất ức chế quá trình phân chia tế bào gốc; stipiamide; các chất ức chế stromelysin; sulfinosine; chất đối kháng peptit vận mạch ruột có hoạt tính cao; suradista; suramin; swainsonine; glycosaminoglycan tổng hợp; tallimustine; tamoxifen methiodua; tauromustine; tazarotene; tecogalan natri; tegafur; tellurapyrylium; các chất ức chế telomeraza; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetraclodecaoxit; tetrazomine; thaliblastine; thiocoraline; thrombopoietin; chất bắt chước thrombopoietin; thymalfasin; chất chủ vận thụ thể thymopoietin; thymotrinan; hormon kích thích tuyến giáp; thiếc etyl etiopurpurin; tirapazamin; titanocene biclorua; topsentin; toremifene; yếu tố tế bào gốc toàn năng; các chất ức chế quá trình dịch mã; tretinoin; triaxetyluridin; triciribine; trimetrexat; triptorelin; tropisetron; turosteride; các chất ức chế tyrosin kinaza; tyrphostin; các chất ức chế UBC; ubenimex; yếu tố ức chế sự tăng trưởng được tạo ra từ xoang niệu-sinh dục; chất đối kháng thụ thể urokinaza; vapreotide; variolin B; hệ thống vật truyền, liệu pháp gen hồng cầu; velaresol; veramin; verdin; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozol; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer, Adriamyxin, Dactinomyxin, Bleomyxin, Vinblastine, Cisplatin, acivicin; aclarubicin; acodazol hydroclorua; acronine; adozelesin; aldesleukin; altretamin; ambomyxin; ametantrone axetat; aminoglutethimide; amsacrine; anastrozol; anthramyxin; asparaginaza; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomyxin; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene hydroclorua; bisnafide

dimesylate; bizelesin; bleomyxin sulfat; brequinar natri; bropirimine; busulfan; cactinomyxin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin; carmustine; carubicin hydroclorua; carzelesin; cedefingol; chlorambucil; cirolmyxin; cladribine; crisnatol mesylate; xyclophosphamit; cytarabine; dacarbazine; daunorubicin hydroclorua; decitabine; dexormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesylate; diaziquone; doxorubicin; doxorubicin hydroclorua; droloxifene; droloxifene xitrat; dromostanolone propionat; duazomyxin; edatrexate; eflornitin hydroclorua; elsamitrucin; enloplatin; enpromate; epipropidine; epirubicin hydroclorua; erbulozol; esorubicin hydroclorua; estramustine; estramustine phosphat natri; etanidazol; etoposide; etoposide phosphat; etoprine; fadrozol hydroclorua; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine phosphat; flouraxil; flocitabine; fosquidone; fostriecin natri; gemcitabine; gemcitabine hydroclorua; hydroxyure; idarubicin hydroclorua; ifosfamide; iimofosine; interleukin II (bao gồm cả interleukin II tái tổ hợp, hay rlL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-nl; interferon alfa-n3; interferon beta-la; interferon gamma-lb; iproplatin; irinotecan hydroclorua; lanreotide axetat; letrozol; leuprolide axetat; liarozol hydroclorua; lometrexol natri; lomustine; losoxantrone hydroclorua; masoprocol; maytansine; mecloretamin hydroclorua; megestrol axetat; melengestrol axetat; melphalan; menogaril; mercaptopurin; metotrexat; metotrexat natri; metoprine; meturedepa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomyxin; mitosper; mitotane; mitoxantrone hydroclorua; axit mycophenolic; nocodazoie; nogalamyxin; ormaplatin; oxisuran; pegasụcaza; peliomyxin; pentamustine; peplomyxin sulfat; perfosfamide; pipobroman; piposulfan; piroxantrone hydroclorua; plicamyxin; plomestane; porfimer natri; porfiromyxin; prednimustine; procarbazine hydroclorua; puromyxin; puromyxin hydroclorua; pyrazofurin; riboprine; rogletimide; safingol; safingol hydroclorua; semustine; simtrazene; sparfosate natri; sparsomyxin; spirogermani hydroclorua; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomyxin; tecogalan natri; tegafur; teloxantrone hydroclorua; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolacton; thiamiprine; thioguanin; thiotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifene xitrat; trestolone axetat; triciribine phosphat; trimetrexat; trimetrexat glucuronat; triptorelin; tubulozol hydroclorua; mù tạt uraxil; uredepa; vapreotide; verteporfin; vinblastine sulfat; vincristine sulfat; vindesine; vindesine sulfat; vinepidine sulfat; vinglyxinat sulfat; vinleurosine sulfat; vinorelbine tartrat; vinrosidine sulfat; vinzolidin sulfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin;

zorubicin hydroclorua, các chất mà kìm hãm các tế bào ở các pha G2-M và/hoặc điều biến quá trình hình thành hoặc tính ổn định của các vi quản, (ví dụ, Taxol tức là paclitaxel), Taxotere, các hợp chất bao gồm khung sườn taxane, Erbulozol (tức là R-55104), Dolastatin 10 (tức là DLS-10 và NSC-376128), Mivobulin isethionat (tức là ở dạng CI-980), Vincristine, NSC-639829, Discodermolide (tức là ở dạng NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, tức là E-7010), các Altorhyrtin (ví dụ, Altorhyrtin A và Altorhyrtin C), các Spongistatin (ví dụ Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8, và Spongistatin 9), Cemadotin hydroclorua (tức là LU-103793 và SC-D-669356), các Epothilone (ví dụ, Epothilone A, Epothilone B, Epothilone C (tức là desoxyepothilone A hay dEpoA), Epothilone D (tức là KOS-862, dEpoB, và desoxyepothilone B), Epothilone E, Epothilone F, Epothilone B N-oxit, Epothilone A N-oxit, 16-aza-epothilone B, 21 -aminoepothilone B (tức là BMS-310705), 21-hydroxyepothilone D (tức là Desoxyepothilone F và dEpoF), 26-floepothilone, Auristatin PE (tức là NSC-654663), Soblidotin (tức là TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, tức là LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, tức là LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), Vincristine sulfat, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, tức là WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Viện Hàn Lâm Khoa học Hungary), BSF-223651 (BASF, tức là ILX-651 và LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM- 132 (Armad), AM- 138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (tức là LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, tức là AVE-8063A và CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, tức là AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, và RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (tức là NSC-106969), T-138067 (Tularik, tức là T-67, TL-138067 và TI- 138067), COBRA-1 (Viện Parker Hughes, tức là DDE-261 và WHI-261), H10 (Đại học Tiểu bang Kansas), H16 (Đại học Tiểu bang Kansas), Oncocidin A 1 (tức là BTO-956 và DIME), DDE- 313 (Viện Parker Hughes), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Viện Parker Hughes), SPA-1 (Viện Parker Hughes, tức là SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai, tức là MF-569), Narcosine (còn được gọi là NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai, tức là MF-191), TMPN (Đại học Tiểu bang Arizona), Vanadocene axetylaxetonat, T- 138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (tức là NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Trường Y

Khoa Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, tức là T-900607), RPR-115781 (Aventis), các Eleutherobin (như Desmethyleleutherobin, Desaetyleleutherobin, lsoeleutherobin A, và Z-Eleutherobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamide A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenylahistin (tức là NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, tức là D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (tức là SPA-110, muối trifloaxetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin phosphat natri, BPR-OY-007 (Viện Nghiên cứu Sức khỏe Quốc Gia), và SSR-25041 1 (Sanofi), các steroit (ví dụ, dexametason), finasteride, các chất ức chế aromataza, chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin hoặc leuprolide, các steroit vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, prednisone), các progestin (ví dụ, hydroxyprogesteron caproat, megestrol axetat, medroxyprogesteron axetat), các estrogen (ví dụ, dietylstilbestrol, ethinyl estradiol), chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen), các androgen (ví dụ, testosterone propionat, floxymesteron), chất kháng androgen (ví dụ, flutamide), các chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleukin-2, interferon-alpha, v.v.), các kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), các độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp calicheamixin-kháng thể đơn dòng kháng CD33, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố của pseudomonas, v.v.), liệu pháp phóng xạ miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp vào ^{U1}In, ^{90}Y, hoặc ^{131}I, v.v.), triptolide, homoharringtonine, dactinomyxin, doxorubicin, epirubicin, topotecan, itraconazol, vindesine, cerivastatin, vincristine, deoxyadenosin, sertraline, pitavastatin, irinotecan, clofazimine, 5-nonyloxytryptamin, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, các chất ức chế EGFR, chất trị liệu hoặc liệu pháp được hướng đích đến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) (ví dụ, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbitux™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetyl erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002,

WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, hoặc các chất tương tự.

"Hóa trị liệu" hoặc "chất hóa trị liệu" được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ chế phẩm hóa học hoặc hợp chất có các thuộc tính chống tân sinh hoặc có khả năng ức chế sự tăng trưởng hoặc sự tăng sinh của các tế bào.
Ngoài ra, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng đồng thời với các chất trị liệu miễn dịch thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleukin-2, interferon-alpha, v.v.), các kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), các độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp calicheamixin-kháng thể đơn dòng kháng CD33, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố của pseudomonas, v.v.), và liệu pháp phóng xạ miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp vào ^{m}In, ^{90}Y, hoặc ^{131}I, v.v.).

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng đồng thời với các chất trị liệu phóng xạ thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đồng vị phóng xạ như ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{m}Ag, ^{m}In, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At, và ^{212}Bi, tùy ý được tiếp hợp vào các kháng thể được dẫn dắt hướng đến kháng nguyên khối u.

CÁC VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Các ví dụ dưới đây được đưa ra nhằm làm cho sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ tổng hợp và sinh học được mô tả trong đơn này được cung cấp để minh họa các hợp chất, chế phẩm dược và phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này và không được hiểu theo bất kỳ cách nào làm giới hạn phạm vi của chúng.

Các quy trình tổng hợp

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể dễ dàng được điều chế từ các vật liệu ban đầu có sẵn bằng cách sử dụng các thay đổi đến các quy trình tổng hợp cụ thể được nêu dưới đây được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Cần phải hiểu

rằng các điều kiện quy trình điển hình hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy theo các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thường quy. Sơ đồ tổng quát liên quan đến các phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ của sáng chế cũng được mô tả thêm trong phần có tiêu đề là Các phương pháp điều chế các hợp chất.

Ngoài ra, như sẽ rõ ràng đối với những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này, các nhóm bảo vệ thông thường có thể cần thiết để ngăn các nhóm chức nhất định tham gia vào các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm chức cụ thể cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ được biết rõ đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ, và các phương pháp đưa vào và loại bỏ chúng được mô tả trong Greene và các đồng tác giả., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần thứ 2, Wiley, New York, 1991, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này.

Từ viết tắt

AcOH hoặc HOAc viết tắt cho axit axetic; APCI viết tắt cho phương pháp ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển; 9-BBN viết tắt cho 9-borabixyclo[3.3.1]nonan; BrettPhos viết tắt cho 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl; chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 viết tắt cho [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat; chất tiền xúc tác *t*-BuBrettPhos Pd G3 viết tắt cho 2-(di-*tert*-butylphosphino)-2′,4′,6′-triisopropyl-3,6-dimetoxy-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat; DCM viết tắt cho diclometan; DMF viết tắt cho *N,N*-dimetylformamit; DMSO viết tắt cho dimetyl sulfoxit; ESI cho ion hóa phun điện tử; HPLC viết tắt cho sắc ký lỏng hiệu năng cao; i.d. viết tắt cho đường kính trong; MS cho khối phổ; NMR cho cộng hưởng từ hạt nhân; ppm viết tắt cho phần triệu; psi cho pao trên insơ vuông; PTFE viết tắt cho polytetrafloetylen; RockPhos viết tắt cho 2-di(*tert*-butyl)phosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-3-metoxy-6-metylbiphenyl; chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3 viết tắt cho [(2-di-*tert*-

butylphosphino-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]paladi(II) metansulfonat; SFC viết tắt cho sắc ký lỏng siêu tới hạn; TCDI viết tắt cho 1,1'-thiocarbonyldiimidazol; THF viết tắt cho tetrahydrofuran; TLC cho sắc ký lớp mỏng; v/v viết tắt cho thể tích/thể tích; w/v viết tắt cho khối lượng/thể tích; và w/wviết tắt cho khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 1: 5-[1-floro-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl -1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 100)

Ví dụ 1A: benzyl 3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-carboxylat

Khuấy nhanh hỗn hợp gồm axit 7-bromo-3-hydroxy-2-naphtoic (100 g, 374 mmol) và xesi cacbonat (366 g, 1123 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (749 mL) trong 5 phút ở 23 °C. Sau đó, thêm benzyl bromua (89,0 mL, 749 mmol) vào, và nhiệt độ bên trong phản ứng tăng đến 49 °C. Sau 90 phút, đổ hỗn hợp màu vàng nhạt vào H_2O (1,5 L), và gom kết tủa màu trắng thu được bằng cách lọc. Rửa kết tủa đã gom lần lượt bằng H_2O (3 × 1 L) và *tert*-butyl metyl ete/các heptan (1:2, 2 × 300 mL) và sau đó làm khô trong chân không (15 mbar) ở 45 °C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (160,3 g, 358 mmol, hiệu suất 96%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (APCI$^+$) *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1B: axit 3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-carboxylic

Thêm lithi hydroxit monohydrat (28,2 g, 671 mmol) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1A (150,1 g, 336 mmol), nước (746 mL), và metanol (1,49 L). Khuấy huyền phù đặc thông qua cách khuấy cơ học trên đỉnh và gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong bằng 70 °C. Sau 3 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá và thêm HCl 6M (168 mL) vào trong 5 phút, tạo ra chất rắn màu trắng nhờ kết tủa. Gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng H_2O (2 × 1 L), nghiền nhỏ với *tert*-butyl metyl ete (2 × 300 mL), và làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không ở 65 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (101,5 g, 284 mmol, hiệu suất 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (APCI$^+$) *m/z* 358 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1C: 3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-amin

Thêm trietylamin (41,8 mL, 300 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1B (101 g, 283 mmol) trong toluen (794 mL) và *tert*-butanol (794 mL). Gia nhiệt dung dịch mờ màu vàng nhạt đến nhiệt độ bên trong bằng 80 °C trong khí nitơ, và thêm từng giọt diphenyl phosphorazidat (64,4 mL, 300 mmol) vào trong 90 phút với toàn bộ phản ứng đằng sau màn chắn chống nổ. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha

loãng bằng H_2O (1,5 L), và chiết bằng etyl axetat (2 × 400 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 150 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được mang đi thủy phân mà không cần tinh chế thêm.

Thêm dietylentriamin (253 mL, 2,34 mol) vào chất trung gian thô. Gia nhiệt huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ bên trong bằng 130 °C trong khí nitơ, vào lúc đó dung dịch màu cam sẫm đồng nhất tạo thành. Sau 13 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá, và thêm từ từ H_2O (800 mL) vào trong 3 phút, dẫn đến kết tủa chất rắn màu vàng và sự tỏa nhiệt đồng thời đến nhiệt độ bên trong bằng 53 °C. Khi làm mát huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ trong phòng, hòa tan chất rắn thô trong CH_2Cl_2 (1,5 L), và phân tách các lớp. Chiết lại lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 × 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu cam. Kết hợp chất rắn này với isopropanol (250 mL) tạo ra huyền phù đặc, sau đó lọc huyền phù đặc này. Kết hợp lần nữa chất rắn thu được với isopropanol (2 × 100 mL), và tách các chất rắn bằng cách lọc. Làm khô chất rắn này trong chân không (13 mbar) ở 35 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (68,48 g, 209 mmol, hiệu suất 74% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (APCI$^+$) *m/z* 329 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1D: metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromonaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm metyl 2-bromoaxetat (29,3 mL, 310 mmol) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1C (67,8 g, 207 mmol) và kali cacbonat (57,1 g, 413 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (354 mL) và H_2O (1,861 mL, 103 mmol). Khuấy mạnh huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong bằng 60 °C. Sau 4 giờ, làm mát huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng và phân tách vào giữa H_2O (400 mL) và etyl axetat (400 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 100 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 60 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được chất rắn màu be nhạt. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (100 mL), và phân tách chất rắn màu be thu được bằng cách lọc, rửa bằng các heptan khác (2 × 30 mL) và làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không (15 mbar) ở 35 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (68,52 g, 171 mmol, hiệu suất 83%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (APCI$^+$) *m/z* 401 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1E: metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm dung dịch chứa 1-clorometyl-4-floro-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat) (15,93 g, 45,0 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1D (15 g, 37,5 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (300 mL) ở 2 °C trong 5 phút. Khuấy dung dịch thu được trong 15 phút, và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,33M (300 mL, tỏa nhiệt). Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (150 mL) và amoni clorua bão hòa trong nước (75 mL) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 75 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 75 mL) và nước muối (75 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu cam. Thêm etyl axetat (30 mL) vào chất rắn thô, và nghiền bằng sóng âm hỗn hợp này trong 30 giây. Sau đó thêm từ từ các heptan (150 mL) vào qua phễu bổ sung trong 15 phút. Gom chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat 33% thể tích/thể tích trong các heptan (3 × 60 mL). Loại bỏ chất rắn, và cô dịch lọc trong chân không thu được chất rắn màu vàng/cam, mà được nghiền nhỏ với etanol khan (45 mL) gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong bằng 55 °C và khuấy trong 30 phút, sau đó để nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Gom chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng etanol khan (30 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50 °C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,1 g, 24,25 mmol, hiệu suất 64,7%) ở dạng chất rắn màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,64 (td, J = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 6,8, 4,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 418, 420 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1F: metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từ từ *tert*-butanol (2,5 mL, 26,0 mmol) vào dung dịch chứa clorosulfonyl isoxyanat (2,26 mL, 26,0 mmol) trong diclorometan (43,5 mL) ở 0 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 10 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0 °C, thêm từ từ dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 1E (7,25 g, 17,34 mmol) và trietylamin (4,83 mL, 34,7 mmol) trong diclorometan (29,0 mL) vào qua phễu bổ sung sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 10 °C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, rửa phễu bổ sung bằng diclorometan (12,5 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút ở 0 °C và sau đó làm nóng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (73 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 36 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bisulfat 1M

(2 × 73 mL). Chiết lại nước rửa chứa nước bằng diclorometan (DCM) (36 mL), và làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được bọt màu cam, được sử dụng mà không cần tinh chế. MS (APCI$^+$) *m/z* 541, 543 [M-*tert*-butyl+H]$^+$. Thêm axit trifloroaxetic (20 mL, 260 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian thô trong diclorometan (41 mL), và khuấy dung dịch sẫm màu thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ natri bicacbonat bão hòa trong nước (230 mL) qua phễu bổ sung. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 50 mL). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại thu được bọt màu cam, mà được tạo huyền phù trong diclorometan (20 mL), và khuấy trong 5 phút thu được huyền phù đặc, mà được pha loãng bằng cách bổ sung từng giọt các heptan (40 mL) qua phễu bổ sung. Gom chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc, rửa bằng diclorometan 25% thể tích/thể tích trong các heptan (2 × 20 mL) và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50 °C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g, 15,05 mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,47 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497, 499 [M+H]$^+$.

Ví dụ 1G: 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-floronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (16,65 mL, 72,8 mmol) (25 % trọng lượng trong metanol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1F (24,14 g, 48,5 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (241 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua ống thông, và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (240 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (120 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 120 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (120 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đến tổng thể tích 40mL thu được dung dịch màu đỏ sẫm, mà được pha loãng bằng diclorometan (75 mL) và cô đến tổng thể tích bằng 40mL. Pha loãng huyền phù màu vàng thu được bằng diclorometan (72 mL), và sau đó pha loãng từ từ bằng các heptan (72 mL). Nghiền bằng sóng âm huyền phù này trong 30 giây và khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Gom chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng diclorometan 25% thể tích/thể tích trong các heptan (72 mL) và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50 °C

đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,4 g, 35,2 mmol, hiệu suất 72,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,47 – 7,29 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 463, 465 [M-H]$^-$.

Ví dụ 1H: 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Trong bình đáy tròn dung tích 500 mL kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1G (9 g, 19,34 mmol), [(2-di-tert-butylphosphino-3-metoxy-6-methl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]palladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3, 0,324 g, 0,387 mmol), và xesi cacbonat (18,9 g, 58,0 mmol). Đặt các chất rắn này trong chân không và khuấy trong 5 phút, sau đó điền đầy bình này bằng khí nitơ và thêm hỗn hợp được điều chế trước chứa *N,N*-dimetylformamit (90 mL) và H_2O (1,045 mL, 58,0 mmol) vào. Khử khí huyền phù thu được bằng năm chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong bằng 80 °C. Sau 3 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ axit clohydric 1M (100 mL) vào, và pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (4 × 50 mL). Chiết lại các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M (50 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được dầu nhớt, sẫm màu. Hòa tan dầu thô trong axetonitril (9 mL), sau đó thêm *tert*-butyl metyl ete (180 mL) vào qua phễu bổ sung trong 5 phút kết hợp với khuấy mạnh. Loại bỏ chất rắn màu đen thu được bằng cách lọc và rửa bằng *tert*-butyl metyl ete 50% thể tích/thể tích trong etyl axetat (2 × 45 mL). Loại bỏ chất rắn, và cô dịch lọc trong chân không. Pha loãng dầu sẫm màu thu được bằng metanol (9 mL), và sau đó thêm dung dịch chứa amoniac trong metanol (2,76 mL, 7 M, 19,34 mmol) vào. Pha loãng dung dịch thu được bằng cách bổ sung từ từ etyl axetat 50% thể tích/thể tích trong các heptan (135 mL) qua phễu bổ sung. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, sau đó rửa bằng dịch lọc lạnh, tiếp theo là etyl axetat 50% thể tích/thể tích trong các heptan (45 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 50 °C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (6,33 g, 15,10 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,23 (s, 1H),

7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,08 (s, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 401 $[M–H]^-$.

Ví dụ 1I: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-(3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp gồm Ví dụ 1H (300 mg, 0,746 mmol) xesi cacbonat (486 mg, 1,491 mmol) và 1-bromo-3-metylbutan (169 mg, 1,18 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Thêm huyền phù thu được vào hỗn hợp phản ứng, Na_2CO_3 2 N (0,7 mL) và etyl axetat (10 mL). Gom chất rắn thu được bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (260 mg, hiệu suất 74%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,83 (dp, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,68 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS ($APCI^-$) *m/z* 471,4 $[M–H]^-$.

Ví dụ 1J: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Pd 10%/C (144 mg, 1,353 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 1I (140 mg, 0,296 mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (1,5 mL) trong thiết bị phản ứng Parr® Barnstead Hastelloy C dung tích 20 mL, và khuấy hỗn hợp này ở 35 °C trong môi trường khí hydro áp suất 140 psi trong 40 giờ. Bổ sung thêm Pd 10%/C (140 mg, 1,316 mmol) đồng thời tiếp tục hydro hóa ở 35 °C trong môi trường khí hydro áp suất 140 psi trong 90 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô và tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-0,5 phút A 5%, 0,5–8,5 phút gradien tuyến tính 05–100% A, 8,7–10,7 phút 100% A, 10,7–11 phút gradien tuyến tính 100–05% A) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết. Tinh chế tiếp hợp chất nêu ở đề mục lại bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5–20,5 phút gradien tuyến tính 05–100% A, 20,7–22,7 phút 100% A, 22,7–23 phút gradien tuyến tính 100–05% A) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,031 mmol, hiệu suất 10,5%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,00 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 16,4, 4,9 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,79

- 1,70 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,38 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 0,86 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 385,3 [M–H]$^-$.

Ví dụ 2: 5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 101)

Ví dụ 2A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flonaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm từ Ví dụ 1G (0,500 g, 1,075 mmol), xesi cacbonat (1,050 g, 3,22 mmol), và [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,029 g, 0,032 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,032 mmol) và đặt trong chân không trong 5 phút. Sau đó điền đầy bình này bằng khí nitơ, và thêm rượu *tert*-amyl (10 mL), tiếp theo là 2-xyclopropyletylamin (0,203 mL, 2,15 mmol) vào. Đặt hỗn hợp này trong chân không tiếp theo là điền đầy bình lại bằng khí nitơ 5 chu kỳ, khuấy trong 10 phút (trở thành huyền phù), và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 24 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (8 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 5 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M. Sau đó làm khô phân đoạn hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan dầu thô trong axetonitril và cô (2 × 5 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 468 [M-H]$^-$.

Ví dụ 2B: 5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (12,9 mL, 12,89 mmol, 1 M trong diclometan) từ từ vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 2A (2,15 mmol) và pentametylbenzen (0,637 g, 4,30 mmol) trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ bên trong là -78 °C dọc theo thành bình cầu sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -65 °C. Sau 5 phút, loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm dung dịch này. Khi đạt tới nhiệt độ bên trong là 0 °C, làm lạnh lại phản ứng đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (5 mL), tiếp theo là etanol (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không thu được chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (3 × 10 mL), các heptan/etyl axetat với tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL), và

axetonitril (2 × 3 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn (0,654 g, 1,73 mmol, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,14 (td, J = 7,0, 4,2 Hz, 2H), 1,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,84 (tdd, J = 10,2, 7,5, 3,8 Hz, 1H), 0,50 – 0,37 (m, 2H), 0,14 – 0,06 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 378 [M-H]$^-$.

Ví dụ 2C: 2: 5-{7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,443 g, 0,416 mmol) ở dạng chất rắn vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 2B (0,654 g, 1,725 mmol) trong hỗn hợp gồm axit axetic (6 mL) và metanol (3 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (2 tuần). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Sau đó cô dịch lọc trong chân không để tạo ra chất rắn màu nâu mà được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, gradien của CH_3OH 5 – 60% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit) quan sát ở bước sóng 210 nm, thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,114 g, 0,297 mmol, hiệu suất 14%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,94 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 3H), 2,81 (dt, J = 17,3, 4,7 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 17,1, 11,1, 5,3 Hz, 1H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,17 (dt, J = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 1,68 (qd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,76 (ddd, J = 12,5, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 0,50 – 0,41 (m, 2H), 0,13 (q, J = 4,9 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 382 [M-H]$^-$.

Ví dụ 3: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 102)

Ví dụ 3A: 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm từ Ví dụ 1G (0,500 g, 1,075 mmol), xesi cacbonat (1,050 g, 3,22 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,029 g, 0,032 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,032 mmol) và đặt trong

chân không trong 5 phút. Điền đầy bình này bằng khí nitơ, sau đó thêm rượu *tert*-amyl (10 mL), tiếp theo là isoamylamin (0,25 mL, 2,149 mmol) vào. Khử khí cho hỗn hợp phản ứng với 5 chu kỳ dưới chân không và điền đầy lại bằng nitơ, khuấy trong 10 phút, và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 24 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (8 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong axetonitril và cô (2 × 5 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 470 [M-H]$^-$.

Ví dụ 3B: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dọc theo thành bình cầu dung dịch chứa bo triclorua (12,9 mL, 12,9 mmol, 1 M trong diclometan) vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 3A (2,149 mmol theoretical) và pentametylbenzen (0,637 g, 4,30 mmol) trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ bên trong là -78 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -65 °C. Sau 5 phút, loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm dung dịch này. Khi đạt tới nhiệt độ bên trong là 0 °C, làm lạnh lại phản ứng đến -78 °C, và sau đó dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (5 mL), tiếp theo là etanol (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (3 × 10 mL), sau đó các heptan/etyl axetat với tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL) và axetonitril (2 × 3 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,475 g, 1,25 mmol, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9,86 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,16 – 3,07 (m, 2H), 172 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 380 [M-H]$^-$

.

Ví dụ 3C: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,458 g, 0,430 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 3B (0,4572 g, 1,199 mmol) trong axit axetic (5 mL), sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy dưới áp suất 120 psi của khí hydro ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (2 tuần). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Sau đó cô dịch lọc trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo, cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc

độ dòng 40 mL/phút, gradien của metanol 5 – 60% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit) quan sát ở bước sóng 210 nm, thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,143 g, 0,371 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,39 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1 H), 3,09 (dd, J = 16,0, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (td, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 2,81 (dt, J = 17,2, 4,7 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 17,0, 11,0, 5,3 Hz, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,68 (ddt, J = 17,2, 13,1, 6,0 Hz, 2H), 1,50 (dt, J = 9,7, 6,8 Hz, 2H), 0,92 (d, J – 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 384 [M-H]$^-$.

Ví dụ 4: 5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 103)

Ví dụ 4A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flonaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, kết hợp sản phẩm từ Ví dụ 1G (0,50 g, 1,08 mmol), xesi cacbonat (1,05 g, 3,22 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3, 0,029 g, 0,032 mmol), và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,017 g, 0,032 mmol) và đặt trong chân không trong 5 phút. Sau đó điền đầy bình này bằng khí nitơ và thêm rượu *tert*-amyl (10 mL), tiếp theo là xyclopropylmetylamin (0,19 mL, 2,15 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này với 5 chu kỳ dưới chân không và điền đầy lại bằng nitơ, Khuấy trong 10 phút, và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 7 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (8 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 chứa nước muối và axit clohydric 1M, sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong axetonitril và cô (2 × 5 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^-$) *m/z* 454 [M-H]$^-$.

Ví dụ 4B: 5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua (6,45 mL, 6,45 mmol, 1 M trong diclometan) dọc theo thành bình cầu vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 4A (1,075 mmol) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ bên trong là -78 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -

65 °C. Sau 5 phút, loại bỏ bể làm lạnh và làm ấm dung dịch này. Khi đạt tới nhiệt độ bên trong là 0 °C, làm lạnh lại phản ứng đến -78 °C, và sau đó dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (5 mL), tiếp theo là etanol (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 5 mL), sau đó các heptan/etyl axetat với tỷ lệ 1:1 (2 × 3 mL) và axetonitril (2 × 3 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,129 g, 0,353 mmol, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10,06 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 0,57 – 0,47 (m, 2H), 0,31 – 0,25 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 364 [M-H]$^-$.

Ví dụ 4C: 5-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,122 g, 0,115 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 4B (0,068 g, 0,187 mmol) trong axit axetic (2 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy dưới áp suất 120 psi của khí hydro ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (2 tuần). Sục bình phản ứng bằng nitơ, lọc hỗn hợp phản ứng thô, và rửa chất rắn này bằng metanol. Sau đó cô dịch lọc trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo, cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, gradien của metanol là 5 – 30% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit) quan sát ở bước sóng 205 nm, thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0046 g, 0,012 mmol, hiệu suất 6%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,07 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,92 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,07–3,00 (m, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,80 (m, 1H), 1,67 – 1,61 (m, 1H), 1,56 – 1,49 (m 1H), 0,87 – 0,80 (m, 1H), 0,49 – 0,44 (m, 2H), 0,23 – 0,18 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 368 [M-H]$^-$.

Ví dụ 5: 5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 104)

Ví dụ 5A: benzyl 3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-carboxylat

Khuấy nhanh hỗn hợp gồm axit 3-hydroxy-7-metoxy-2-naphtoic (75 g, 344 mmol) và xesi cacbonat (336 g, 1031 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (687 mL) trong 5 phút ở 23 °C. Sau đó, thêm benzyl bromua (84 mL, 705 mmol) vào. Sau 90 phút, đổ hỗn hợp này vào

H_2O (1 L) và chiết bằng etyl axetat (4 × 300 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được chất rắn màu nâu. Gom chất rắn thô bằng cách lọc, tạo huyền phù đặc với *tert*-butyl metyl ete/các heptan (1:2, 3 × 100 mL), sau đó làm khô trong chân không (12 mbar) ở 40 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (122,5 g, 307 mmol, hiệu suất 89%) ở dạng chất rắn màu be. MS ($APCI^+$) *m/z* 399 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5B: axit 3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-carboxylic

Thêm natri hydroxit 6M trong nước (154 mL, 922 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 5A (122,5 g, 307 mmol) trong metanol (780 mL). Khuấy huyền phù đặc không đồng nhất, màu nâu bằng máy khuấy cơ khí trên đỉnh và gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong bằng 68 °C. Sau 15 phút, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá, và thêm HCl 6M (250 mL) vào trong 5 phút. Gom chất rắn màu trắng nhờ bằng cách lọc, rửa bằng H_2O (3 × 500 mL), và làm khô đến trọng lượng không đổi trong chân không ở 65 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (84,1 g, 273 mmol, hiệu suất 89%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS ($APCI^+$) *m/z* 309 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5C: 3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-amin

Thêm trietylamin (40,3 mL, 289 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 5B (84,1 g, 273 mmol), trong toluen (766 mL) và *tert*-butanol (766 mL). Gia nhiệt dung dịch đồng nhất màu đen đến nhiệt độ bên trong bằng 80 °C trong khí nitơ, và thêm từng giọt diphenyl phosphorazidat (62,2 mL, 289 mmol) vào trong 90 phút với toàn bộ phản ứng đằng sau màn chắn chống nổ. Sau 5 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng H_2O (1,5 L), và chiết bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được 180,1 g chất rắn màu nâu sẫm. Chất rắn này được mang đi thủy phân mà không cần tinh chế thêm.

Thêm dietylentriamin (475 mL, 4,40 mol) vào chất trung gian thô. Gia nhiệt huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ bên trong bằng 130 °C trong khí nitơ, vào lúc đó dung dịch màu cam sẫm đồng nhất tạo thành. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá, và thêm từ từ H_2O (1,5 L) vào trong 3 phút, dẫn đến kết tủa chất rắn màu vàng và sự tỏa nhiệt đồng thời đến nhiệt độ bên trong bằng 62 °C. Khi làm mát huyền phù không đồng nhất đến nhiệt độ trong phòng, hòa tan chất rắn thô trong CH_2Cl_2 (1,5 L), và phân tách các lớp. Chiết lại lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 × 150 mL), và rửa các lớp

hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được 78,8 g chất rắn màu cam. Tạo huyền phù đặc chất rắn này với isopropanol (50 mL), gom bằng cách lọc, tạo huyền phù đặc lại với isopropanol (1 × 50 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 35 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (60,12 g, 215 mmol, hiệu suất 79% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu vàng. MS ($APCI^+$) *m/z* 280 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5D: metyl {[3-(benzyloxy)-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm metyl 2-bromoaxetat (30,1 mL, 318 mmol) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 5C (59,2 g, 212 mmol) và kali cacbonat (58,6 g, 424 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (363 mL) và H_2O (1,91 mL, 106 mmol). Khuấy mạnh huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong bằng 60 °C. Sau 70 phút, làm mát huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng H_2O (600 mL) và etyl axetat (500 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 300 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua bão hòa trong nước (3 × 60 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đến thu được 104,3 g chất rắn màu be nhạt. Nghiền nhỏ chất rắn này với các heptan (200 mL). Gom chất rắn màu be thu được bằng cách lọc, rửa bằng các heptan khác (2 × 30 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 35 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (72,27 g, 206 mmol, hiệu suất 97%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS ($APCI^+$) *m/z* 352 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5E: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm tetrahydrofuran (THF) (854 mL) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 5D (30,0 g, 85 mmol) và *N*-florobenzensulfonimit (26,9 g, 85 mmol), và khuấy dung dịch đồng nhất màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, dập tắt chất oxy hóa dư bằng cách bổ sung dung dịch chứa natri thiosulfat pentahydrat (10,59 g, 42,7 mmol) trong nước (150 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm etyl axetat (600 mL) vào, tách lớp nước, và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch chứa natri cacbonat (18,10 g, 171 mmol) trong nước (30 mL), tiếp theo là nước:nước muối (1:1, 1 × 20 mL). Làm khô phân đoạn hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được chất rắn màu vàng/cam sáng. Nghiền nhỏ các chất rắn này với *tert*-butyl metyl ete (300 mL), gom bằng cách lọc, và rửa bánh lọc (*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit) bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 100 mL). Cô dịch lọc thu được 34,6 g dầu màu đỏ sẫm mà tinh chế bằng sắc ký nhanh (750 g SiO_2, các heptan đến etyl axetat 20%/các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục

(16,07 g, 43,5 mmol, hiệu suất 51%) ở dạng chất rắn màu vàng. MS ($APCI^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5F: metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từ từ *tert*-butanol (5,65 mL, 59,1 mmol) vào dung dịch chứa clorosulfonyl isoxyanat (5,13 mL, 59,1 mmol) trong diclorometan (83 mL) ở 0 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn nhỏ hơn 10 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0 °C, dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 5E (14,55 g, 39,4 mmol) và thêm từ từ trietylamin (10,98 mL, 79 mmol) trong diclorometan (68,9 mL) vào qua phễu bổ sung sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 10 °C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, rửa phễu bổ sung bằng diclorometan (23 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút ở 0 °C, và sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (1 × 30 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được dầu màu cam. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat (200 mL) và rửa bằng nước:nước muối (1:1, 2 × 50 mL) để loại bỏ trietylamin hydroclorua dư. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl]amino}axetat được sử dụng mà không cần tinh chế.

Thêm axit trifloroaxetic (45,5 mL, 591 mmol) vào dung dịch chứa metyl {[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl][(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl]amino}axetat trong diclorometan (98 mL), và khuấy dung dịch sẫm màu thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ natri bicacbonat bão hòa trong nước (691 mL) qua phễu bổ sung. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 50 mL). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại thu được dầu màu đỏ sẫm; khi bổ sung *tert*-butyl metyl ete (60 mL), chất rắn màu vàng kết tủa mà được gom bằng cách lọc, rửa bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 30 mL) và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 35 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,23 g, 29,5 mmol, hiệu suất 75% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI^+) *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5G: 5-(1-floro-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali tert-butoxit rắn (3,31 g, 29,5 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 5F (13,23 g, 29,5 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (355 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, dập tắt phản ứng bằng axit

clohydric 1M (90 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (400 mL). Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 120 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 50 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Làm mát hỗn hợp gồm chất trung gian thô, 5-[3-(benzyloxy)-1-floro-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (12,28 g, 29,5 mmol) và pentametylbenzen (13,11 g, 88 mmol) trong diclorometan (147 mL) đến nhiệt độ bên trong bằng –76 °C trong môi trường khí nitơ khan. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (59,0 mL, 59,0 mmol) trong CH_2Cl_2 vào trong 15 phút, để không làm tăng nhiệt độ bên trong quá –72 °C. Trong quá trình bổ sung, hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu nâu sẫm và trở nên đồng nhất. Quan sát thấy chuyển hóa không hoàn toàn, và bổ sung thêm bo triclorua (2 × 5,90 mL, 2 × 5,90 mmol) vào, dẫn đến chuyển hóa hoàn toàn. Dập tắt phản ứng ở –75 °C bằng CH_2Cl_2/metanol (10:1, 140 mL) thông qua bộ chuyển tiếp bằng ống thông trong khí nitơ trong 15 phút, sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu nâu/vàng nâu, mà được gom bằng cách lọc, và tạo huyền phù đặc với các heptan (5 × 40 mL) và CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). Tạo huyền phù chất rắn thô trong isopropanol (75 mL), làm ấm cho đến khi hòa tan vật liệu này, sau đó làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng các heptan (2 × 30 mL), và làm khô trong chân không (15 mbar) ở 60 °C thu được 5,11 g chất rắn màu trắng. Cô nước cái, và lặp lại quá trình này thu được thêm 1,96 g chất rắn màu trắng. Kết hợp các mẻ thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,07 g, 21,67 mmol, hiệu suất 73,5% qua hai bước). ^{1}H NMR (metanol-d_4) δ ppm 7,60 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6, 1H), 7,16 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1 H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (s, 3 H); MS (ESI$^-$) *m/z* 325 $[M–H]^-$.

Ví dụ 5H: 5-{3-[(benzyloxy)metoxy]-1-flo-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-2-[(benzyloxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa chất trung gian của Ví dụ 5G (785 mg, 1,89 mmol) trong axit axetic (10 mL) vào Pd 10%/C, khan (800 mg). Khuấy hỗn hợp này trong 46 giờ ở áp suất hydro là 200 psi và 25 °C. Sau khi lọc, cô dịch lọc đến thể tích nhỏ nhất. Thêm (5 mL) toluen vào, cô hỗn hợp này đến thể tích nhỏ nhất, và lặp lại bước này lần thứ hai để loại bỏ axit axetic dư. Làm khô chất rắn thu được trong tủ sấy chân không ở 50 °C, thu được 5-(1-flo-

3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô chứa lượng đáng kể sản phẩm phụ des-OCH_3. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI^-) *m/z* 329 $[M-H]^-$.

Khuấy dung dịch chứa 5-(1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thô từ bước trước và diclometan (6,2 mL) ở nhiệt độ môi trường và thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,988 mL, 5,66 mmol) vào. Thêm từng giọt benzyl clometyl ete (0,655 mL, 4,71 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (20 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL) và nước muối (2 mL), làm khô (Na_2SO_4), và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, các heptan đến *tert*-butyl metyl ete 50%/các heptan, gradien rửa giải) thu được hợp chất nêu ở đề mục (318 mg, 0,557 mmol, hiệu suất 30% cho hai bước). ^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,38 – 7,21 (m, 10H), 6,88 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,69 (dtd, J = 7,5, 5,0, 2,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,71 (dt, J = 17,3, 6,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 16,8, 5,8 Hz, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H); MS ($APCI^+$) *m/z* 588 $[M+H_2O]^+$.

Ví dụ 5I: 5-{(7R)-3-[(benzyloxy)metoxy]-1-flo-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-2-[(benzyloxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Tinh chế vật liệu raxemic từ Ví dụ 5H thông qua SFC điều chế, thực hiện trên hệ Waters SFC 80Q chạy dưới sự điều khiển của phần mềm ChromScope™. Hệ SFC điều chế được trang bị với bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol ở tốc độ dòng bằng 80 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường, và bộ điều áp ngược được thiết lập để giữ áp suất ở 120 bar. Nạp mẫu vào dòng bơm điều chỉnh với các lượng bơm 1 mL (50 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 30%:CO_2. Gom phân đoạn được kích hoạt ngưỡng. Thiết bị này được lắp cột Diacel CHIRALPAK® 30 cm với các kích thước đường kính trong 30 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Kết hợp các phân đoạn rửa giải sớm chứa sản phẩm mong muốn và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục (97 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 31%). Các phân đoạn rửa giải muộn chứa chất đồng phân đối ảnh đối lập được cô và sử dụng trong Ví dụ 10. Các dữ liệu mô tả đặc tính giống với sản phẩm của Ví dụ 5H và hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tùy ý.

Ví dụ 5J: 5-[(7R)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 5I (94 mg, 0,17 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) vào $Pd(OH)_2$ 20%/C, ướt (190 mg), và khuấy hỗn hợp này ở môi trường áp suất hydro 60 psi và 25 °C trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 225 mm). Gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1,0 phút 5% A, 1,0-8,5 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,5-11,5 phút 100% A, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính 95-5% A). Mẫu được bơm vào 1,5 mL dimetyl sulfoxit:metanol (1:1). Hệ tinh chế tùy chỉnh được sử dụng gồm có các mô-đun sau: bơm điều chế Waters LC4000; bộ dò mảng diot Waters 996; bộ lấy mẫu tự động Waters 717+ ; mô-đun Waters SAT/IN, máy dò tán xạ ánh sáng bay hơi Alltech Varex III; hộp giao diện Gilson 506C; và hai bộ gom phân đoạn Gilson FC204. Hệ này được điều khiển bằng cách sử dụng phần mềm Waters Millennium32, tự động bằng cách sử dụng ứng dụng Visual Basic được Abbott phát triển để điều khiển bộ gom phân đoạn và theo dõi phân đoạn. Các phân đoạn được thu lấy dựa trên ngưỡng tín hiệu UV và các phân đoạn được gom sau đó được phân tích bằng phương pháp phổ khối phân tích phun dòng chảy bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa APCI dương trên bộ điều hướng Finnigan sử dụng metanol: NH_4OH 10 mM (trong nước) với tỷ lệ 70:30 ở tốc độ dòng bằng 0,8 mL/phút. Phổ khối lượng tiêm vòng lặp được thu được bằng cách sử dụng Bộ điều hướng Finnigan chạy phần mềm Navigator 1.8 và thiết bị xử lý chất lỏng Gilson 215 để tiêm phân đoạn được điều khiển bằng ứng dụng Visual Basic được Abbott phát triển. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và đông khô, thu được hợp chất của Ví dụ 5J (34 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 63%). Các dữ liệu mô tả đặc tính giống với sản phẩm cuối từ Ví dụ 11 và hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tùy ý.

Ví dụ 6: 5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 105)

Ví dụ 6A: 5-(7-bromo-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp sản phẩm của Ví dụ 1G (4 g, 8,60 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (2,55 g, 17,2 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL khô. Sục bình này bằng nitơ khô trong 5 phút và sau đó nạp CH_2Cl_2 (80 mL) vào. Làm lạnh huyền phù vẩn đục màu trắng đến -78 °C và

thêm từng giọt dung dịch tricloboran 1 M (25,8 mL, 25,8 mmol) trong CH_2Cl_2 vào trong 15 phút. Khuấy phản ứng trong 30 phút sau khi thêm xong và sau đó dập tắt phản ứng ở -78 °C bằng etyl axetat (30 mL) tiếp theo là thêm nhanh metanol (5,22 mL) vào. Sau đó làm ấm dần hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường trong 20 phút trong môi trường khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng nhờ. Tạo huyền đặc chất rắn này với etyl axetat/các heptan (1:1, 30 mL), khuấy trong 5 phút, và sau đó tách thông qua quá trình lọc. Tạo huyền đặc chất rắn thu được này với etyl axetat:các heptan bổ sung (1:1, 2 × 5 mL), sau đó với các heptan (2 × 5 mL) và sau đó lại tách thông qua quá trình lọc. Làm khô các chất rắn tạo thành đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,9 g, 7,73 mmol, hiệu suất 90%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,89 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,50 (s, 2H).

Ví dụ 6B: 5-{7-[(E)-2-xyclopropylethenyl]-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dioxan:nước (3:1, 3,6 mL, 0,1 M) tiếp theo là (*E*)-2-(2-xyclopropylvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,139 g, 0,714 mmol) và kali cacbonat (0,148 g, 1,072 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 6A (0,134 g, 0,36 mmol). Sục huyền phù này bằng N_2 trong 10 phút, và sau đó thêm 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua vào. Tiếp tục sục trong 5 phút, và sau đó gia nhiệt huyền phù hai pha này ở 80 °C trong 12 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, và loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được qua SiO_2 (metanol 0–25% trong etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,048 g, 0,132 mmol, 37%). MS (ESI$^-$) *m/z* 361 $[M-H]^-$.

Ví dụ 6C: 5-[7-(2-xyclopropyletyl)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 6B (0,048 g, 0,132 mmol) và trifloetanol (2 mL) vào Pd 10%/C, khô (0,014 g, 0,132 mmol) trong thiết bị phản ứng Parr® Barnstead Hastelloy C dung tích 20 mL. Khuấy hỗn hợp này trong 86 giờ trong môi trường hydro (158 psi) ở 25 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng, và rửa bánh lọc bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng HPLC pha đảo (Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm, axetonitril trong nước (chứa axit trifloaxetic 0,1%) gradien 3% đến 100% trong 18 phút (3 mL/phút đến 100 mL/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục

(0,013 g, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,37 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,66 – 1,47 (m, 1H), 1,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,30 – 1,18 (m, 3H), 0,64 (pd, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 0,40 – 0,30 (m, 2H), -0,07 (d, J = 4,5 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 367 [M-H]$^-$.

Ví dụ 7: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 106)

Ví dụ 7A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-(2-metoxyetoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1H (97 mg, 0,24 mmol), 1-bromo-2-metoxyetan (66,7 mg, 0,480 mmol) và xesi cacbonat (180 mg, 0,552 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,8 mL) ở 75 °C trong 40 phút. Lọc dung dịch này và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclometan, sau đó bằng diclometan:metanol (10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 0,217 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 459 [M-H]$^-$.

Ví dụ 7B: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(2-metoxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đặt dung dịch của Ví dụ 7A (320 mg, 0,695 mmol) trong axit axetic (4 mL) trong thiết bị phản ứng Parr® Barnstead Hastelloy C dung tích 20 mL. Thêm Pd 10%/C, (320 mg, 3,01 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong môi trường hydro áp suất 140 psi trong 15 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm rửa giải bằng axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0–1,0 phút 5% A, 1,0–8,5 phút gradien tuyến tính 5–100% A, 8,5–11,5 phút 100% A, 11,5–12,0 phút gradien tuyến tính 95–5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 11,53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 16,6, 4,9 Hz, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 2,66 – 2,51 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 16,4, 6,4 Hz, 1H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H); MS (APCI$^-$) *m/z* 373,2 [M–H]$^-$.

Ví dụ 8: 5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 107)

Ví dụ 8A: 5-[3-(benzyloxy)-7-(xyclopropylmetoxy)-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp gồm Ví dụ 1H (300 mg, 0,746 mmol), xesi cacbonat (486 mg, 1,491 mmol) và (bromometyl)xyclopropan (151 mg, 1,118 mmol) trong *N,N*-dimetyl formamit (DMF) (3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm Na_2CO_3 2 N (1,5 mL) vào, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20 mL). Bỏ lớp hữu cơ. Axit hóa lớp nước bằng HCl 2 N đến độ pH 1-2 và chiết bằng etyl axetat (3 × 25 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (230 mg, 0,504 mmol, hiệu suất 67,6%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 4H), 7,25 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 – 1,17 (m, 1H), 0,61 – 0,50 (m, 2H), 0,38 – 0,29 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 457,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8B: 5-[7-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Ví dụ 8A bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 7B. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,42 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 6,8, 4,1 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 16,5, 4,9 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,04 – 0,93 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 2H), 0,16 (m, 2H). MS (APCI$^-$) *m/z* 369,2 $[M–H]^-$.

Ví dụ 9: 5-(1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 108)

Thêm sản phẩm của Ví dụ 1H (1,0 g, 2,49 mmol) và axit axetic (16,2 mL) vào Pd 10%/C, khô (1,0 g, 9,4 mmol) trong bình phản ứng Parr® Barnstead Hastelloy C dung tích 25 mL, và khuấy hỗn hợp này trong 48 giờ trong môi trường hydro (140 psi) ở 25 °C. Sau đó lọc hỗn hợp này qua đệm đất tảo silic, và làm bay hơi các chất dễ bay hơi từ dịch lọc dưới áp suất giảm thu được phần cặn thô (900 mg). Tinh chế một phần cặn thô này (600 mg) bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 90

mL/phút, 3–100% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, 0,077 mmol, hiệu suất 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,46 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,67 – 2,60 (m, 2H), 2,56 – 2,51 (m, 2H), 1,69 (h, J = 5,5, 4,8 Hz, 4H); MS (APCI$^-$) m/z 299 [M–H]$^-$.

Ví dụ 10: 5-[(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 109)

Cô các phân đoạn từ pic rửa giải sau từ Ví dụ 5I, thu được 5-{(7*S*)-3-[(benzyloxy)metoxy]-1-flo-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-2-[(benzyloxy)metyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (88 mg, 0,15 mmol, hiệu suất 28%). Thủy phân vật liệu này theo quy trình từ Ví dụ 5J, thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,091 mmol, hiệu suất 60%). Các dữ liệu mô tả đặc tính giống với sản phẩm cuối từ Ví dụ 11 và hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tùy ý.

Ví dụ 11: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 110)

Thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 5G (203 mg, 0,622 mmol) trong axit axetic (2 mL) vào Pd 10%/C, khô (209 mg). Khuấy hỗn hợp này trong 13 giờ trong môi trường hydro áp suất 24 psi và 25 °C. Sau khi lọc, cô dịch lọc đến thể tích nhỏ nhất. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên 2 cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 100Å được ghép lại (mỗi cột kích thước 30 mm × 150 mm). Gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B) được sử dụng ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0–0,5 phút 5% A, 0,5–8,5 phút gradien tuyến tính 05–100% A, 8,7–10,7 phút 100% A, 10,7–11 phút gradien tuyến tính 100–05% A). Mẫu được bơm vào 1,5 mL dimetyl sulfoxit:metanol (1:1). Hệ tinh chế Agilent 1100 Series được sử dụng, gồm có các mô-đun sau: Máy đo phổ khối Agilent 1100 Series LC/MSD SL với nguồn phun điện tử API; hai bơm điều chế Agilent 1100 Series; bơm đẳng dòng Agilent 1100 Series; bộ dò mảng diot Agilent 1100 Series với ô dòng chảy điều chế (0,3 mm); bộ tách chủ động Agilent, bộ gom phân đoạn/bộ lấy mẫu tự động IFC-PAL. Bơm điều chế cho máy đo phổ khối sử dụng metanol:nước với tỷ lệ 3:1 với axit formic 0,1% ở tốc độ dòng bằng 1 mL/phút. Việc gom phân đoạn được kích hoạt tự động khi phổ sắc ký ion được trích xuất (EIC) đối với khối lượng đích vượt quá ngưỡng được chỉ định trong phương pháp này. Hệ này được điều khiển bằng cách sử dụng phần

mềm Agilent Chemstation (Rev B.10.03), Agilent A2Prep, và Leap FractPal, với các macro Chemstation tùy chỉnh để xuất dữ liệu. Cô các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và thêm metanol (5 mL) vào. Nghiền bằng sóng âm huyền phù đặc này và lọc. Rửa chất rắn được thu hồi với metanol (2 × 1 mL) và làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,3 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 9,4%). ^{1}H NMR (501 MHz, metanol-d_4) δ ppm 6,48 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 16,7, 5,0 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,69 (dt, J = 17,0, 6,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 16,6, 6,6 Hz, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,82 (ddt, J = 12,7, 8,0, 4,0 Hz, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 329 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12: 5-(5-flo-7-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 111)

Ví dụ 12A: 1-(benzyloxy)-5-bromo-3-flo-2-nitrobenzen.

Thêm từ từ dọc theo thành bình cầu dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (176 mL, 176 mmol, 1 M trong tetrahydrofuran) vào huyền phù chứa 5-bromo-1,3-diflo-2-nitrobenzen (40 g, 168 mmol) và rượu benzyl (18,4 mL, 176 mmol) trong tetrahydrofuran (800 mL) ở -60 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -50 °C. Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (40 mL), pha loãng với nước (200 mL) và etyl axetat (200 mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (200 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (160 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được chất rắn. Thêm các heptan (500 mL) vào chất rắn thô này, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ bên trong là 65 °C, sau đó làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và thu lấy các chất rắn bằng cách lọc. Rửa các chất rắn với nước cái lạnh và heptan bổ sung (120 mL) và sau đó làm khô trong lò chân không ở 60 °C đến trọng lượng không đổi để tạo ra 39,95 g hợp chất nêu ở đề mục. Cô nước cái và sau đó kết tủa các chất rắn từ các heptan (100 mL) để tạo ra thêm 7,56 g hợp chất nêu ở đề mục. Tổng lượng hợp chất nêu ở đề mục được thu hồi là 47,5 g 146 mmol, hiệu suất 87%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 5H), 5,36 (s, 2H).

Ví dụ 12B: 2-(benzyloxy)-4-bromo-6-floanilin.

Thêm từ từ thông qua phễu bổ sung amoni clorua trong nước bão hòa (28,4 mL) vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 12A (5,68 g, 17,4 mmol) và mạt kẽm (5,70 g, 87 mmol) trong

hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (56,8 mL) và metanol (56,8 mL) sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 30 °C. Sau khi khuấy mạnh trong 1 giờ, lọc hỗn hợp này qua Celite® (5g), và rửa các chất rắn bằng etyl axetat (56,8 mL). Rửa dịch lọc bằng nước muối (56,8 mL), và sau đó chiết lớp nước bằng etyl axetat (28,4 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (28,4 mL), sau đó bằng nước muối (22,7 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,2 g, 17,5 mmol, hiệu suất 100%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,52– 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 2 h), 5,16 (s, 2H), 4,83 (s, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 296 [M+H]$^+$.

Ví dụ 12C: N-(2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit.

Thêm từ từ trifloaxetic anhydrua (3,48 mL, 24,6 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12B (5,6 g, 18,96 mmol) và pyridin (2,30 mL, 28,4 mmol) trong axetonitril (56 mL) ở nhiệt độ bên trong dưới 16 °C. Sau 5 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (56 mL) và nước (56 mL). Chiết lớp nước bằng diclometan (28 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (28 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,41 g, 18,9 mmol, hiệu suất 100%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,04 (s, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 8H), 5,24 (s, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 390 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12D: metyl 2-(N-(2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamido)axetat.

Thêm metyl bromoaxetat (2,09 mL, 22,6 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 12C (7,40 g, 18,9 mmol) và kali cacbonat (7,82 g, 56,6 mmol) trong dimetylformamit (37 mL). Gia nhiệt huyền phù tạo thành đến nhiệt độ bên trong là 60 °C trong 30 phút, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (74 mL). Chiết hỗn hợp thô trong nước bằng etyl axetat (74 mL, 2 × 37 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (2 × 37 mL), tiếp theo là nước muối (37 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô nêu tại đề mục (9,130 g, 19,67 mmol, hiệu suất 104%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế giả định (hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47 – 7,30 (m, 7H), 5,25 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 481 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12E: metyl 2-((2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl)amino)axetat.

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (10,8 mL, 47,2 mmol, 25 % trọng lượng trong metanol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12D (8,76 g, 18,87 mmol) trong metanol (76,8 mL), và gia nhiệt dung dịch tạo thành đến nhiệt độ bên trong là 60 °C. Sau 10 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat (87,6 mL), dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (17,5 mL) và pha loãng với nước (43,8 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 43,8 mL), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (26,3 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô nêu tại đề mục (7,281 g, 19,77 mmol, hiệu suất 105%), chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế, hiệu suất giả định 100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H),7,02 – 7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 1 H), 5,22 (td, J = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,04 (dt, J = 7,0, 3,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 368 [M+H]$^+$.

Ví dụ 12F: metyl 2-((2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl)(N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)axetat

Thêm từ từ *tert*-butanol (2,71 mL, 28,3 mmol) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (2,46 mL, 28,3 mmol) trong diclometan ở 0 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 10 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm từng giọt dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm từ Ví dụ 12E (6,95 g, 18,88 mmol) và trietylamin (5,26 mL, 37,8 mmol) trong diclometan (27,8 mL) vào thông qua phễu bổ sung sao cho nhiệt độ bên trong không tăng lên trên 10 °C. Sau 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước (70 mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 35 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bisulfat 1 M trong nước (40 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Chất rắn thô này được kết tủa từ các heptan/etyl axetat với tỷ lệ 1:1 (24 mL), rửa bằng các heptan lạnh (21 mL) và làm khô trong lò chân không ở 60 °C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,8188 g, 17,94 mmol, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,31 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 545 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12G: metyl 2-((2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl)(sulfamoyl)amino)axetat.

Thêm axit trifloaxetic (53,0 mL, 688 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12F (25,1 g, 45,9 mmol) trong diclometan (100 mL). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với clorofom (125 mL) và cô trong chân không. Pha loãng cặn thô với etyl axetat (150 mL) và dập tắt phản ứng bằng dinatri phosphat trong nước bão hòa (200 mL) đến độ pH cuối bằng 7. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (125 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (75 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,76 g, 48,7 mmol, hiệu suất 106%) ở dạng sirô đặc màu vàng, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế hiệu suất giả định 100%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 – 7,49 (m, 2H),7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 5,21 (s, 2 H), 4,40 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H); MS (ESI$^+$) m/z 447 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12H: 5-[2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (22,8 mL, 100 mmol, 25 % trọng lượng trong metanol) từ từ thông qua xi-lanh vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12G (29,769 g, 66,6 mmol) trong tetrahydrofuran (300 mL). Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (150 mL), và chiết bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (90 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat (180 mL) bằng cách gia nhiệt đến 80 °C. Thêm từng giọt các heptan (90 mL) thông qua phễu bổ sung trong khi duy trì nhiệt độ này. Khi thêm xong, làm nguội dần huyền phù này xuống nhiệt độ trong phòng, và thu lấy chất rắn tạo thành bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không ở 50 °C đến trọng lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,564 g, 42,3 mmol, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,13 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 3,95 (s, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 414 $[M-H]^-$.

Ví dụ 12I: 5-[6-(benzyloxy)-4-bromo-2-flo-3-(prop-2-en-1-yl)phenyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa *n*-butyllithi (1,2 mL, 3 mmol, 2,5 M trong hexan) trong 5 phút vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (0,474 mL, 3,13 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở 0 °C. Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ bên trong là -78 °C, và thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12H (0,5 g, 1,204 mmol) trong tetrahydrofuran (2,5 mL) vào dọc theo thành bình cầu sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -65 °C, tiếp theo là *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin (0,200 mL,

1,325 mmol). Khuấy dung dịch màu đỏ thu được trong 1 giờ ở -78 °C, và sau đó thêm allyl bromua (0,11 mL, 1,271 mmol) thông qua xi-lanh. Làm ấm từ từ dung dịch tạo thành đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric 1 M, và pha loãng với etyl axetat. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2×). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong diclometan, thêm trietylamin (0,336 mL, 2,408 mmol) vào, và nạp vật liệu thô lên cột Gold® Teledyne ISCO 40 g, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột với gradien của metanol 0–10% trong diclometan (với trietylamin 0,1% được bổ sung) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối trietylamin (0,3915 g, 0,352 mmol, hiệu suất 29,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 – 7,04 (m, 6H), 5,90 – 5,70 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,01 (dt, J = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 4,95 (dt, J = 17,2, 1,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 454 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12J: 5-[6-(benzyloxy)-4-bromo-2-flo-3-(3-hydroxypropyl)phenyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa 9-borabixyclo[3.3.1]nonan (3,4 mL, 1,7 mmol, 0,5 M trong tetrahydrofuran) trong 5 phút vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12I (0,3910 g, 0,703 mmol, muối trietylamin) trong tetrahydrofuran (7,8 mL). Sau 2 giờ, làm lạnh phản ứng xuống 0 °C và thêm từ từ natri hydroxit 1 M trong nước (1,7 mL, 1,7 mmol) vào sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 6 °C, tiếp theo là thêm từng giọt của hydro peroxit trong nước (0,301 mL, 4,92 mmol, 50 % trọng lượng trong nước) sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 15 °C. Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng axit hydrochloric 1 M, tiếp theo là natri thiosulfat 1 M trong nước. Chiết hỗn hợp thô bằng etyl axetat (3 lần), và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong diclometan/axetonitril tỷ lệ 1:1 và thêm trietylamin (0,196 mL, 1,405 mmol) vào, sau đó nạp dung dịch này lên cột Gold® Teledyne ISCO 40 g và tinh chế bằng cách chạy gradien của metanol 0–10% trong diclometan (với trietylamin 0,1% được bổ sung) thu được hợp chất nêu ở đề mục như muối trietylamin (0,2796 g, 0,487 mmol, hiệu suất 69,3%). ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,54 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,44 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,66 (td, J = 8,0, 2,1 Hz, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 471 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12K: 5-[7-(benzyloxy)-5-flo-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, thêm huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 12J (0,224 g, 0,390 mmol, muối trietylamin) trong *N,N*-dimetylaxetamit (6,5 mL) vào hỗn hợp gồm xesi cacbonat (0,381 g, 1,170 mmol), 2-di(*ter*t-butyl)phosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-3-metoxy-6-metylbiphenyl (RockPhos, 9 mg, 0,019 mmol), và [(2-di-*tert*-butylphosphino-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3, 16 mg, 0,019 mmol). Khử khí huyền phù tạo thành bằng 5 chu kỳ chân không và điền đầy lại bằng nitơ, và sau đó gia nhiệt đến 100 °C. Sau 4 giờ làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric 1 M. Chiết hỗn hợp thô bằng etyl axetat (3 lần). Sau đó rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (3 lần) và nước muối. Chiết ngược các lớp nước đã được gom lại bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô nêu tại đề mục ở dạng dầu màu cam, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 391 [M-H]$^-$.

Ví dụ 12L: 5-(5-flo-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch bo triclorua (1,46 mL, 1,46 mmol, 1 M trong diclometan) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 12K (0,191 g, 0,487 mmol) và pentametylbenzen (0,144 g, 0,973 mmol) trong diclometan (3,8 mL) ở -78 °C dọc theo thành bình cầu sao cho nhiệt độ bên trong không tăng lên trên -70 °C. Khi thêm xong, loại bỏ bể làm lạnh, và làm lấm hỗn hợp phản ứng đến 0 °C, sau đó làm lạnh lại đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (2 mL), tiếp theo là etanol (2 mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong chân không thu được cặn mà được nghiền nhỏ với các heptan (3 × 5 mL) và các heptan/etyl axetat với tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL). Tinh chế tiếp chất rắn này bằng HPLC điều chế pha đảo trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm) bằng cách sử dụng gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 10 mM trong nước (B), ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0–1,0 phút 5% A, 1,0–8,5 phút gradien tuyến tính 5–100% A, 8,5–11,5 phút 100% A, 11,5–12,0 phút gradien tuyến tính 95–5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (13,0 mg, 0,041 mmol, hiệu suất 8,4%). ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,86 (qd, J = 6,4, 4,1 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) m/z 301 $[M-H]^-$.

Ví dụ 13: 5-(5-flo-7-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 112)

Ví dụ 13A: 5-[6-(benzyloxy)-4-bromo-2-flo-3-(3-metylbut-2-en-1-yl)phenyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa *n*-butyllithi (1,2 mL, 3 mmol, 2,5 M trong hexan) vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (0,949 mL, 6,26 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở 0 °C trong 5 phút. Khuấy dung dịch thu được trong 30 phút sau đó làm lạnh đến nhiệt độ bên trong là -78 °C, và thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 12H (1,0 g, 2,4 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) vào dọc theo thành bình cầu sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -65 °C, tiếp theo là *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin (0,400 mL, 2,65 mmol). Khuấy dung dịch thu được trong 1 giờ ở -78 °C, và sau đó thêm 1-bromo-3-metylbut-2-en (0,623 mL, 4,82 mmol, độ tinh khiết 90%) vào thông qua xi-lanh. Làm ấm từ từ dung dịch tạo thành đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric 1 M, và pha loãng với etyl axetat. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2×). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong diclometan, thêm trietylamin (0,336 mL, 2,408 mmol) vào, và nạp vật liệu này lên cột Gold® Teledyne ISCO 80 g, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột với gradien của metanol 0–10% trong diclometan (với trietylamin 0,1% được bổ sung) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối trietylamin (0,5033 g, 0,861 mmol, hiệu suất 35,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 – 7,08 (m, 6H), 5,74 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,65 (s, 3H); MS (ESI$^-$) m/z 483 $[M-H]^-$.

Ví dụ 13B: 5-[6-(benzyloxy)-2-flo-4-hydroxy-3-(3-metylbut-2-en-1-yl)phenyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong lọ giải áp dung tích 20 mL, thêm xesi cacbonat (0,785 g, 2,41 mmol), 2-di(*tert*-butyl)phosphino-2',4',6'-triisopropyl-3-metoxy-6-metylbiphenyl (RockPhos, 19 mg, 0,040 mmol), và [(2-di-*tert*-butylphosphino-3-metoxy-6-metyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3, 34 mg, 0,040 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 13A (0,4693 g, 0,803

mmol, muối trietylamin) trong *N,N*-dimetylaxetamit (9,4 mL) tiếp theo là nước (0,145 mL, 8,03 mmol). Khử khí huyền phù thu được bằng cách đặt lọ trong chân không và điền đầy lại bằng nitơ qua 5 chu kỳ. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 90 °C. Sau 7 giờ làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric 1 M. Chiết hỗn hợp thô bằng etyl axetat (3 lần), sau đó rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (3 lần) và nước muối. Chiết ngược các lớp nước đã được gom lại bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong diclometan, thêm trietylamin (0,336 mL, 2,408 mmol) vào, và nạp vật liệu thô lên cột Gold® Teledyne ISCO 24 g, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột với gradien của metanol 0–10% trong diclometan (với trietylamin 0,1% được bổ sung) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối trietylamin (0,5033 g, 0,861 mmol, hiệu suất 35,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 – 7,43 (m, 3H), 7,34 (ddt, J = 10,1, 7,5, 2,7 Hz, 3H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 6,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,36 – 3,30 (m, 2H), 1,68 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 1,5 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 419 [M-H]$^-$.

Ví dụ 13C: 5-[3-(3-clo-3-metylbutyl)-2-flo-4,6-dihydroxyphenyl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch bo triclorua (2,79 mL, 2,79 mmol, 1 M trong diclometan) dọc theo thành bình cầu vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 13B (0,2428 g, 0,465 mmol) và pentametylbenzen (0,138 g, 0,931 mmol) trong diclometan (5 mL) ở -78 °C sao cho nhiệt độ bên trong không tăng lên trên -70 °C. Khi thêm xong, loại bỏ bể làm lạnh và làm lấm hỗn hợp phản ứng đến 0 °C. Sau đó làm lạnh lại hỗn hợp đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol (1 mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong chân không, và nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 5 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (APCI$^-$) *m/z* 365 [M-H]$^-$.

Ví dụ 13D: 5-(5-flo-7-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm bạc triflometansulfonat (0,239 g, 0,931 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 13C (0,171 g, 0,465 mmol) trong axetonitril (5 mL), và gia nhiệt huyền phù tạo thành đến nhiệt độ bên trong là 80 °C. Sau 15 giờ, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với metanol và lọc qua đất tảo silic. Rửa kỹ chất rắn bằng

metanol/axetonitril tỷ lệ 1:1, và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo, cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 100 mL/phút, gradien của 5 – 40% axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit) quan sát ở bước sóng 210 nm thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,009 g, 0,026 mmol, hiệu suất 5,57%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H); MS (ESI$^-$) m/z 329 $[M-H]^-$.

Ví dụ 14: 5-(8-flo-6-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 113)

Ví dụ 14A: 2-flo-4-metoxy-1-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oxy)benzen

Thêm kali iodua (9,93 g, 59,8 mmol), kali cacbonat (9,72 g, 70,4 mmol) và đồng(I) iodua (0,134 g, 0,704 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-3-metyl-1-butyn (1,9 mL, 16 mmol) và 2-flo-4-metoxyphenol (3,9 mL, 35 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (35 mL) ở nhiệt độ môi trường. Ghi nhận sự tỏa nhiệt từ 5 ° C đến 10 ° C (bên trong). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 65 °C. Sau 2,5 giờ, thêm 1 đương lượng bổ sung của 3-clo-3-metyl-1-butyn và tiếp tục khuấy ở 65 °C. Sau 4 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, và thêm nước và etyl axetat; tiếp theo là khuấy thêm trong 20 phút. Tách các lớp, và rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Chuyển phần cặn qua nút SiO_2 (50 mm) trong phễu thủy tinh (đường kính 140 mm) rửa giải bằng *tert*-butyl metyl ete 30%:các heptan (1500 mL). Cô dịch lọc, và tinh chế tiếp phần cặn bằng sắc ký (330 g SiO_2; rửa giải bằng *tert*-butyl metyl ete 0% đến 20%:các heptan) thu được 5,91 g (81%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,31 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 12,1, 3,0 Hz, 1H), 6,59 (ddd, J = 8,9, 3,0, 1,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 1H), 1,62 (s, 6H).

Ví dụ 14B: 8-flo-6-metoxy-2,2-dimetyl-2H-chromen

Thêm triphenylphosphinvàng(I) bis(triflometansulfonyl)imidat (0,540 g, 0,730 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 14A (15,2 g, 73,0 mmol) trong 1,2-dicloetan (100 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 3 giờ, xử lý hỗn hợp này với 170 mg chất xúc tác vàng bổ sung và khuấy qua đêm. Cô hỗn hợp tối màu này, và đặt phần cặn lên trên cột SiO_2 750 g và rửa giải bằng CH_2Cl_2 0% đến 60%:các heptan thu được dầu sau khi cô. Hòa phần cặn trong 200 mL CH_2Cl_2, xử lý với $MgSO_4$ (5 g) và than hoạt tính khử màu (22 g), và khuấy trong 90 phút.

Lọc hỗn hợp này qua nút đất tảo silic, và cô dịch lọc thu được 10,83 g (71%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,53 (dd, J = 12,2, 2,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

Ví dụ 14C: 8-flo-6-metoxy-2,2-dimetylchroman

Thêm dung dịch của Ví dụ 14B (6,60 g, 28,5 mmol) trong tetrahydrofuran (70 mL) vào Pd 5%/C (7,19 g, 31,5 mmol) trong lọ chịu áp dung tích 250 mL ở nhiệt độ môi trường. Sau đó lắc hỗn hợp này trong 1,2 giờ trong môi trường hydro (50 psi). Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,1 g) có độ tinh khiết 90%. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,54 (ddd, J = 12,7, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 2,9, 1,6 Hz, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 3H), 2,76 (app t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,81 (app t, J = 6,8, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 6H).

Ví dụ 14D: 8-flo-6-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2,2-dimetylchroman

Thêm BBr_3 1 M trong CH_2Cl_2 (47,6 mL, 47,6 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 14C (2,00 g, 9,51 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 mL) ở -10 °C. Sau 4 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm cẩn thận metanol vào hỗn hợp này xuống bên trong bình để giữ nhiệt độ bên trong bình dưới 10 °C. Khi dừng quá trình tỏa nhiệt, thêm lượng dư metanol (150 mL) vào, bỏ bể nước đá, và để hỗn hợp này ấm đến nhiệt độ môi trường. Cô hỗn hợp này trong bể nước 60 °C, và cô lần nữa phần cặn thu được từ metanol (2×). Hợp chất phenol này, 8-flo-2,2-dimetylchroman-6-ol, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 6,36 (ddd, J = 12,2, 2,1, 1,4 Hz, 1H), 6,31 (ddt, J = 2,7, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 2,72 (app t, J = 6,7, 0,9 Hz, 2H), 1,79 (app t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H).

Thêm kali 2-metylpropan-2-olat 1M trong tetrahydrofuran (13,7 mL, 13,7 mmol) vào dung dịch chứa 8-flo-2,2-dimetylchroman-6-ol (1,8 g, 9,2 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 15 phút, thêm 1-(clometoxy)-2-metoxyetan (1,6 mL, 14 mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 15 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua (bão hòa trong nước) vào hỗn hợp này, chuyển sang phễu tách với nước (100 mL) và etyl axetat (100 mL), và lắc. Rửa pha hữu cơ bằng HCl 1M (100 mL), $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), nước (100 mL) và nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký để loại bỏ tạp chất cơ bản (220 g SiO_2, rửa giải bằng *tert*-butyl metyl ete 50% đến 100%:các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở hiệu suất 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,68 (ddt, J = 12,4, 2,9, 0,7 Hz, 1H), 6,57 (ddt, J = 2,6, 1,7, 1,0

Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 1,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ví dụ 14E: 8-flo-7-iodo-6-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2,2-dimetylchroman

Thêm s-BuLi 1,4 M trong xyclohexan (8,0 mL, 11 mmol) ở vào dung dịch chứa Ví dụ 14D (2,28 g, 8,02 mmol) và tetrametyletylendiamin (2,4 mL, 16 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở -66 °C tốc độ sao cho giữ nhiệt độ bên trong phản ứng <-60 °C. Tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Thêm I_2 trong tetrahydrofuran (6,7 mL, 16,84 mmol) vào hỗn hợp này. Sau 15 phút, để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ môi trường. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa, chuyển sang phễu tách với nước và etyl axetat, và lắc cùng với natri bisulfit bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng HCl 1M, $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,77 (dd, J = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,53 – 3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 14F: tert-butyl ({8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-7-yl}amino)axetat

Thêm xesi cacbonat (4,77 g, 14,6 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (BrettPhos Pd G3, 0,663 g, 0,731 mmol) và 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 0,393 g, 0,731 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 14E (3,00 g, 7,31 mmol) và *tert*-butyl 2-aminoaxetat (1,2 mL, 8,8 mmol) trong dioxan (50 mL) ở nhiệt độ môi trường. Khử khí cho hỗn hợp này (3 × tạo chân không/sục bằng N_2); sau đó gia nhiệt đến 98 °C. Sau 90 phút, ít hơn 10% được biến đổi. Bổ sung thêm BrettPhos (0,1 đương lượng) và BrettPhos Pd G3 (0,1 đương lượng) vào và tiếp tục gia nhiệt. Sau 2 giờ, phản ứng hoàn thành. Cô hỗn hợp phản ứng, và phân pha phần cặn vào giữa nước và etyl axetat (nhũ tương). Rửa pha hữu cơ bằng một phần nước khác (nhũ tương) và nước muối sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký (220 g SiO_2, rửa giải bằng etyl axetat 0% đến 50%:các heptan) thu được 2,56 g (67%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,60 (dt, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,41 (td, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 6,0, 2,1 Hz, 2H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,63 – 3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (s, 6H).

Ví dụ 14G: tert-butyl ([(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl]{8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-7-yl}amino)axetat

Thêm 2-metylpropan-2-ol (0,89 mL, 9,3 mmol) vào dung dịch chứa sulfuaisocyanatidic clorua (0,80 mL, 9,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở -5 °C. Sau 30 phút, thêm dung dịch chứa Ví dụ 14F (2,56 g, 6,19 mmol) và trietylamin (1,7 mL, 12 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Chuyển hỗn hợp phản ứng sang phễu tách với CH_2Cl_2 và rửa bằng nước muối. Cô pha hữu cơ, và hòa phần cặn trong *tert*-butyl metyl ete và rửa bằng nước (nhũ tương) và nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra 3,32 g (81%) hợp chất nêu ở đề mục ở độ tinh khiết 90%. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,82 – 6,77 (m, 1H), 5,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 2H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,74 (app t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,77 (app t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 10,7 Hz, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 14H: 5-(8-flo-6-hydroxy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm $Mg(OCH_3)_2$ 6% trong CH_3OH (15,9 mL, 9,01 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 14G (1,78 g, 3,00 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (30 mL) ở nhiệt độ môi trường, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 65 °C. Sau 36 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đất tảo silic (rửa giải bằng 2-metyltetrahydrofuran). Cô dịch lọc và lọc lần nữa qua bộ lọc màng Whatman polytetrafloetylen (PTFE) (0,45 micron × 25 mm; rửa giải bằng 2-metyltetrahydrofuran), cô, để tạo ra 5-{8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (ESI$^-$) *m/z* 325 [M–H]$^-$.

Thêm HCl 4 M trong dioxan (0,5 mL, 2 mmol) vào mẫu nguyên chất chứa 5-{8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,040 g, 0,096 mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau 1 giờ, nghiền nhỏ hỗn hợp phản ứng bằng ete, nghiền bằng sóng âm và lọc thu được 3,3 mg (10%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,74 (s, 1H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,63 (app t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,73 (app t, J = 6,7 Hz, 2H), 1;26 (s, 6H).

Ví dụ 15: 5-(1,4-diflo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 114)

Ví dụ 15A: 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-diflonaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Selectfluor® (256 mg, 0,724 mmol) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1F (300 mg, 0,603 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (6,73 mL), và gia nhiệt dung dịch này đến 65 °C. Sau 90 phút, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, và dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch chứa natri thiosulfat pentahydrat (404 mg, 1,63 mmol) trong nước (3,3 mL) vào lượng dư chất oxy hóa. Sau khi khuấy trong 15 phút, thêm nước (10 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ đã được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (2 × 10 mL) và nước muối (1 × 10 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thu được metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-diflonaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat ở dạng dầu nhớt màu cam, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (APCI$^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (207 µL, 0,905 mmol) (25 % trọng lượng trong metanol) thông qua xi-lanh vào dung dịch chứa metyl {[3-(benzyloxy)-7-bromo-1,4-diflonaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat từ phản ứng trước trong tetrahydrofuran (2,69 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (3 mL) và pha loãng với etyl axetat (3 mL). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 1 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (2 × 1 mL), amoni clorua trong nước bão hòa (2 × 1 mL) và nước muối (1 × 1 mL) sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký cột nhanh (24 g SiO_2, CH_2Cl_2 đến metanol 10%/CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục cùng với các tạp chất nhỏ, không thể tách rời. Sản phẩm này được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 484 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15B: 5-[3-(benzyloxy)-1,4-diflo-7-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đặt hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 15A (301 mg, 0,623 mmol), [(2-di-*tert*-butylphosphino-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]paladi(II) metansulfonat (chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3, 16,1 mg, 0,019 mmol), và xesi cacbonat (609 mg, 1,87 mmol) trong chân không và khuấy trong 5 phút, sau đó điền đầy bình này bằng khí nitơ và thêm hỗn hợp được điều chế trước của *N,N*-dimetylformamit (3,11 mL) và metanol khan (126 µL, 3,11 mmol) vào. Khử khí huyền

phù thu được bằng năm lần tạo chân không/điền đầy bằng khí nitơ, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 80 °C. Sau 15 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ axit clohydric 1M (5 mL), và pha loãng với etyl axetat (5 mL). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (4 × 5 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký cột nhanh (12 g SiO_2, CH_2Cl_2 đến metanol 10%/CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục cùng với các tạp chất nhỏ, không thể tách rời. Sản phẩm này được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^+$) *m/z* 435 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15C: 5-(1,4-diflo-3-hydroxy-7-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 15B (38,7 mg, 0,089 mmol) và pentametylbenzen (39,6 mg, 0,267 mmol) trong diclometan (445 µL) đến nhiệt độ bên trong là –76 °C trong môi trường khô nitơ. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch bo triclorua 1M (178 µL, 0,178 mmol) trong CH_2Cl_2 vào trong 15 phút, để không làm tăng nhiệt độ bên trong quá –72 °C. Sau 15 phút, dập tắt phản ứng ở –75 °C bằng CH_2Cl_2/metanol (10:1, 230 µL) bằng cách chuyển qua ống thông trong môi trường khí nitơ. Sau đó từ từ làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu nâu mà được tinh chế bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AXIA™ (00G-4253-U0-AX), 250 × 30 mm, tốc độ dòng 50 mL/phút, 5–95% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni axetat 0,025 M trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,3 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 34%). ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,84 (dd, J= 9,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H); MS (ESI^-) *m/z* 343 $[M–H]^-$.

Ví dụ 15D: 5-(1,4-diflo-3-hydroxy-7-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 15C (50 mg, 0,109 mmol) ở 25 °C vào hỗn hợp gồm Pd 10%-C (23,18 mg, 0,218 mmol) trong etanol (10 mL), và sau đó khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ ở 60 °C trong khí H_2 (140psi). Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc dưới dòng N_2 ở 25 °C để tạo ra sản phẩm thô. Lặp lại phản ứng này ở cùng tỷ lệ. Kết hợp sản phẩm thô từ cả hai phản ứng, và tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Welch Ultimate® AQ-C18 150*30

mm*5 µm rửa giải bằng axetonitril 5–100% trong nước cùng với axit trifloaxetic 0,075% ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 4,32 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,99 – 1,70 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 366,0 $[M+18]^+$.

Ví dụ 16: 5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 115)

Ví dụ 16A: 5-[7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-3-(benzyloxy)-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục hỗn hợp gồm 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 1G, 93 mg, 0,2 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (BrettPhos Pd G3, 10,88 mg, 0,012 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 6,44 mg, 0,012 mmol), xesi cacbonat (195 mg, 0,600 mmol) và 2-(azetidin-1-yl)etanamin (40,1 mg, 0,400 mmol) trong 2-metylbutan-2-ol (2 mL) và điền đầy bằng nitơ năm lần. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 105 °C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, và thêm CH_2Cl_2/CH_3OH (10:1, 50 mL) vào hỗn hợp này, tiếp theo là HCl 4 M trong dioxan (0,2 mL). Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (12 g) rửa giải bằng CH_2Cl_2/CH_3OH (0 đến 65%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, 0,175 mmol, hiệu suất 88%) ở dạng chất rắn. MS (ESI-) *m/z* 424 $[M-H]^-$.

Ví dụ 16B: 5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1754 µL, 1,754 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 16A (85 mg, 0,175 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (59,8 mg, 0,403 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 5 phút, và sau đó tăng nhiệt độ đến 0 °C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etanol (4 mL) vào hỗn hợp này, và sau đó cô. Rửa phần cặn bằng CH_2Cl_2 (4 × 4 mL) và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (73 mg, 0,169 mmol, hiệu suất 97%) ở dạng muối HCl. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,38 (br s, 1H), 10,12 (br s, 1H), 7,55 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^-$) *m/z* 393 $[M-H]^-$.

Ví dụ 16C 5-(7-{[2-(azetidin-1-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Pd 10%/C (216 mg, 2,16 mmol) vào sản phẩm của ví dụ 16B (72 mg, 0,167 mmol) trong axit axetic (4 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 5 ngày ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (110 psi). Sau đó thêm metanol (20 mL) vào, và lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5-60% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, 0,01 mmol, hiệu suất 6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,43 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,41 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,17 (1H), 2,97 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (m, 6H), 2,32 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 39 [M+H]$^+$.

Ví dụ 17: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 116)

Ví dụ 17A: 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sục hỗn hợp gồm 5-[3-(benzyloxy)-7-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 1G, 170 mg, 0,365 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (BrettPhos Pd G3, 23,18 mg, 0,026 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos, 23,53 mg, 0,044 mmol), xesi cacbonat (357 mg, 1,096 mmol) và 3,3,3-triflopropan-1-amin (66,1 mg, 0,585 mmol) trong 2-metylbutan-2-ol (6 mL) và điền đầy bằng N_2 năm lần, và sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 105 °C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, và thêm CH_2Cl_2/CH_3OH (10:1, 50 mL) vào hỗn hợp này, tiếp theo là HCl 4 M trong dioxan (0,2 mL). Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (12 g) rửa giải bằng CH_2Cl_2/CH_3OH (0 đến 65%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (159 mg, 0,32 mmol, hiệu suất 87%). MS (ESI$^-$) *m/z* 496 [M-H]$^-$.

Ví dụ 17B: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (3176 µL, 3,18 mmol) vào hỗn hợp gồm Ví dụ 17A (158 mg, 0,318 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (108 mg, 0,731 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 5 phút, và sau đó tăng nhiệt độ đến 0 °C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etanol (4 mL) vào hỗn hợp này và cô. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL), và hòa tan chất rắn thu được trong CH_3OH (5 mL), và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5–70% gradien của CH_3OH trong nước (axit trifloaxetic 0,01%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 0,318 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,81 (br s, 1H), 7,53 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 496 [M-H]$^-$.

Ví dụ 17C: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm Pd 5%/C (ẩm, 160 mg, 0,7 mmol) vào hợp chất của ví dụ 17B (80 mg, 0,196 mmol) trong axit axetic (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày trong môi trường hydro (110 psi). Sau đó thêm CH_3OH (20 mL) vào, và lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5–90% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,5 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 10,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 410 [M-H]$^-$.

Ví dụ 18: 5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 117)

Ví dụ 18A: 5-{1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri xyanoborohydrua (0,145 g, 2,3 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,9659 g, 1,92 mmol) và isoamylamin (0,251 g, 2,88 mmol) trong axetonitril (19,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (10 mL), dập tắt phản ứng bằng amoni hydroxit (0,436 mL, 23 mmol), và sau đó thêm nước (2

mL) vào. Sau đó, thêm Celite® (5 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo bằng cách nạp khô lên cột Teledyne ISCO 100 g C18, gradien chạy của metanol 5–50% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4694 g, 0,991 mmol, hiệu suất 51,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,42 (s, 2H), 6,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,93 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,70 (m, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 16,5, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 2H), 2,92 – 2,72 (m, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,60 (m, 2H), 1,50 (dt, J = 10,6, 7,0 Hz, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); MS (APCI$^+$) 474 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18B: 5-{(7S)-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sản phẩm của Ví dụ 18A (205,7 mg, 0,434 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều áp ngược được thiết lập để giữa áp suất ở 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit(70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 45%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm x chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (69,9 mg, 0,148 mmol, thu hồi 68%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 18A.

Ví dụ 18C: 5-{(7S)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 117):

Thêm dung dịch chứa hydro clorua (0,053 mL, 0,211 mmol, 4 M trong dioxan) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 18B (20 mg, 0,042 mmol) trong axetonitril (0,8 mL). Sau 2 giờ, gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng axetonitril (0,5 mL) và làm khô trong lò chân

không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,5 mg, hiệu suất 58,4%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 3.

Ví dụ 19: 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 118)

Ví dụ 19A: 5-{(7R)-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sản phẩm của Ví dụ 18A (205,7 mg, 0,434 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều áp ngược được thiết lập để giữa áp suất ở 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 45%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (60,3 mg, 0,127 mmol, thu hồi 58,6%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 18A. Các tinh thể thích hợp đối với phép khảo sát tinh thể bằng tia X được phát triển bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch trong metanol. Phân tích tinh thể học tia X cho thấy hóa lập thể tuyệt đối là (*R*).

Ví dụ 19B: 5-{(7R)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 117):

Thêm dung dịch chứa hydro clorua (0,158 mL, 0,634 mmol, 4 M trong dioxan) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 19A (60 mg, 0,127 mmol) trong axetonitril (1,2 mL). Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (1 mL), dập tắt phản ứng bằng amoni hydroxit (0,014 mL, 0,760 mmol), và sau đó pha loãng với nước (0,5 mL). Thêm Celite® (1 g) vào và cô huyền phù thu được. Nạp khô phần cặn khô lên trên cột 100 g C18, và tinh chế bằng sắc ký lỏng pha đảo, tốc độ dòng 60 mL/phút, gradien của 10–50% (10 thể tích

cột) sau đó 50–100% (6 thể tích cột), sau đó phun ở 100% (1 thể tích cột) metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,3 mg, 0,086 mmol, hiệu suất 68,2%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS giống với sản phẩm của Ví dụ 3.

Ví dụ 20: 5-{7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 119)

Ví dụ 20A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-1-flonaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Kết hợp sản phẩm của Ví dụ 1H (511 mg, 1,270 mmol), 3-(bromometyl)-1,1-difloxyclobutan (470 mg, 2,54 mmol), và xesi cacbonat (1241 mg, 3,81 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50 °C. Pha loãng vật liệu này với HCl 1M (trong nước) và chiết bằng etyl axetat. Rửa phân đoạn hữu cơ bằng NH_4Cl bão hòa (2×) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (metanol 0-10% trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (409 mg, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,19 (m, 6H), 5,20 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,14 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,81 – 2,49 (m, 5H).

Ví dụ 20B: 5-{7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 20A (406 mg, 0,802 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (4,0 mL) vào Pd 5%/C (ướt JM#9) (108 mg, 0,451 mmol) trong bình phản ứng RS10 Hastelloy C dung tích 20ml. Sục bình phản ứng bằng khí agon. Khuấy hỗn hợp này ở 1200 vòng trên phút (RPM) trong áp suất hydro 65 psi ở 25 °C. Sau 16,3 giờ, thông khí bình phản ứng. Dừng sự hấp thu khí hydro trong khoảng 9-10 giờ. Lọc hỗn hợp này qua phễu lọc bằng thủy tinh polyetylen được nhồi bằng đất tảo silic ở dạng dung dịch tetrahydrofuran (THF) (4,0 mL). Rửa chất xúc tác lần lượt bằng metanol (2×) và lần nữa bằng THF. Cô dịch lọc và các nước rửa đã gộp lại bằng thiết bị cô quay. Đặt phần cặn trong môi trường chân không trong nhà trong 10 phút để tạo ra bọt. Nghiền nhỏ vật liệu này với diclometan/các heptan thu được chất rắn, chất này thu được bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm (267 mg, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,68 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz,

1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 – 2,48 (m, 5H); MS (ESI^-) *m/z* 414,9 $[M-H]^-$.

Ví dụ 20C: 5-{7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 20B (100 mg, 0,240 mmol) trong axit axetic (AcOH) (2,0 mL) vào Pd 10%/C, khô (26,9 mg, 0,025 mmol) trong bình phản ứng RS10 Hastelloy C dung tích 20ml. Sục bình phản ứng bằng nitơ, và khuấy hỗn hợp này dưới áp suất khí hydro 130 psi ở 25 °C trong 42,75 giờ. Thông khí bình phản ứng, và lọc hỗn hợp phản ứng, nhưng phản ứng được coi là không hoàn toàn. Gộp dịch lọc với Pd 5%/C (ướt JM#9) (377 mg, 1,289 mmol) và đặt lại áp suất trong môi trường hydro (119 psi) trong 95,6 giờ và sau đó trong môi trường hydro (136 psi) trong 24,56 giờ nữa. Lọc hỗn hợp này qua phễu lọc bằng thủy tinh polyetylen được nhồi bằng đất tảo silic rửa bằng metanol. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0–0,5 phút 25% A, 0,5–8,0 phút gradien tuyến tính 25–100% A, 8,0–9,0 phút 100% A, 9,0–9,1 phút gradien tuyến tính 100–25% A, 9,1–10,0 phút 25% A), thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,2 mg, hiệu suất 10%). ^1H NMR (500 MHz, 9:1 thể tích/thể tích DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6,43 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 2,84 – 2,53 (m, 5H), 2,45 (dd, J =J = 16,5, 6,2 Hz, 1H), 2,33 – 2,18 (m, 3H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H); MS (ESI^-) *m/z* 418,9 $[M-H]^-$.

Ví dụ 21: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 120)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 17 thay thế 4,4,4-triflobutan-1-amin cho 3,3,3-triflopropan-1-amin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (br s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).; MS (ESI^-) *m/z* 424 $[M-H]^-$.

Ví dụ 22: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metoxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 121)

Ví dụ 22A: 6-bromo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on

Thêm *N,N*-dimetylformamit (5 giọt) tiếp theo là oxalyl clorua 2 M trong diclometan (23,6 mL, 47,2 mmol) vào huyền phù đặc chứa axit 4-bromo-2-flophenylaxetic (10,0 g, 42,9 mmol) trong dicloetan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, phản ứng hoàn thành và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần cô hoặc tinh chế tiếp. Một mẫu nhỏ được lấy để phân tích. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,51 (td, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 2H), 3,63 (s, 2H).

Thêm dung dịch axit clorua từ trên đây vào dung dịch chứa nhôm triclorua (7,44 g, 55,8 mmol) trong diclometan (200 mL) ở -10 °C ở tốc độ sao cho duy trì nhiệt độ bên trong phản ứng dưới -2 °C. Tiếp tục khuấy trong 15 phút. Đưa dòng etylen nhẹ vào hỗn hợp này (nhiệt độ bên trong phản ứng ở -4 °C). Sau 1 giờ, tắt dòng khí, và khuấy hỗn hợp này 10 phút nữa ở -2 °C. Dập tắt từ từ phản ứng bằng nước đá thông qua các phần phân ước trong pipet 2 mL đến khi nhiệt độ bên trong phản ứng ngừng tăng (xấp xỉ 16 đến 20 mL nước được them vào; nhiệt độ bên trong phản ứng ở 10 °C). Sau đó bổ sung thêm nước (500 mL) vào, bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút đến nhiệt độ cuối cùng bên trong phản ứng là 20 °C. Chuyển hỗn hợp này sang phễu tách, và rửa pha hữu cơ bằng nước muối; sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô thu được 12,6 g hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Một mẫu nhỏ được lấy để phân tích. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,11 (dd, J = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Ví dụ 22B: 6'-bromo-8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]

Thêm axit 4-metylbenzensulfonic hydrat (1,63 g, 8,58 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22A (10,4 g, 42,9 mmol) và etylen glycol (14,5 mL, 257 mmol) trong toluen (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng; bình được gắn bộ thu hồi Dean-Stark và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, chuyển sang phễu tách với etyl axetat (500 mL) và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (2 × 300 mL), nước (200 mL) và nước muối (200 mL). Sau đó làm khô phân đoạn hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký (750 g silica; 1 giờ gradien rửa giải etyl axetat từ 0% đến 20%:các heptan) thu được 8,74 g (42,9 mmol, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 63,8%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 2,91 (app t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,85 (app t, J = 6,7 Hz, 2H).

Ví dụ 22C 8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-6'-ol

Thêm chất tiền xúc tác *t*-BuBrettPhos Pd G3 (1,4 g, 1,7 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 22B (12,1 g, 42,2 mmol), nước (3,8 mL, 210 mmol) và xesi cacbonat (28 g, 84 mmol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khử khí hỗn hợp phản ứng (3 × tạo chân không/sục bằng nitơ) tiếp theo là gia nhiệt đến 90 °C. Sau 90 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và chuyển sang phễu tách với nước (200 mL) và etyl axetat (600 mL). Thêm axit clohydric 1M (500 mL) vào hỗn hợp này để điều chỉnh độ pH pha nước đến 3. Tách các lớp, và rửa pha hữu cơ bằng nước (3 × 400 mL) và nước muối (1 × 400 mL); sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Kết hợp hai mẻ phản ứng và tinh chế bằng sắc ký (750 g silica; gradien rửa giải etyl axetat 0% đến 40%:trietylamin 0,1% trong các heptan) thu được 9,34 g (41,8 mmol, 49%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,52 (s, 1H), 6,36 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 4H), 2,80 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,80 (t, J = 6,7 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 223 [M-H]$^-$.

Ví dụ 22D: 8'-flo-6'-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (5,71 mL, 32,7 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22C (3,6628 g, 16,34 mmol) và 2-metoxyetoxymetyl clorua (2,77 mL, 24,5 mmol) trong tetrahydrofuran (72 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó gia nhiệt dung dịch thu được đến nhiệt độ bên trong là 60 °C. Sau 24 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat (36 mL) và nước (36 mL), và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bisulfat 1 M trong nước (36 mL) tiếp theo là nước muối (18 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nạp phần cặn lên cột 80 g silica gel trong diclometan và tinh chế bằng cách chạy gradien của etyl axetat 0–30% trong các heptan có chứa trietylamin 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,9903 g, 9,57 mmol, hiệu suất 58,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,64 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 4H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,96 – 1,89 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 237 [M-($OCH_2CH_2OCH_3$)]$^+$.

Ví dụ 22E: 8'-flo-7'-iodo-6'-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]

Thêm từng giọt dung dịch chứa *n*-butyllithi (9,49 mL, 23,72 mmol, 2,5 M trong hexan) vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (4,30 mL, 25,3 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) ở 0 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 7 °C. Sau 30 phút, làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ bên trong là -74 °C, và sau đó thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 22D (4,94 g, 15,82 mmol) trong tetrahydrofuran (25 mL) vào dọc theo thành bình cầu ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -70 °C, tiếp theo là thêm từng giọt của *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin (3,58 mL, 23,72 mmol). Khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ ở -78 °C, sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa iot (8,03 g, 31,6 mmol) trong tetrahydrofuran (25 mL) vào sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -65 °C. Khi thêm xong, làm lấm hỗn hợp phản ứng đến 0 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm vào huyền phù tạo thành này hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của amoni clorua trong nước bão hòa và natri thiosulfat 1 M trong nước (50 mL), khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó chiết bằng etyl axetat (50 mL, 2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (50 mL), và nước muối (20 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc và cô một phần trong chân không đến thể tích tổng số xấp xỉ 50 mL. Thêm Silica (20 g) vào, và cô huyền phù thu được trong chân không. Nạp khô bột màu vàng thu được lên cột 120 g silica gel, và rửa giải bằng gradien của etyl axetat 0–30% trong các heptan có chứa trietylamin 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,6776 g, 12,96 mmol, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 4H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 363 [M-($OCH_2CH_2OCH_3$)]$^+$.

Ví dụ 22F: tert-butyl ({8'-flo-6'-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-7'-yl}amino)axetat

Trong bình đáy tròn dung tích 500 mL kết hợp xesi cacbonat (7,70 g, 23,63 mmol), BrettPhos (0,127 g, 0,236 mmol), chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,214 g, 0,236 mmol) và sản phẩm từ Ví dụ 22E (5,1776 g, 11,81 mmol). Đặt bình này trong chân không trong 5 phút, và điền đầy lại bằng nitơ. Thêm 1,4-Dioxan (104 mL) tiếp theo là *tert*-butyl 2-aminoaxetat (1,94 mL, 14,18 mmol) vào. Khử khí huyền phù thu được bằng 5 lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 90 °C. Sau 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp này đến dưới 40 °C và thêm một phần BettPhos (0,127 g, 0,236 mmol) và chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,214 g, 0,236 mmol) khác vào. Khử khí hỗn hợp thu được bằng 3 lần tạo chân không/điền đầy

lại bằng khí nitơ và sau đó tiếp tục gia nhiệt đến 90 °C. Sau 90 phút, làm lạnh phản ứng xuống dưới 40 °C và thêm một phần BettPhos (0,127 g, 0,236 mmol) và chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,214 g, 0,236 mmol) khác vào. Khử khí cho hỗn hợp này bằng 3 lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ và tiếp tục gia nhiệt đến 90 °C lần nữa. Sau 24 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (15 mL), pha loãng với nước (35 mL), và chiết bằng etyl axetat (50 mL, 2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Nạp phần cặn lên cột 80 g silica gel trong diclometan và rửa giải bằng gradien của etyl axetat 0–50% trong các heptan có chứa trietylamin 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,4284 g, 10,03 mmol, hiệu suất 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,80 – 6,55 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,36 (td, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 4H), 3,93 (dd, J = 6,1, 2,0 Hz, 2H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 442 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22G: tert-butyl [{8'-flo-6'-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-7'-yl}({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino]axetat

Thêm từng giọt rượu allyl (1,11 mL, 16,29 mmol) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (1,42 mL, 16,29 mmol) trong diclometan (48 mL) ở 0 °C sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 10 °C. Sau 30 phút, thêm từ từ dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 22F (4,7953 g, 10,86 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,79 mL, 21,72 mmol) trong diclometan (24 mL) vào sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 10 °C. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước (48 mL) vào hỗn hợp phản ứng, khuấy trong 5 phút, và sau đó tách các lớp. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 24 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bisulfat 1 M trong nước (24 mL), và sau đó chiết lại lớp nước mới này bằng diclometan (15 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,46 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,91 (ddt, J = 17,2, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,37 – 5,28 (m, 1H), 5,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 4H), 4,08 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 4H), 3,72 (qt, J = 11,2, 4,7

Hz, 2H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI^+) m/z 622 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 22H: 5-{8'-flo-6'-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-7'-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,251 g, 0,217 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 22G (6,57 g, 10,87 mmol) trong metanol (117 mL). Khử khí huyền phù thu được bằng 5 lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, sau đó thêm dung dịch chứa natri metoxit (14,9 mL, 65,2 mmol, 25 % khối lượng trong metanol) vào và gia nhiệt huyền phù tạo thành đến nhiệt độ bên trong là 60 °C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat (66 mL), và cô một phần đến tổng thể tích xấp xỉ 33 mL để loại bỏ metanol. Pha loãng huyền phù tạo thành với etyl axetat (66 mL) và dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (70 mL, độ pH cuối cùng < 3). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 33 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (19 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc qua Celite® (5 g thủy tinh frit dùng một lần) và cô trong chân không. Nạp phần cặn cùng với axetonitril (33 mL) và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,6781 g, 10,48 mmol, hiệu suất 96%), mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,99 3,86 (m, 4H), 3,81 3,69 (m, 2H), 3,50 3,39 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 1,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H); MS (ESI^-) m/z 445 $[M-H]^-$.

Ví dụ 22I: 5-{1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối trietylamin

Tạo huyền phù sản phẩm của Ví dụ 22H (2,6869 g, 6,02 mmol) trong axit formic (13,4 mL, 307 mmol, 88%), huyền phù nhanh chóng chuyển thành huyền phù màu vàng. Sau 15 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng kết hợp với bổ sung từ từ nước muối (54 mL). Chiết hỗn hợp nước bằng hỗn hợp có tỷ lệ 2:1 của etyl axetat và axetonitril (3 × 27 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 13 mL), làm khô trên natri sulfat, và lọc. Thêm trietylamin (2,52 mL, 18,06 mmol) và silica (10 g) vào dung dịch thô, và cô huyền phù thu được trong chân không. Nạp khô bột màu vàng thu được lên cột 80 g silica gel và rửa giải bằng gradien của metanol 0–20% trong diclometan có chứa trietylamin 0,2% thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2400 g, 6,02 mmol, hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu vàng hút ẩm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,94 (s,

1H), 3,80 – 3,71 (m, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 7,6, 5,9 Hz, 2H), 2,56 – 2,40 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 22J: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metoxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 4-metoxy-3,3-dimetylbutan-1-amin (0,037 g, 0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g, rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0221 g, 0,051 mmol, hiệu suất 27,7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (br s, 1H), 8,41 (br s, 2H), 6,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,87 – 2,64 (m, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,68 (dq, J = 11,2, 5,7 Hz, 1H), 1,62 – 1,53 (m, 2H), 0,90 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 430 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metoxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 122)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 4-metoxy-3-(3-metoxy-3-metylbutyl)amin (0,033 g, 0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0162 g, 0,039 mmol, hiệu suất 21%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 6,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,64 (m, 2H), 2,59 –

2,50 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 2H), 1,69 (qd, J = 11,2, 5,7 Hz, 1H), 1,15 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 416 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 123)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutan-1-amin (0,043 g, 0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0200 g, 0,044 mmol, hiệu suất 23,8%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 6,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 3H), 2,90 – 2,64 (m, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,15 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,14 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 454 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 124)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etan-1-amin hydroclorua (0,053 g, 0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0161 g, 0,036 mmol, hiệu suất 19,2%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (br s, 1H), 8,44 (br s, 2H), 6,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 3H), 2,86 – 2,64 (m,

2H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 10,4, 6,5 Hz, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,90 – 0,83 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 452 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26: 5-{7-[(2,2-diflo-2-phenyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 125)

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 22I (110 mg, 0,218 mmol), 2,2-diflo-2-phenyletanamin, muối của axit clohydric (85 mg, 0,437 mmol), trietylamin (66,3 mg, 0,655 mmol) và natri xyanoborohydrua (27,5 mg, 0,437 mmol) trong axetonitril (2,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau đó thêm từ từ dung dịch HCl 4N trong dioxan (0,983 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó cô. Hòa tan phần cặn thu được trong metanol và nước (tỷ lệ 10:1, 5 mL), và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 0–65% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (54 mg, 0,119 mmol, hiệu suất 54%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (br s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,50 (m, 1H); MS (ESI-) *m/z* 454 $[M-H]^-$.

Ví dụ 27: 5-{7-[(3-xyclopropyl-2,2-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 126)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 26 thay thế 3-xyclopropyl-2,2-diflopropan-1-amin, muối của axit clohydric cho 2,2-diflo-2-phenyletanamin, muối của axit clohydric. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (br s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 0,81 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,18 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 432 $[M-H]^-$.

Ví dụ 28: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 127)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,015 g, 0,238 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,107 g, 0,199 mmol) và 4-amino-2-metylbutan-2-ol (0,033 mL, 0,298 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl

(0,497 mL, 1,987 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04679 g, 0,117 mmol, hiệu suất 58,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,41 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,93 – 2,56 (m, 6H), 2,21 (dd, J = 15,3, 8,1 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 1,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (dt, J = 13,4, 7,5 Hz, 1H), 1,09 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 402 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[metyl(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 128)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và metyl(3-metylbutyl)amin hydroclorua (0,038 g, 0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0106 g, 0,027 mmol, hiệu suất 14,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,40 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 6,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,62 (br s, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,90 – 2,69 (m, 6H), 2,15 (br d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,68 – 1,48 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 129)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 4-metylpentan-1-amin (0,028 g, 0,279 mmol) trong

axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0105 g, 0,026 mmol, hiệu suất 14,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,31 (br s, 2H), 6,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,08 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,77 (qt, J = 17,4, 8,2 Hz, 2H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,63 – 1,50 (m, 2H), 1,28 – 1,13 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 400 [M+H]$^+$.

Ví dụ 31: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-(triflometyl)butyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 130)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 4-amino-1,1,1-triflo-2-(triflometyl)butan-2-ol (0,059 g, 0,0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,462 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g rửa giải bằng gradien của metanol 5-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0354 g, 0,069 mmol, hiệu suất 37,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,43 (br s, 2H), 7,07 (br s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,19 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 16,2, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (qt, J = 17,4, 5,4 Hz, 2H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 2,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,66 (qd, J = 10,5, 5,3 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 510 [M+H]$^+$.

Ví dụ 32: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[4,4,4-triflo-3-(triflometyl)butyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 131)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,014 g, 0,223 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,100 g, 0,186 mmol) và 4,4,4-triflo-3-(triflometyl)butan-1-amin hydroclorua

(0,064 g, 0,279 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (0,464 mL, 1,857 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 90 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g rửa giải bằng gradien của metanol 5–100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0177 g, 0,036 mmol, hiệu suất 19,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,59 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,23 (ddt, J = 11,1, 8,5, 4,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,21 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 2,78 (qt, J = 17,4, 8,4 Hz, 2H), 2,60 – 2,43 (m, 1H), 2,21 –2,06 (m, 3H), 1,71 (qd, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 510 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33: 5-{7-[(2,2-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 132)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 17 thay thế 2,2-diflopropan-1-amin cho 3,3,3-triflopropan-1-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (br s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,71 (t, J = 19 Hz, 3H), 1,59 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 392 $[M-H]^-$.

Ví dụ 34: 5-{(7*R*)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 133)

Sản phẩm của Ví dụ 2 (100 mg, 0,261 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều áp ngược được thiết lập để giữa áp suất ở 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 45%:CO_2. Việc

thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 0,068 mmol, thu hồi 52%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 2. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tạm thời tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký cho sản phẩm của Ví dụ 19.

Ví dụ 35: 5-{(7*S*)-7-[(2-xyclopropyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 134)

Sản phẩm của Ví dụ 2 (100 mg, 0,261 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều áp ngược được thiết lập để giữa áp suất ở 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 45%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (25,7 mg, 0,067 mmol, thu hồi 51,4%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 2. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tạm thời tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký cho sản phẩm của Ví dụ 18.

Ví dụ 36: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(pyridin-2-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 135)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 26 thay thế 2-(pyridin-2-yl)etanamin cho 2,2-diflo-2-phenyletanamin, muối của axit clohydric. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,51 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 2, 7 Hz, 1H), 7,31 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7, 6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,13 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,46 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 419 [M-1]$^-$.

Ví dụ 37: 5-{(7*RS*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3*RS*)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 136)

Ví dụ 37A: tert-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat

Thêm *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-1-carboxylat (3,05 g, 10,32 mmol) và natri cacbonat 1 M (12,90 mL, 25,8 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 1G trong dioxan (20 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (497 mg, 0,43 mmol) vào, và sục hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Cho phần cặn chạy sắc ký cột (khô nạp với đất tảo silic, CH_3OH 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,75 g, 6,77 mmol, hiệu suất 79%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,75 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 6,59 – 6,52 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,47 (d, J = 10,6 Hz, 9H); MS (APCI$^-$) *m/z* 551 [M-H]$^-$.

Ví dụ 37B: tert-butyl 3-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm Pd 5%/C (2,8 g, 12,26 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 37A (2,76 g, 4,99 mmol) và tetrahydrofuran (THF) (10 mL) trong thiết bị phản ứng Parr® Barnstead Hastelloy C dung tích 20 mL, và khuấy hỗn hợp thu được trong 68 giờ trong môi trường hydro (61 psi) ở 25 °C. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và cho phần cặn thô chạy sắc ký HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm). 30–100% gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g, 3,65 mmol, hiệu suất 73,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 3,55 –3,44 (m, 2H), 3,37 – 3,21 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,42 (d, J = 4,3 Hz, 9H); MS (APCI$^-$) *m/z* 464 [M-H]$^-$.

Ví dụ 37C: tert-butyl 3-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Thêm sản phẩm của Ví dụ 37B (420 mg, 0,902 mmol) và axit axetic (9 mL) vào Pd 5%/C (840 mg, 3,68 mmol) trong bình phản ứng Hastelloy C dung tích 50 mL, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ trong môi trường hydro (110 psi) mà không có gia nhiệt bên ngoài. Sau đó, thêm $Pd(OH)_2$ 10%/C (420 mg, 1,495 mmol) vào bình phản ứng, và tiếp tục phản ứng hydro hóa trong môi trường hydro (110 psi) trong 20 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc, loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS ($APCI^-$) *m/z* 468 $[M-H]^-$

Ví dụ 37D: 5-{(7RS)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3RS)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 37C (100 mg, 0,213 mmol) trong diclometan (DCM) (1 mL) và axit trifloaxetic (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 30 phút, loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và cho phần cặn trải qua HPLC điều chế [cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0–0,5 phút 5% A, 0,5–20,5 phút gradien tuyến tính 05–100% A, 20,7–22,7 phút 100% A, 22,7–23 phút gradien tuyến tính 100–05% A)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (hóa học lập thể được chỉ định tùy ý) và đồng phân không đối quang, Ví dụ 39. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,81 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,6, 5,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,54 (m, 2H), 2,21 – 1,98 (m, 3H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 3H), 1,30 (qd, J = 11,3, 5,5 Hz, 1H); MS ($APCI^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$; thời gian lưu = 14,6 phút.

Ví dụ 38: 5-{(7*RS*)-7-[(3*RS*)-1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 137)

Hòa tan sản phẩm thô của Ví dụ 37C (100 mg, 0,213 mmol) trong diclometan (DCM) (1 mL) và axit trifloaxetic (1 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat thô được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Thêm xyclopropansulfonyl clorua (0,055 mL, 0,541 mmol) vào dung dịch chứa 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat thô trong metylen clorua (DCM) (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng tiếp

theo là bazơ Hunig (*N,N*-diisopropyletylamin) (0,142 mL, 0,812 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và phân pha phần cặn thô vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Tách lớp hữu cơ, loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và cho phần cặn thô chạy sắc ký HPLC điều chế [cột Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm AXIA™ 150×30 mm rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0–0,5 phút 5% A, 0,5–20,5 phút gradien tuyến tính 05–100% A, 20,7–22,7 phút 100% A, 22,7–23 phút gradien tuyến tính 100–05% A)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (hóa học lập thể được chỉ định tùy ý) và đồng phân không đối quang, Ví dụ 40. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,97 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,54 (dd, J = 9,6, 7,4 Hz, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 3,26 (td, J = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,81 – 2,64 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,21 (dd, J = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,67 – 1,52 (m, 2H), 1,32 (qd, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 4H); MS (APCI$^-$) *m/z* 472 [M-H]$^-$; thời gian lưu = 15,4 phút.

Ví dụ 39: 5-{(7*RS*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3*SR*)-pyrolidin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 138)

Tinh chế hợp chất này như được mô tả trong Ví dụ 37 thu được hợp chất đồng phân không đối quang nêu ở đề mục (hóa học lập thể được chỉ định tùy ý). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,68 (phổ rộng, 1H), 8,65 – 8,58 (phổ rộng, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,78 – 2,58 (m, 3H), 2,25 – 2,09 (m, 3H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,41 – 1,29 (m, 1H). MS (APCI$^+$) *m/z* 370 [M+H]$^+$; thời gian lưu = 15,8 phút.

Ví dụ 40: 5-{(7*RS*)-7-[(3*SR*)-1-(xyclopropansulfonyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 139)

Tinh chế hợp chất này như được mô tả trong Ví dụ 38 thu được hợp chất đồng phân không đối quang nêu ở đề mục (hóa học lập thể được chỉ định tùy ý). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,94 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,57 (dd, J = 9,8, 7,5 Hz, 1H), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 3,26 (td, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,82 – 2,58 (m, 4H), 2,25 – 2,05 (m, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,80 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,69 – 1,50 (m, 2H), 1,34 (tq,

J = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 4H); MS (APCI$^-$) *m/z* 472 [M-H]$^-$; thời gian lưu = 14,8 phút.

Ví dụ 41: 5-{7-[1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 140)

Hòa tan sản phẩm thô của ví dụ 37C (100 mg, 0,213 mmol) trong diclometan (DCM) (1 mL) và axit trifloaxetic (1 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat thô được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Hòa tan 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(pyrolidin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat thô trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (3 mL) tiếp theo là bổ sung natri cacbonat (57,4 mg, 0,541 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm xyclopropancarbaldehyt (56,9 mg, 0,812 mmol) và axit axetic (0,077 mL, 1,354 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm natri xyanoborohydrua (102 mg, 1,624 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong hai giờ. Sau đó phân pha hỗn hợp này vào giữa nước (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Tách lớp nước và sau đó chiết bằng etyl axetat (2 × 3 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (5 mL) và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và cho phần cặn thô chạy sắc ký HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm). 30–100% gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, 0,052 mmol, hiệu suất 19%) ở dạng hỗn hợp không thể tách rời của các chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1,7:1. MS (APCI$^-$) *m/z* 422 [M-H]$^-$.

Ví dụ 42: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 141)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 26 thay thế 2-(1*H*-pyrazol-1-yl)etanamin, axit clohydric cho 2,2-diflo-2-phenyletanamin, muối của axit clohydric. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,10 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,32 (m,

2H), 3,92 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,59 (m, 1H); MS (ESI^-) m/z 408 $[M-1]^-$.

Ví dụ 43: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(4,4,4-triflobutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 142)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 1 thay thế 1,1,1-triflo-4-iodobutan cho 1-bromo-3-metylbutan. Tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 0–55% gradien của CH_3OH trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (38 mg, 0,086 mmol, hiệu suất 46%) ở dạng muối amoni. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (br s, 1H), 7,09 (br s, 4H), 6,42 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,72 (m, 3H); MS (ESI^-) *m/z* 425 $[M-1]^-$.

Ví dụ 44: 5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 143)

Ví dụ 44A: N-[6-(benzyloxy)-4-bromo-2-flo-3-formylphenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Làm lạnh dung dịch chứa diisopropylamin (4,80 mL, 33,7 mmol) trong tetrahydrofuran (21 mL) đến nhiệt độ bên trong là –73 °C, và thêm *n*-butyllithi (14,0 mL, 33,7 mmol, 2,5 M trong các hexan) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, tăng nhiệt độ đến 0 °C, khuấy trong 10 phút, và sau đó làm lạnh lại đến –73 °C. Làm lạnh dung dịch chứa *N*-(2-(benzyloxy)-4-bromo-6-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất từ Ví dụ 12C) (6,00 g, 15,3 mmol) trong tetrahydrofuran (41 mL) đến nhiệt độ bên trong là –76 °C, và thêm dung dịch lithi diisopropylamit được điều chế trên đây vào ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá –70 °C. Sau khi già hóa trong 75 phút, thêm dung dịch chứa *N,N*-dimetylformamit (4,74 mL, 185 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) vào ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá –68 °C. Sau 20 phút, dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (30 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa etyl axetat (2 × 50 mL) và nước (50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (4 × 20 mL), làm khô trên natri sulfat,

sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm thu được dầu nhớt mà ngay lập tức được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [80 g SiO_2, gradien từ các heptan → etyl axetat 30%/các heptan, 60 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,58 g, 8,42 mmol, hiệu suất 55,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,21 (br s, 1H), 10,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,27 (m, 5H), 5,38 (s, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 421 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44B: tert-butyl {[4-(benzyloxy)-6-bromo-2-flo-3-(2,2,2-trifloaxetamido)phenyl]metyl}{2-[metoxy(metyl)amino]-2-oxoetyl}carbamat

Thêm trietylamin (4,11 mL, 29,5 mmol) vào dung dịch chứa 2-amino-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit hydrobromua (5,86 g, 29,5 mmol) trong metanol (89 mL). Sau 5 phút, thêm axit axetic (0,766 mL, 13,39 mmol) vào tiếp theo là dung dịch chứa *N*-[6-(benzyloxy)-4-bromo-2-flo-3-formylphenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (11,25 g, 26,8 mmol) trong metanol (89 mL). Sau 20 phút, thêm natri triaxetoxyborohydrua (11,35 g, 53,6 mmol) vào trong một phần, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm dung dịch chứa 2-amino-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit hydrobromua (1,40 g, 7,03 mmol) và trietylamin (1,20 mL, 8,61 mmol) trong metanol (15 mL) vào tiếp theo là natri triaxetoxyborohydrua (3,00 g, 14,2 mmol). Sau 25 phút, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước (200 mL) và chiết vào etyl axetat (2 × 100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 15,48 g phần cặn dính. Hòa tan phần cặn này trong diclometan (179 mL) và thêm trietylamin (4,11 mL, 29,5 mmol) vào tiếp theo là di-*tert*-butyl dicacbonat (6,43 g, 29,5 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 14 giờ, thêm nước (100 mL) vào, và chiết hỗn hợp này vào etyl axetat (2 × 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 18,7 g dầu nhớt mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [220 g SiO_2, các heptan → etyl axetat 50%/các heptan, 150 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,1 g, 19,4 mmol, hiệu suất 72,4%). MS (APCI$^+$) m/z 624 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44C: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-4-oxo-7-(2,2,2-trifloaxetamido)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Làm lạnh dung dịch chứa *tert*-butyl {[4-(benzyloxy)-6-bromo-2-flo-3-(2,2,2-trifloaxetamido)phenyl]metyl}{2-[metoxy(metyl)amino]-2-oxoetyl}carbamat (11,0 g, 17,7 mmol) trong tetrahydrofuran (142 mL) đến nhiệt độ bên trong là –75 °C, và thêm *n*-butyllithi (15,1 mL, 36,3 mmol, 2,5 M trong các hexan) vào ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá –70 °C. Sau 5 phút, dập tắt phản ứng bằng amoni clorua

trong nước bão hòa (20 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa etyl axetat (150 mL) và nước (100 mL). Chiết lại lớp nước bằng etyl axetat (1 × 50 mL), và làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 10,2 g dầu nhớt mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [120 g SiO_2, các heptan → etyl axetat 30%/các heptan, 85 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,44 g, 13,4 mmol, hiệu suất 68,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49–7,31 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 481 $[M–H]^-$.

Ví dụ 44D: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-4-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin (1,13 mL, 6,22 mmol) và metyl bromoaxetat (0,372 mL, 4,04 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-4-oxo-7-(2,2,2-trifloaxetamido)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (1,50 g, 3,11 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit khan (7,8 mL), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong là 60 °C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và phân pha vào giữa etyl axetat (25 mL) và amoni clorua trong nước bão hòa (20 mL). Rửa tiếp lớp hữu cơ rửa bằng amoni clorua trong nước bão hòa (4 × 20 mL), làm khô trên natri sulfat, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,11 g dầu màu cam mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [24 g SiO_2, các heptan → etyl axetat 25%/các heptan, 35 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,29 g, 2,33 mmol, hiệu suất 74,9%). MS (APCI$^+$) *m/z* 574 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 44E: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-4-[(1H-imidazol-1-carbothioyl)oxy]-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm natri borohydrua (0,088 g, 2,33 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-4-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (1,29 g, 2,33 mmol) trong tetrahydrofuran khan (23 mL) trong một phần. Sau 5 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (20 mL) và dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (2 mL). Chiết lại lớp nước bằng etyl axetat (1 × 20 mL), và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,26 g dầu. Hòa tan dầu này trong diclometan (23 mL) và thêm 4-dimetylaminopyridin (0,085 g, 0,698 mmol) tiếp theo là 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (0,539 g, 3,02 mmol) vào. Sau 45 phút, cô trực tiếp hỗn hợp phản ứng để tạo ra dầu mà

ngay lập tức được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [24 g SiO_2, các heptan → axeton 25%/các heptan, 35 mL/phút, phát hiện ở 216 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,03 g, 1,54 mmol, 66,3% hiệu suất cho hai bước). MS ($APCI^+$) *m/z* 667 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44F: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm tributyltin hydrua (0,457 mL, 1,70 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-4-[(1*H*-imidazol-1-carbothioyl)oxy]-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (1,029 g, 1,54 mmol) và benzen (26 mL). Thêm dung dịch chứa trietylboran (1,70 mL, 1,70 mmol, 1,0 M trong tetrahydrofuran) trong một phần vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 8 phút, cô hỗn hợp phản ứng đến 1,5 mL và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh trên silica gel [24 g SiO_2, các heptan → axeton 20%/các heptan, 35 mL/phút, phát hiện ở 208 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,705 g, 1,30 mmol, hiệu suất 85%). MS (ESI^-) *m/z* 539 $[M–H]^-$.

Ví dụ 44G: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm natri metoxit (0,70 mL, 3,05 mmol, 25% khối lượng/khối lượng trong metanol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (0,660 g, 1,22 mmol) trong metanol khan (8,1 mL), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong là 50 °C. Sau 2 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (10 mL). Phân pha hỗn hợp này vào giữa etyl axetat (30 mL) và nước (10 mL), chiết lại lớp nước bằng etyl axetat (2 × 5 mL), và làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Để loại bỏ nước ngoại sinh, hòa tan phần cặn trong etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước muối (1 × 10 mL), làm khô trên natri sulfat, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 0,702 g dầu mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [12 g SiO_2, các heptan → axeton 25%/các heptan, 30 mL/phút, phát hiện ở 208 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,412 g, 0,927 mmol, hiệu suất 71,1%). MS (ESI^+) *m/z* 445 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44H: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm rượu allyl (0,095 mL, 1,39 mmol) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (0,121 mL, 1,39 mmol) trong diclometan (4,6 mL) ở nhiệt độ bên trong là 0 °C ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá 7 °C. Sau 30 phút, thêm dung dịch được điều chế trước chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (0,425 g, 0,927 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,324 mL, 1,854 mmol) trong diclometan (4,6 mL) vào ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá 7 °C. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng nước (48 mL) và khuấy trong 5 phút. Sau đó tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 24 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 0,530 g bọt, mà được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo.

Khử khí dung dịch chứa alloc-sulfonylure trên đây (0,473 g, 0,778 mmol) trong metanol khan (8,6 mL) thông qua sục nitơ dưới bề mặt trong 15 phút. Sau đó, thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,018 g, 0,016 mmol) tiếp theo là dung dịch chứa natri metoxit (1,07 mL, 4,67 mmol, 25% khối lượng/khối lượng trong metanol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ lớp áo bằng 60 °C. Sau 15 phút, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng HCl 1M (1 mL), và phân pha vào giữa etyl axetat (4 mL) và nước (3 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 1 mL), và rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (1 × 5 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (314 mg, 0,639 mmol, hiệu suất 82%). MS (ESI^-) *m/z* 490 $[M–H]^-$.

Ví dụ 44I: 5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh huyền phù chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (37,7 mg, 0,077 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (34,1 mg, 0,230 mmol) trong diclometan (0,76 mL) đến –78 °C, và thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (153 µL, 0,153 mmol, 1,0 M trong diclometan) vào trong 5 phút. Sau 15 phút, dập tắt phản ứng bằng metanol khan (31,0 µL, 0,767 mmol) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi thu được chất rắn mà được nghiền nhỏ với heptan (3 × 1 mL) và diclometan (2 × 1 mL). Sau đó hòa tan vật liệu thô trong nước (2 mL), lọc qua nút cotton để loại bỏ phần cặn màu vàng, và tinh chế bằng HPLC pha đảo [Cột Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AX (00G-4253-U0-AX), 250 × 30 mm, 50 mL/phút, 1 lần bơm, CH_3CN 5% → 95%/H_2O (với

nước tinh khiết, không có đệm) trong 15 phút, giám sát/thu hồi ở 205 nm]. Rửa giải sản phẩm này bằng dung môi trước và sau đó đông khô (0,031 mbar) trong 8 giờ thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,3 mg, 0,031 mmol, hiệu suất 40,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,49 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,14 (app t, J = 3,8 Hz, 2H); 3,32 (app q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,9 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 300 $[M–H]^-$

.

Ví dụ 45: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 144)

Ví dụ 45A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(4-metylpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit trifloaxetic (118 µL, 1,53 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (50 mg, 0,102 mmol) trong diclometan (2,0 mL). Sau 90 phút, cô trực tiếp hỗn hợp phản ứng, tạo huyền phù chất nền trong diclometan (1,0 mL) và thêm *N,N*-diisopropyletylamin (71,1 µL, 0,407 mmol) vào, thu được dung dịch đồng nhất. Sau đó, thêm 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamini tetrafloborat (TBTU) (35,9 mg, 0,112 mmol) tiếp theo là axit 4-metylvaleric (13,0 mg, 0,112 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, phân phối *N,N*-diisopropyletylamin (71,1 µL, 0,407 mmol) bổ sung vào. Sau 5 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (2 mL), dập tắt phản ứng bằng HCl 1M (2 mL), và chiết vào diclometan (2 × 2 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (1 × 2 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu màu vàng mà ngay lập tức được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel [4 g SiO_2, các heptan → axeton 95%/các heptan, 18 mL/phút, giám sát ở bước sóng 205 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,0 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 69,9%). MS (APCI$^+$) *m/z* 490 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45B: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit

Làm lạnh huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(4-metylpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (74,7 mg, 0,153 mmol) và

1,2,3,4,5-pentametylbenzen (67,9 mg, 0,458 mmol) trong diclometan (1,5 mL) đến –78 °C, và thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (305 µL, 0,305 mmol, 1,0 M trong diclometan) vào trong 5 phút. Sau 15 phút, dập tắt phản ứng bằng metanol khan (61,7 µl, 1,53 mmol) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi thu được chất rắn mà được nghiền nhỏ với heptan (3 × 1 mL). Sau đó hòa tan vật liệu thô trong dimetyl sulfoxit (2 mL) và tinh chế bằng HPLC pha đảo [Cột Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AX (00G-4253-U0-AX), 250 × 30 mm, 50 mL/phút, 1 lần bơm, CH_3CN 5% → 95% /H_2O (đệm có chứa 29,4 g amoni axetat trong 18 L nước) trong 15 phút, giám sát/thu hồi ở 205 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,6 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 35,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (hỗn hợp có tỷ lệ 60:40 của các đồng phân quay ở 27 °C) δ ppm 6,51 (br s, 1H), 4,51 (s, 0,8H), 4,46 (s, 1,2H), 3,94 (s, 0,8H), 3,93 (s, 1,2H), 3,63 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 1,2H) 2,64 (t, J = 5,9 Hz, 0,8H), 2,38 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 1,55 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,40 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 145)

Thêm axit trifloaxetic (141 µl, 1,83 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (60 mg, 0,122 mmol) trong diclometan (1,1 mL). Sau 25 phút, cô trực tiếp hỗn hợp phản ứng, tạo huyền phù trong axetonitril (1,4 mL), và thêm kali cacbonat (84 mg, 0,610 mmol) tiếp theo là 1-bromo-4-metylpentan (40,3 mg, 0,244 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60 °C. Sau 16 giờ, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, lọc thông qua phễu lọc 0,45 µm Whatman PTFE, và loại bỏ các chất dễ bay hơi thu được phần cặn mà được tạo huyền phù với 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (46,0 mg, 0,310 mmol) trong diclometan (1,0 mL) và làm lạnh đến –78 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa bo triclorua (207 µL, 0,207 mmol, 1,0 M trong diclometan) vào trong 5 phút. Sau 15 phút, phân phối bo triclorua (1,86 mL, 1,86 mmol, 1,0 M trong diclometan) bổ sung vào. Sau 15 phút, dập tắt phản ứng bằng etanol khan (302 µL, 5,17 mmol) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi thu được chất rắn mà được nghiền nhỏ với heptan (3 × 1 mL). Sau đó hòa tan vật liệu thô trong metanol (2,5 mL) và tinh chế bằng HPLC pha đảo [Cột Luna® 10 µM C18(2) 100 Å, AX (00G-4253-U0-AX),

250 × 30 mm, 50 mL/phút, 1 lần bơm, CH_3CN 5% → 95%/H_2O (với nước tinh khiết, không có đệm) trong 15 phút, giám sát/thu hồi ở 205 nm] thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,1 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 19,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,64 (br s, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,69 (pent, J = 8,0 Hz, 2H), 1,55 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

Ví dụ 47: 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 146)

Ví dụ 21 (76 mg, 0,179 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động bao gồm CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (70:30) ở nồng độ 2 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (4 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 45%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 27,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (br s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 424 $[M-H]^-$.

Ví dụ 48: 5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflobutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 147)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 47. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất cho hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 0,012 mmol, hiệu suất 6,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (br s, 1H),

7,26 (br s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 424 $[M-H]^-$.

Ví dụ 49: 5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 148)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,168 g, 2,68 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (1,12 g, 2,23 mmol) và 2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etan-1-amin hydroclorua (0,634 g, 3,35 mmol) trong axetonitril (22 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,506 mL, 26,8 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và pha loãng với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (5 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,1414 g, 0,262 mmol, hiệu suất 11,8%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (br s, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,77 – 3,70 (m, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,17 – 3,09 (m, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 16,4, 9,6 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 10,4, 6,3 Hz, 2H), 1,70 (td, J = 11,2, 10,4, 4,8 Hz, 2H), 1,01 – 0,94 (m, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 540 $[M+H]^+$.

Các phân đoạn rửa giải đầu tiên cho sản phẩm phụ rượu 5-{1-flo-7-hydroxy-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,303 g, 0,75 mmol, hiệu suất 32%) ở dạng muối amoni. MS ($APCI^+$) *m/z* 422 $[M+NH_4]^+$.

Raxemic 5-{1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,1414 g, 0,262 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh

bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 45%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho 5-[(7*R*)-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (54,4 mg, 0,101 mmol, thu hồi 77%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS giống với dữ liệu của vật liệu raxemic. Cấu hình tuyệt đối được chỉ định theo cách tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký với sản phẩm của Ví dụ 19.

Thêm dung dịch chứa hydro clorua (0,126 mL, 0,504 mmol, 4 M trong dioxan) vào huyền phù chứa 5-[(7*R*)-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-({2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (54,4 mg, 0,101 mmol) trong axetonitril (1,1 mL). Sau 2,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (1 mL), dập tắt phản ứng bằng amoni hydroxit (0,023 mL, 1,210 mmol), và sau đó pha loãng với nước (0,5 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô huyền phù thu được. Nạp khô phần cặn khô lên trên cột 100 g C18, và tinh chế bằng sắc ký lỏng pha đảo, tốc độ dòng 60 mL/phút, gradien của 10-50% (10 thể tích cột) sau đó 50-100% (6 thể tích cột), sau đó phun ở 100% (1 thể tích cột) metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,7 mg, 0,057 mmol, hiệu suất 57%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS giống với sản phẩm của Ví dụ 25.

Ví dụ 50: 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl phenylcarbamat (Hợp chất 149)

Thêm phenyl isoxyanat (0,02 mL, 0,183 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm phụ rượu từ Ví dụ 49, 5-{1-flo-7-hydroxy-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (50 mg, 0,118 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (1,2 mg, 9,9 µmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Sau 20 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng thông qua thủy tinh vi sợi frit, được nạp trực tiếp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025

M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl phenylcarbamat (0,0238 g, 0,044 mmol, hiệu suất 45,9%). MS (APCI$^+$) *m/z* 541 $[M+NH_4]^+$.

Thêm dung dịch chứa hydro clorua (0,053 mL, 0,210 mmol, 4 M trong dioxan) vào huyền phù chứa 8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl phenylcarbamat (0,022 g, 0,042 mmol) trong axetonitril (0,45 mL). Sau 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (1 mL), dập tắt phản ứng bằng amoni hydroxit (0,005 mL, 0,252 mmol), và sau đó pha loãng với nước (0,5 mL). Thêm Celite® (1 g) vào và cô huyền phù thu được. Nạp khô phần cặn khô lên trên cột C18 50 g, và tinh chế bằng sắc ký lỏng pha đảo, tốc độ dòng 60 mL/phút, gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,2 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,65 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,99 – 6,94 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,17 – 5,10 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 16,9, 4,8 Hz, 1H), 2,89 – 2,64 (m, 3H); MS (APCI$^-$) *m/z* 434 $[M-H]^-$.

Ví dụ 51: 4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]amino}-2,2-dimetylbutannitril (Hợp chất 150)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,030 g, 0,477 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,200 g, 0,397 mmol) và 4-amino-2,2-dimetylbutannitril (0,074 mL, 0,596 mmol) trong axetonitril (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (0,5 mL, 1,99 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,045 mL, 2,38 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô). Tinh chế tiếp vậy liệu đã tinh chế bằng sắc ký bằng cách nghiền nhỏ với axetonitril (4 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011 g, 0,027 mmol, hiệu suất 7%). ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 3H), 2,86 – 2,66 (m, 3H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 11,1, 5,8 Hz, 2H), 1,68 (tt, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 411 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 151)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,030 g, 0,477 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,20 g, 0,397 mmol) và 4-amino-1,1,1-triflobutan-2-ol hydroclorua (0,107 g, 0,596 mmol) trong axetonitril (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (0,496 mL, 1,99 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,045 mL, 2,38 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,048 g, 0,109 mmol, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 7,10 (br s, 2H), 6,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,76 (dt, J = 17,3, 5,8 Hz, 2H), 2,67 – 2,51 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 16,5, 7,3 Hz, 1H), 1,80 (ddd, J = 12,1, 8,6, 5,5 Hz, 1H), 2,04 – 1,50 (m, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 442 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3-metoxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 152)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,030 g, 0,477 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,20 g, 0,397 mmol) và 4,4,4-triflo-3-metoxybutan-1-amin (0,082 mL, 0,596 mmol) trong axetonitril (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (0,496 mL, 1,99 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,045 mL, 2,383 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong

dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016 g, 0,034 mmol, hiệu suất 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,16 (s, 1H), 6,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,34 – 3,28 (m, 1H), 3,09 – 2,93 (m, 2H), 2,89 – 2,56 (m, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,47 (m, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 456 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(5,5,5-triflopentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 153)

Ví dụ 54A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat

Thêm axit trifloaxetic (0,1 mL, 1,34 mmol, 15,0 đương lượng) vào huyền phù chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat, sản phẩm của Ví dụ 44H (44 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng), trong diclometan (0,45 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm với ete (1,0 mL) ở 23 °C. Kết tủa ngay lập tức được hình thành. Cô hỗn hợp đã pha loãng dưới dòng nitơ. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $[M+H+CH_3CN]^+$.

Ví dụ 54B: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(5,5,5-triflopentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Gia nhiệt huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,09 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (62 mg, 0,45 mmol, 5,0 đương lượng), và 5,5,5-triflopentyl 4-metylbenzensulfonat (40 mg, 0,14 mmol, 1,5 đương lượng; Erdeljac, N., và đồng tác giả *Chem. Commun*, 2018, *54*, 12002-12005) trong axetonitril (0,45 mL) đến 60 °C kết hợp với khuấy trong 19 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lần lượt pha loãng hỗn hợp phản ứng lạnh bằng dung dịch hydro clorua trong nước (1,0 M, 0,5 mL), nước (0,5 mL), và dimetyl sulfoxit (1,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol

100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút). Hợp chất nêu ở đề mục thu được (44 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54C: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(5,5,5-triflopentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0. 9 mL, 0,90 mmol, 11,3 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 54B (danh định 44 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (37 mg, 0,25 mmol, 3,0 đương lượng) trong diclometan (0,85 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở -78 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol (0,5 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, hiệu suất 41%, hai bước). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,52 (s, 1H), 4,10 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (2, 2H), 3,17 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,86 (app bs, 2H), 2,35—2,23 (m, 2H), 1,71 (app bs, 2H), 1,59—1,47; MS ($APCI^+$) *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Ví dụ 55: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{(3-metylbutyl)[(pyridin-2-yl)metyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 154)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,087 g, 1,39 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,3492 g, 0,693 mmol) và 2-(aminometyl)pyridin (0,192 mL, 1,66 mmol) trong axetonitril (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, thêm isovaleraldehyt (0,299 mL, 2,77 mmol) vào. Sau 6 giờ, dung dịch chứa hydro clorua (1,73 mL, 6,93 mmol, 4 M trong dioxan) Thêm từng giọt (sự thoát khí mạnh). Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,157 mL, 8,32 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (4 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (2 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô). Kết hợp các phân đoạn rửa giải sau và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,163 g, 0,341 mmol, hiệu suất 49%). ^1H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 – 3,58 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,27 – 3,06 (m, 3H), 2,90 – 2,68 (m, 4H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,59 – 1,41 (m, 3H), 0,83 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 2,2 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 477 $[M+H]^+$.

Ví dụ 56: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(pyridin-2-yl)metyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 155)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,087 g, 1,387 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,3492 g, 0,693 mmol) và 2-(aminometyl)pyridin (0,192 mL, 1,66 mmol) trong axetonitril (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, thêm isovaleraldehyt (0,299 mL, 2,77 mmol) vào. Sau 6 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (1,73 mL, 6,93 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng amoni hydroxit (0,157 mL, 8,32 mmol), và sau đó pha loãng với axetonitril (4 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (2 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô). Kết hợp các phân đoạn rửa giải trước và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0972 g, 0,239 mmol, hiệu suất 34,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) chỉ ra hỗn hợp gồm các đồng phân quay, dữ liệu đối với đồng phân quay chính là δ ppm 9,37 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), 8,57 (td, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,35 (dt, J = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,03 – 4,87 (m, 2H), 4,38 – 4,24 (m, 1H), 4,00 – 3,78 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 3,00 – 2,53 (m, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,89 – 1,62 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 477 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-2-hydroxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 156)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,045 g, 0,715 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,302 g, 0,600 mmol) và 1-amino-4,4,4-triflo-butan-2-ol (0,1 g, 0,699 mmol) trong axetonitril (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (1,19 mL, 4,77 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 2 giờ, dập tắt

phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng amoni hydroxit (0,068 mL, 3,57 mmol), và sau đó pha loãng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0694 g, 0,157 mmol, hiệu suất 26,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,65 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 1H), 3,94 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 2H), 2,86 – 2,67 (m, 2H), 2,64 – 2,41 (m, 2H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,79 – 1,62 (m, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 442 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58: 5-(7-{[2-(diflometoxy)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 157)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,045 g, 0,715 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,302 g, 0,600 mmol) và 2-(diflometoxy)etan-1-amin (0,1 g, 0,900 mmol) trong axetonitril (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (1,191 mL, 4,77 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,068 mL, 3,57 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (3 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0604 g, 0,148 mmol, hiệu suất 24,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,29 (s, 1H), 8,79 (br s, 2H), 6,80 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 3,96 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,52 – 3,44 (m, 1H), 3,39 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 17,2, 4,6 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 17,0, 11,4, 5,4 Hz, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,72 (qd, J = 11,7, 5,4 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 410 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentanimidoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 158)

Ví dụ 59A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-pentanimidoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-

1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm *N,N*-Diisopropyletylamin (0,15 mL, 0,84 mmol, 5,5 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,15 mmol, 1 đương lượng) và etyl pentanimidat hydroclorua (50 mg, 0,31 mmol, 2,0 đương lượng; Goebel, M, và đồng tác giả *ChemMedChem* 2009, 4, 1136–1142) trong axetonitril (0,75 mL) ở 23 °C. Đậy kín bình phản ứng, và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Bổ sung thêm etyl pentanimidat hydroclorua (150 mg, 0,93 mmol, 6,0 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,40 mL, 2,29 mmol, 15,0 đương lượng) vào ở 23 °C. Đậy kín bình phản ứng, và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 60 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Lần lượt pha loãng hỗn hợp đã làm lạnh bằng dung dịch hydro clorua trong nước (1,0 M, 3,0 mL) và dimetyl sulfoxit (3,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút). Hợp chất nêu ở đề mục (146 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI⁺) *m/z* 475 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59B: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentanimidoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,31 mL, 0,31 mmol, 1,0 đương lượng) vào huyền phù chứa pentametylbenzen (141 mg, 0,92 mmol, 3,0 đương lượng) và sản phẩm của Ví dụ 59A (danh định 146 mg, 0,307 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3,0 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở -78 °C. Bổ sung thêm dung dịch bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,35 mL, 0,35 mmol, 1,17 đương lượng) vào ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C. Bổ sung thêm dung dịch bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,40 mL, 0,40 mmol, 1,33 đương lượng) vào ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C. Sau đó lần lượt pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (1,5 mL) và etanol (1,5 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc

ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,031 mmol, hiệu suất 10%, hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,47 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,19 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,75—3,61 (m, 2H), 3,23 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,56—1,48 (m, 2H), 1,41—1,31 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,9 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 385 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60: 5-[2-(3-xyclopropylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 159)

Ví dụ 60A: 5-[6-(benzyloxy)-2-(3-xyclopropylpropyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đậy kín huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,15 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (106 mg, 0,77 mmol, 5,0 đương lượng), và 3-xyclopropylpropyl 4-metylbenzensulfonat (60 mg, 0,23 mmol, 1,5 đương lượng; Wagner, PJ, và đồng tác giả *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3837-3841) trong axetonitril (0,80 mL) trong lọ dung tích 4 mL. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Pha loãng hỗn hợp đã làm lạnh với dimetyl sulfoxit (3,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (68 mg, 0,14 mmol, hiệu suất 93%, hai bước). MS (APCI$^+$) m/z 474 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60B: 5-[2-(3-xyclopropylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 60A (65 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (61 mg, 0,41 mmol, 3,0 đương lượng) trong diclometan (1,4 mL) ở -78 °C vào dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,14 mL, 0,14 mmol, 1,0

đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở -78 °C. Bổ sung thêm dung dịch bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,30 mL, 0,30 mmol, 2,1 đương lượng) vào ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở -78 °C và sau đó pha loãng với metanol (0,5 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp sản phẩm đã làm ấm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm kết hợp và các phân đoạn kết hợp. Tinh chế lại phần cặn thu được bằng cách sử dụng các điều kiện sắc ký tương tự để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 9%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,33 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,69—2,62 (m, 2H), 2,59—2,54 (m, 2H), 2,49—2,44 (m, 2H), 1,59 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,24—1,13 (m, 4H), 0,74—0,65 (m, 1H), 0,40—0,36 (m, 2H), 0,02— –0,01 (m, 2H). MS (APCI$^+$) m/z 384 [M+H]$^+$.

Ví dụ 61: 5-[2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 160)

Ví dụ 61A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,200 g, 0,407 mmol, Ví dụ 44H) trong diclometan (1,4 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,19 mL, 2,4 mmol) vào và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với toluen (3 × 3 mL) và sau đó cho đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan (1:1) và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,159 g, 0,406 mmol, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,49 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,36 – 3,31 (m, 2H), 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) m/z 433,2 [M+CH$_3$CN+H]$^+$; MS (ESI$^-$) m/z 390,2 [M–H]$^-$.

Ví dụ 61B: tert-butyl 6-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat

Thêm 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,040 g, 0,10 mmol, Ví dụ 61A), *tert*-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (0,024 g, 0,11 mmol), và diclometan (0,34 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy huyền phu thu được ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, sau đó thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,043 g, 0,20 mmol) vào. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với natri bicacbonat bão hòa trong nước và khuấy trong 20 phút. Tiếp theo, thêm nước vào, và chiết hỗn hợp này bằng diclometan (4 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa lần lượt bằng natri clorua 50% trong nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI⁺) *m/z* 587,0 $[M+H]^+$; MS (ESI⁻) *m/z* 585,2 $[M-H]^-$.

Ví dụ 61C: tert-butyl 6-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat

Thêm *tert*-butyl 6-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (theo lý thuyết 0,10 mmol, Ví dụ 61B) và tetrahydrofuran (2 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi 5% trên cacbon (0,120 g, 0,525 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường cho 2,7 giờ trong môi trường hydro ở áp suất 50 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033 g, 0,066 mmol). Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI⁺) *m/z* 497,2 $[M+H]^+$; MS (ESI⁻) *m/z* 495,2 $[M-H]^-$.

Ví dụ 61D: 5-[2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 6-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (0,033 g, 0,066 mmol, Ví dụ 61C) trong diclometan (0,22 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,031 mL, 0,40 mmol) vào và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với toluen (3 × 3 mL) và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5–70% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)]. Kết hợp các phân đoạn có chứa sản phẩm và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan (1:1)

và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,0 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 13% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,44 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,76 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 2H), 2,43 – 2,36 (m, 1H), 2,14 – 1,95 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 397,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(6,6,6-triflohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 161)

Ví dụ 62A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(6,6,6-triflohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đậy kín huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng), trietylamin (0,18 mL, 1,3 mmol, 5,0 đương lượng), và 6-bromo-1,1,1-triflohexan (86 mg, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng) trong axetonitril (1,3 mL) trong lọ dung tích 4 mL. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Cô hỗn hợp đã làm làm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 39%). MS (APCI$^+$) *m/z* 530 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(6,6,6-triflohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 1,0 mL, 1,0 mmol, 10,0 đương lượng) xuống thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 62A (53 mg, 0,10 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (48 mg, 0,33 mmol, 3,3 đương lượng) trong diclometan (1,5 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C và sau đó từ từ pha loãng với etanol (0,8 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 30 phút đến 23 °C và cô. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (3 × 5 mL). Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025

M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,6 mg, hiệu suất 20%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,59 (bs, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,25—2,83 (m, 6H), 2,34—2,20 (m, 2H), 1,76—1,66 (m, 2H), 1,53 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (p, J = 7,7 Hz, 2H). MS (APCI$^+$) m/z 440 [M+H]$^+$.

Ví dụ 63: 5-{2-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 162)

Ví dụ 63A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đậy kín huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (176 mg, 1,27 mmol, 5,0 đương lượng), và 3-(bromometyl)-1,1-difloxyclobutan (61 mg, 0,33 mmol, 1,3 đương lượng) trong axetonitril (1,3 mL) trong lọ dung tích 4 mL. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng axetonitril (5 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cho dịch lọc đã gộp lại đi qua phễu lọc ống tiêm màng PTFE 0,45 µm Whatman®. Cô dịch lọc. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) m/z 496 [M+H]$^+$.

Ví dụ 63B: 5-{2-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 2,0 mL, 2,0 mmol, 7,9 đương lượng) xuống thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 63A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (122 mg, 0,92 mmol, 3,3 đương lượng) trong diclometan (2,0 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C và sau đó từ từ pha loãng với etanol (0,8 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 30 phút đến 23 °C và cô. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (3 × 5 mL). Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó

rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 8%, ba bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,71 (bs, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,52—4,08 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,11—2,63 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 406 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64: 5-[2-(azetidin-3-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 163)

Ví dụ 64A: tert-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]azetidin-1-carboxylat

Thêm 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,045 g, 0,12 mmol, Ví dụ 61A), *tert*-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,022 g, 0,13 mmol), và diclometan (0,38 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, sau đó thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,049 g, 0,23 mmol) vào. Sau 14 giờ, thêm tiếp *tert*-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,022 g, 0,13 mmol) và natri triaxetoxyhydroborat (0,049 g, 0,23 mmol) vào. Sau 4 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng với natri bicacbonat bão hòa trong nước và khuấy trong 20 phút. Tiếp theo, thêm nước vào, và chiết hỗn hợp này bằng diclometan (4 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa lần lượt bằng natri clorua 50% trong nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^+$) *m/z* 588,1 $[M+CH_3CN+H]^+$; MS (ESI$^-$) *m/z* 545,2 $[M–H]^-$.

Ví dụ 64B: tert-butyl 3-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]azetidin-1-carboxylat

Thêm *tert*-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]azetidin-1-carboxylat (theo lý thuyết 0,12 mmol, Ví dụ 64A) và tetrahydrofuran (2 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi 5% trên cacbon (0,057 g, 0,25 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 1,8 giờ trong môi trường hydro ở 100 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5–70% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat

0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019 g, 0,042 mmol, hiệu suất 36% cho hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,37 – 3,30 (m, 4H), 2,15 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 456,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64C: 5-[2-(azetidin-3-yl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]azetidin-1-carboxylat (0,019 g, 0,042 mmol, Ví dụ 64B) trong diclometan (0,21 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,019 mL, 0,25 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C. Sau 1 giờ, thêm tiếp axit 2,2,2-trifloaxetic (0,019 mL, 0,25 mmol) vào và loại bỏ bể làm lạnh. Sau 1,5 giờ nữa, cho hỗn hợp phản ứng đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan(1:1) và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,5 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 3H), 6,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10,9, 7,3 Hz, 2H), 3,97 – 3,89 (m, 4H), 3,48 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,73 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 357,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)amino]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 164)

Ví dụ 65A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit trifloaxetic (617 mg, 5,41 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 44H (133 mg, 0,271 mmol) trong diclometan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (137 mg, 0,271 mmol, hiệu suất 100%). MS (ESI$^-$) *m/z* 390 $[M-H]^-$.

Ví dụ 65B: tert-butyl {2-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]etyl}propan-2-ylcarbamat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 65A (138 mg, 0,274 mmol), trietylamin (139 mg, 1,370 mmol), *tert*-butyl isopropyl(2-oxoetyl)carbamat (60,7 mg, 0,301 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (232 mg, 1,096 mmol) trong axetonitril và metanol (4:1, 1,5 mL) ở

nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này metanol/nước (1:2, 2 mL) và lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 0-80% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (79 mg, 0,137 mmol, hiệu suất 50%). MS (ESI^-) *m/z* 575 $[M-H]^-$.

Ví dụ 65C: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{2-[(propan-2-yl)amino]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axit trifloaxetic (722 mg, 6,33 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 65B (73 mg, 0,127 mmol) trong diclometan (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (75 mg, 0,127 mmol, hiệu suất 100%) ở dạng muối của axit trifloaxetic. MS (ESI^-) *m/z* 475 $[M-H]^-$.

Ví dụ 65D: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)amino]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,48 mL, 1,48 mmol, 1 M trong diclometan) vào hỗn hợp gồm 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (55,0 mg, 0,371 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 65C (73 mg, 0,124 mmol) trong diclometan (3 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút, sau đó ở -20 °C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etanol (2 mL) vào hỗn hợp này và cô dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4 mL) và diclometan (6 × 3 mL) và làm khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, 0,066 mmol, hiệu suất 53%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,16 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 9,10 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,30 – 4,60 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,40 – 3,54 (m, 4H), 3,15 – 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 1,28 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 385 $[M-H]^-$.

Ví dụ 66: 5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 165)

Ví dụ 66A: tert-butyl 3-{[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]metyl}azetidin-1-carboxylat

Thêm 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,045 g, 0,12 mmol, Ví dụ 61A), *tert*-butyl 3-formylazetidin-1-carboxylat (0,023 g, 0,13 mmol), và diclometan (0,38 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, sau đó thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,049 g, 0,23 mmol)

vào. Sau 14 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với natri bicacbonat bão hòa trong nước và khuấy trong 20 phút. Tiếp theo, thêm nước vào, và chiết hỗn hợp này bằng diclometan (4 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa lần lượt bằng natri clorua 50% trong nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^+) *m/z* 561,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66B: tert-butyl 3-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]metyl}azetidin-1-carboxylat

Thêm *tert*-butyl 3-{[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}azetidin-1-carboxylat (theo lý thuyết 0,12 mmol, Ví dụ 66A) và tetrahydrofuran (2 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi 5% trên cacbon (0,067 g, 0,29 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường cho 2,4 giờ trong môi trường hydro ở 100 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5–70% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023 g, 0,049 mmol, hiệu suất 43% cho hai bước). ^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 6,60 – 6,56 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,10 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,19 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 471,1 $[M+H]^+$; MS (ESI^-) *m/z* 469,1 $[M–H]^-$.

Ví dụ 66C: 5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 3-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}azetidin-1-carboxylat (0,023 g, 0,049 mmol, Ví dụ 66B) trong axetonitril (0,24 mL) đến 0 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (2,0 M trong dietyl ete, 0,098 mL, 0,20 mmol) vào, và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 1 giờ, thêm phần thứ hai chứa hydro clorua (2,0 M trong dietyl ete, 0,098 mL, 0,20 mmol) vào cùng với một vài giọt nước. Sau 2,5 giờ nữa, cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5–70% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10

bằng amoni hydroxit)]. Kết hợp các phân đoạn có chứa sản phẩm và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan(1:1) và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,7 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,44 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 10,5, 8,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 10,4, 7,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,07 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 14,9, 6,6 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 371,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67: 5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 166)

Ví dụ 67A: 6'-(benzyloxy)-8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]

Thêm natri *tert*-butoxit (40,2 g, 418 mmol), *N,N'*-diphenetyloxalamit (1,032 g, 3,48 mmol) và đồng (I) iodua (0,663 g, 3,48 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22B (100 g, 348 mmol) và rượu benzyl (50,5 mL, 488 mmol) trong dioxan (200 mL). Khử khí hỗn hợp thu được (3 lần tạo chân không/sục bằng nitơ) và sau đó gia nhiệt đến 80 °C. Sau 48 giờ, thêm nước (1 L) vào, và làm mát hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp này, và rửa chất rắn này bằng nước (200 mL). Chiết dịch lọc bằng etyl axetat (3 × 500 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong diclometan (1 L) và lọc qua Celite® (100 g). Cô dịch lọc trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thu được với isopropanol (200 mL) để tạo ra 85 g (244 mmol, hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 – 7,28 (m, 5H), 6,74 – 6,60 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,00 – 3,88 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67B: 6'-(benzyloxy)-7'-bromo-8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]

Thêm từ từ dung dịch chứa *n*-butyllithi (360 mL, 2,5 M trong hexan, 900 mL) vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (164 mL, 964 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) ở 0 °C trong 40 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với tetrahydrofuran (500 mL) và làm lạnh đến -78 °C. Thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67A (202,11 g, 643 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) vào trong 30 phút

sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -70 °C. Sau 2 giờ, thêm từ từ 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafloetan (92 mL, 772 mmol) vào sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới -60 °C. Khi thêm xong tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến -10 °C, sau đó dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (500 mL) và pha loãng với nước (1,5 L) và etyl axetat (2 L). Tách các lớp, và rửa lớp hữu cơ bằng axit hydrochloric 1 M, natri bicacbonat bão hòa trong nước, và nước muối (500 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Pha loãng phần cặn thu được với isopropanol (500 mL), và sau đó gia nhiệt đến 50 °C và làm lạnh từ từ đến nhiệt độ môi trường. Gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục (130,3 g, 331 mmol, hiệu suất 51,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,28 (m, 5H), 6,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,10 – 3,97 (m, 4H), 2,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 393 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67C: tert-butyl {[6'-(benzyloxy)-8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-7'-yl]amino}axetat

Thêm *tert*-butyl glyxinat (7,39 mL, 54,1 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 67B (14,17 g, 36 mmol), xesi cacbonat (35,2 g, 108 mmol), BrettPhos (0,387 g, 0,721 mmol), và chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,653 g, 0,721 mmol) trong 1,4-dioxan (280 mL). Khử khí huyền phù thu được (5 lần tạo chân không/sục bằng nitơ), và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 16 giờ, làm lạnh phản ứng xuống dưới 30 °C, và bổ sung thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,653 g, 0,721 mmol) vào. Khử khí cho hỗn hợp phản ứng (5 lần tạo chân không/sục bằng nitơ), và sau đó tiếp tục gia nhiệt đến 90 °C. Sau 7 giờ, làm lạnh phản ứng xuống dưới 30 °C, và bổ sung thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,653 g, 0,721 mmol) vào. Khử khí cho hỗn hợp phản ứng (5 lần tạo chân không/sục bằng nitơ), sau đó tiếp tục gia nhiệt đến 90 °C. Sau 16 giờ, làm lạnh phản ứng xuống dưới 30 °C, và bổ sung thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,328 g, 0,362 mmol) vào. Khử khí cho hỗn hợp phản ứng (5 lần tạo chân không/sục bằng nitơ), sau đó tiếp tục gia nhiệt đến 90 °C. Sau 4 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (70 mL), và pha loãng với nước (70 mL) và etyl axetat (140 mL). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 70 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (42 mL), làm khô trên natri sulfat khan và lọc. Thêm Silica (35 g) vào dịch lọc, và cô hỗn hợp này trong chân không thành bột, mà được nạp khô lên cột silica 220 g Teledyne ISCO vàng, và tinh chế bằng cách chạy gradien của etyl

axetat 0-40% trong các heptan với trietylamin 0,1% được bổ sung để tạo ra 12,44 g (28,1 mmol, hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,27 (m, 5H), 6,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 5H), 3,97 – 3,91 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 444 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67D: tert-butyl {[6'-(benzyloxy)-8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-7'-yl]({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từng giọt rượu allyl (2,86 mL, 42,1 mmol) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (3,65 mL, 42,1 mmol) trong diclometan (124 mL). Sau 30 phút, thêm từ từ dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 67C (12,44 g, 28,1 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (9,8 mL, 56,1 mmol) trong diclometan (62 mL) vào qua phễu bổ sung. Sau 45 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước (125 mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 5 phút. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 62 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng natri bisulfat 1 M trong nước (62 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 624 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 67E: 5-[6'-(benzyloxy)-8'-flo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]-7'-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,648 g, 0,561 mmol), tiếp theo là dung dịch chứa natri metoxit (38,5 mL, 25 % khối lượng trong metanol, 168 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô của Ví dụ 67D (17,0 g, 28,1 mmol) trong metanol (340 mL). Khử khí hỗn hợp thu được (3 lần chân không/sục nitơ), và sau đó gia nhiệt đến 60 °C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (190 mL), pha loãng với etyl axetat (85 mL) và cô một phần trong chân không để loại bỏ metanol. Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng etyl axetat (3 × 85 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (51 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc qua Celite® (5 g) và cô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong *tert*-butyl metyl ete (85 mL), gia nhiệt đến sôi, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng dịch lọc lạnh và sau đó với tert-butyl metyl ete lạnh (34 mL), và làm khô trong lò chân không ở 50 °C để tạo ra 7,95 g (17,72 mmol, hiệu suất 63,2%) hợp chất nêu ở đề mục. MS (APCI$^+$) *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67F: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion

Tạo huyền phù sản phẩm từ Ví dụ 67E (1,5 g, 3,34 mmol) trong axit formic 88% (7,5 mL, 196 mmol). Sau 45 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng cùng với bổ sung từng giọt nước muối (15 mL). Gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng nước (4 × 7,5 mL) và làm khô trong lò chân không ở 50 °C để tạo ra 1,33 g (3,30 mmol, hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45 – 7,28 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); MS (APCI$^+$) *m/z* 422 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 67G: 5-{3-(benzyloxy)-7-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 4,4-diflobutan-1-amin hydroclorua (0,270 g, 1,86 mmol) tiếp theo là trietylamin (0,517 mL, 3,71 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,5 g, 1,24 mmol) trong etanol (10 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,093 g, 1,48 mmol) vào ở dạng chất rắn. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ, và sau đó dập tắt phản ứng bằng amoni hydroxit (0,14 mL, 7,42 mmol) và pha loãng với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (5 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,386 g, 0,776 mmol, hiệu suất 63%. MS (APCI$^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67H: 5-{2-[(azetidin-3-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua (4,66 mL, 1 M trong diclometan, 4,66 mmol) dọc theo thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 67G (0,386 g, 0,776 mmol) và pentametylbenzen (0,230 g, 1,55 mmol) trong diclometan (7,7 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (4 mL) tiếp theo là etanol (4 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 8 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 4 mL), diclometan (2 × 4 mL) và axetonitril (3 × 4 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,297 g, 0,669 mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,17 (br s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 6,54 (s,

1H), 6,15 (tt, J = 56,6, 4,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 316 – 3,02 (m, 3H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 16,1, 10,0 Hz, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,09 – 1,86 (m, 2H), 1,84 – 1,67 (m, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{(3-metylbutyl)[2-(pyridin-2-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 167)

Thêm natri xyanoborohydrua (0,075 g, 1,191 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 22I (0,3 g, 0,596 mmol) và 2-(2-aminoetyl)pyridin (0,107 mL, 0,894 mmol) trong axetonitril (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, thêm isovaleraldehyt (0,257 mL, 2,383 mmol) vào. Sau 23 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa hydro clorua (1,489 mL, 5,96 mmol, 4 M trong dioxan) vào (sự thoát khí mạnh). Sau 4 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,090 mL, 4,77 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó pha loãng với axetonitril (4 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (2 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0363 g, 0,074 mmol, hiệu suất 12,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (tt, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 163 – 1,51 (m, 3H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 0,86 (d, J = 5,7 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 491 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(spiro[2.3]hexan-5-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 168)

Ví dụ 69A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[(spiro[2.3]hexan-5-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đậy kín huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (175 mg, 1,27 mmol, 5,0 đương lượng), và 5-(bromometyl)spiro[2.3]hexan (89 mg, 0,51 mmol, 2,0 đương lượng) trong axetonitril (1,7 mL) trong lọ dung tích 4 mL. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã

được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng axetonitril (5 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 486 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(spiro[2.3]hexan-5-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 1,5 mL, 1,5 mmol, 6,0 đương lượng) xuống thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 69A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (113 mg, 0,76 mmol, 3,0 đương lượng) trong diclometan (1,3 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C và sau đó từ từ pha loãng với etanol (0,8 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 30 phút đến 23 °C và cô. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (3 × 5 mL). Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 12%, ba bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,68 (bs, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,16—2,83 (m, 4H), 2,22—2,01 (m, 4H), 0,33—0,33 (m, 4H). MS (APCI$^+$) *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 169)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 26 thay thế 2-(triflometoxy)etanamin, axit clohydric cho 2,2-diflo-2-phenyletanamin, axit clohydric. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (br s, 1H), 8,92 (br s,4H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,69 (m, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 426 $[M-H]^-$.

Ví dụ 71: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 170)

Ví dụ 71A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 65A (139 mg, 0,275 mmol), 4-bromo-2-metylbutan-2-ol (59,7 mg, 0,358 mmol) và xesi cacbonat (448 mg, 1,375 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,5 mL) ở 70 °C trong 2,5 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung metanol/nước (2:1, 5 mL) vào hỗn hợp này và lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, 5-65% gradien của metanol trong nước (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (53 mg, 0,090 mmol, hiệu suất 33%). MS (ESI^-) *m/z* 476 $[M-H]^-$.

Ví dụ 71B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (0,93 mL, 0,930 mmol, 1 M trong diclometan) vào hỗn hợp gồm 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (50,1 mg, 0,338 mmol) và Ví dụ 71A (50 mg, 0,085 mmol) trong diclometan (3 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút, sau đó ở -20 °C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etanol (3 mL) vào hỗn hợp này và cô dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4mL), diclometan (6 × 3 mL) và làm khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (39 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 92%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,48 (br s, 1H), 10,34 (br s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,88 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,16 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 388 $[M+H]^+$.

Ví dụ 72: 3-hydroxybutyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (Hợp chất 171)

Ví dụ 72A: 3-hydroxybutyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm axit trifloaxetic (538 mg, 4,72 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 44H (116 mg, 0,236 mmol) trong diclometan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm để tạo ra chất trung gian, axit 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylic. Thêm 4-bromobutan-2-ol (45,1 mg, 0,295 mmol) và xesi cacbonat (384 mg, 1,180 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) vào chất trung gian này. Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 18 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này

với etyl axetat (80 mL), rửa bằng dung dịch HCl 0,2 N (15 mL) và nước muối (2 × 15 mL) và làm khô trên natri sulfat khan. Lọc hỗn hợp này và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong metanol/*N,N*-dimetylformamit (2:1, 3 mL) và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 0-70% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 0,048 mmol, hiệu suất 20,2%) ở dạng muối amoni. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 (br s, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 506 [M-H]$^-$.

Ví dụ 72B: 3-hydroxybutyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm tricloboran (0,441 mL, 0,441 mmol, 1 M trong diclometan) vào hỗn hợp gồm 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (16,65 mg, 0,112 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 72A (19 mg, 0,037 mmol) trong diclometan (2 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút sau đó ở -20 °C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etanol (3 mL) vào hỗn hợp này và cô dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng heptan (4 × 4mL) và diclometan (6 × 3 mL). Hòa tan phần cặn thu được trong metanol/*N,N*-dimetylformamit (2:1, 3 mL) và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 0-50% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 61,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 (br s, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 416 [M-H]$^-$.

Ví dụ 73: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[3-(propan-2-yl)pyrolidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 172)

Thêm 3-(propan-2yl)pyrolidin hydroclorua (0,056 g, 0,371 mmol), tiếp theo là trietylamin (0,103 mL, 0,742 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,48 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước

(1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[3-(propan-2-yl)pyrolidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,08 g, 0,159 mmol, hiệu suất 64,4%). MS (APCI$^+$) *m/z* 502 [M+H]$^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,96 mL, 1 M trong diclometan, 0,96 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[3-(propan-2-yl)pyrolidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,08 g, 0,159 mmol) và pentametylbenzen (0,047 g, 0,319 mmol) trong diclometan (2,9 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0493 g, 0,110 mmol, hiệu suất 69,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,85 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,32 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,73 – 3,52 (m, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 3,37 – 3,04 (m, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 3H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 1,91 (m, 2H), 1,85 – 1,62 (m, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 0,95 – 0,87 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 412 [M+H]$^+$.

Ví dụ 74: 5-{7-[(2-xyclohexyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 173)

Thêm 2-xyclohexyletanamin (0,047 g, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,484 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-7-

[(2-xyclohexyletyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0517 g, 0,100 mmol, hiệu suất 40,5%). MS (APCI$^+$) *m/z* 516 [M+H]$^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,602 mL, 1 M trong diclometan, 0,602 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclohexyletyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0517 g, 0,100 mmol) và pentametylbenzen (0,030 g, 0,201 mmol) trong diclometan (2 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0452 g, 0,098 mmol, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,17 (s, 1H), 8,97 (tq, J = 12,0, 6,1 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,01 (dq, J = 12,4, 6,4 Hz, 2H), 2,82 (dt, J = 17,1, 4,5 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 17,3, 11,4, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 16,0, 10,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 1,80 – 1,58 (m, 6H), 1,61 – 1,51 (m, 2H), 1,35 (td, J = 8,7, 7,0, 3,7 Hz, 1H), 1,18 (dddd, J = 24,2, 15,2, 12,2, 6,2 Hz, 3H), 0,92 (q, J = 11,8 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 426 [M+H]$^+$.

Ví dụ 75: 5-{7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 174)

Thêm 3,3-dimetylbutylamin (0,038 g, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,48 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột màu trắng. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-

yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0714 g, 0,146 mmol, hiệu suất 59%). MS (APCI⁺) *m/z* 490 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,875 mL, 1 M trong diclometan, 0,875 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0714 g, 0,146 mmol) và pentametylbenzen (0,043 g, 0,292 mmol) trong diclometan (2,14 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0573 g, 0,131 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,91 (dt, J = 29,1, 5,8 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,14 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,00 (dq, J = 12,3, 6,4 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 17,3, 4,5 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J = 17,3, 11,6, 5,5 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 15,9, 10,4 Hz, 1H), 2,25 – 2,20 (m, 1H), 1,73 (qd, J = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 1,60 – 1,54 (m, 2H), 0,93 (s, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76: 5-[7-(butylamino)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 175)

Thêm butylamin (0,037 mL, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,484 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-[3-(benzyloxy)-7-(butylamino)-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0803 g, 0,174 mmol, hiệu suất 70,4%). MS (APCI⁺) *m/z* 462 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (1,04 mL, 1,04 mmol, 1 M trong diclometan) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-(butylamino)-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0803 g, 0,174 mmol) và pentametylbenzen (0,052 g, 0,348 mmol) trong diclometan (1,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0665 g, 0,163 mmol, hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,12 (s, 1H), 8,90 (ddd, J = 22,0, 12,4, 6,5 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 16,0, 5,6 Hz, 1H), 3,00 (dq, J = 12,5, 6,6 Hz, 2H), 2,82 (dt, J = 17,2, 4,5 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J = 17,2, 11,4, 5,5 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 16,1, 10,2 Hz, 1H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 1,73 (qd, J = 11,8, 4,7 Hz, 1H), 1,63 (dq, J = 12,7, 8,1, 7,5 Hz, 2H), 1,37 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$.

Ví dụ 77: 5-{(7*S*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 176)

Sản phẩm của Ví dụ 24 (0,299 g, 0,660 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 80 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol ở nồng độ 15 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 0,25 mL (3,75 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (0,1069 mg, 0,236 mmol, thu hồi 17,4%).

Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 24. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tương tự thứ tự rửa giải sắc ký của sản phẩm của Ví dụ 18.

Ví dụ 78: 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4,4,4-triflo-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 177)

Sản phẩm của Ví dụ 24 (0,2993 g, 0,660 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol ở nồng độ 15 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 0,25 mL (3,75 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (0,0723 mg, 0,159 mmol, thu hồi 48,3%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 24. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tương tự thứ tự rửa giải sắc ký của sản phẩm của Ví dụ 19.

Ví dụ 79: 5-{7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 178)

Thêm 2-xyclopentyletanamin (0,021 g, 0,185 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,05 g, 0,124 mmol) trong etanol (1 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,009 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,014 mL, 0,742 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0338 g, 0,067 mmol, hiệu suất 54,5%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (màu be). MS (APCI$^+$) *m/z* 502 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,404 mL, 0,404 mmol, 1 M trong diclometan) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0338 g, 0,067 mmol) và pentametylbenzen (0,020 g, 0,135 mmol) trong diclometan (1,4 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0264 g, 0,059 mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,16 (s, 1H), 9,00 – 8,82 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 3,00 (dq, J = 12,0, 6,3 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 16,9, 4,4 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J = 17,1, 11,4, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 16,1, 10,2 Hz, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 1,89 – 1,44 (m, 9H), 1,20 – 1,05 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80: 5-[2-(2-xyclohexyletyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 179)

Ví dụ 80A: 5-[6-(benzyloxy)-2-(2-xyclohexyletyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đậy kín huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (176 mg, 1,27 mmol, 5,0 đương lượng), và (2-bromoetyl)xyclohexan (99 mg, 0,51 mmol, 2,0 đương lượng) trong axetonitril (0,8 mL) trong lọ dung tích 4 mL. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Lọc hỗn hợp sản phẩm đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng axetonitril (5 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 502 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80B: 5-[2-(2-xyclohexyletyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ xuống thành bình dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 2,5 mL, 2,5 mmol, 10,0 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 80A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (113 mg, 0,76 mmol, 3,0 đương lượng) trong diclometan (1,3 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở -78 °C. Sau đó đặt hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá ở 0 °C và khuấy trong 1,5 giờ ở 0 °C. Sau đó từ từ pha loãng hỗn hợp này với etanol (0,8 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 30 phút đến 23 °C và cô. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (3 × 5 mL). Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 31%, ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,69 (bs, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,57—3,94 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,28—3,14 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 1,75—1,57 (m, 7H), 1,38—1,07 (m, 4H), 1,00—0,89 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2-hydroxyetyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 180)

Thêm 2-aminoetyl isopropyl ete (0,019 g, 0,185 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,05 g, 0,124 mmol) trong etanol (1 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,009 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,014 mL, 0,742 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0390 g, 0,079 mmol, hiệu suất 64,2%). MS (APCI$^+$) *m/z* 492 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,476 mL, 1 M trong diclometan, 0,476 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0390 g, 0,079 mmol) và pentametylbenzen (0,024 g, 0,159 mmol) trong diclometan (1,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0262 g, 0,073 mmol, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 9,07 – 8,97 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 5H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,80 – 2,67 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 16,0, 10,4 Hz, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 1,74 (qd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 360 [M+H]$^+$.

Ví dụ 82: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 181)

Thêm 2-isopropylmorpholin (0,024 g, 0,185 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,05 g, 0,124 mmol) trong etanol (1 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,009 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,014 mL, 0,742 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0321 g, 0,062 mmol, hiệu suất 50,2%). MS (APCI$^+$) *m/z* 518 [M+H]$^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0321 g, 0,062 mmol) và paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,064 g, 0,228 mmol, 50 % trọng lượng trong nước) trong tetrahydrofuran (3 mL) trong 22 giờ dưới áp suất khíhydro 100 psi. Sau khi

lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0025 g, 0,00585 mmol, hiệu suất 9,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,05 (br s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 2,89 – 2,74 (m, 4H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,67 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 428 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2*R*)-2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 182)

Thêm (*R*)-2-isopropylmorpholin (0,024 g, 0,185 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,05 g, 0,124 mmol) trong etanol (1 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,009 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,014 mL, 0,742 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(2*R*)-2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,027 g, 0,052 mmol, hiệu suất 42,3%). MS (APCI$^+$) *m/z* 518 $[M+H]^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(2*R*)-2-(propan-2-yl)morpholin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0271 g, 0,052 mmol) và paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,055 g, 0,196 mmol, 50 % trọng lượng trong nước) trong hỗn hợp gồm nước (0,5 mL) và tetrahydrofuran (4 mL) trong 20,5 giờ dưới áp suất khí hydro 113 psi. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011 g, 0,026 mmol, hiệu suất 49,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,05

(br s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 2,89 – 2,74 (m, 4H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,67 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 428 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyrolidin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 183)

Ví dụ 84A: 5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit

Thêm sản phẩm của Ví dụ 44H (200 mg, 0,41 mmol) và tetrahydrofuran (5 mL) vào Pd $(OH)_2$ 10%/C ướt (114 mg, 0,41 mmol) trong bình phản ứng Barnstead Hast C 20 mL, và khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 19 giờ dưới áp suất khí hydro 65 psi. Bổ sung thêm Pd/C (5%, ướt JM#9) (400 mg, 1,75 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 30 °C trong 19 giờ nữa dưới áp suất khí hydro 65 psi. Lọc hỗn hợp này qua đệm đất tảo silic, làm bay hơi các chất dễ bay hơi từ dịch lọc dưới áp suất giảm, và *tert*-butyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat thô được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 400 $[M-H]^-$.

Thêm axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat trong metylen clorua thô (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và cho phần cặn trải qua HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm). 30-100% gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] để tạo ra muối của axit trifloaxetic của hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 0,19 mmol, hiệu suất 47% cho hai bước). MS (APCI$^+$) *m/z* 302 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyrolidin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hòa tan muối của axit trifloaxetic của sản phẩm của Ví dụ 84A (40 mg, 0,096 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) tiếp theo là bổ sung natri cacbonat (28,1 mg, 0,266 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm *tert*-butyl 2-formylpyrolidin-1-carboxylat (52,9 mg, 0,266 mmol) và axit axetic (0,038 mL, 0,664 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm natri xyanoborohydrua (25,0 mg, 0,4 mmol) vào,

và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm và *tert*-butyl 2-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}pyrolidin-1-carboxylat thô được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (APCI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$.

Thêm axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}pyrolidin-1-carboxylat trong metylen clorua thô (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và cho phần cặn trải qua HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm). 30-100% gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (28 mg, 0,056 mmol, hiệu suất 58% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,31 – 4,27 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,47 – 3,32 (m, 4H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,81 (m, 2H), 1,66 (dq, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 385 [M+H]$^+$.

Ví dụ 85: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(pyridin-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 184)

Hòa tan muối của axit trifloaxetic của sản phẩm của Ví dụ 84A (40 mg, 0,096 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) tiếp theo là bổ sung natri cacbonat (28,1 mg, 0,266 mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm 2-pyridincarboxaldehyt (28,4 mg, 0,266 mmol) và axit axetic (0,038 mL, 0,66 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm natri xyanoborohydrua (25,0 mg, 0,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và cho phần cặn trải qua HPLC điều chế [cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 25 mm). 30-100% gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 15 phút, ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (21 mg, 0,039 mmol, hiệu suất 41%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,30 (s, 1H), 8,72 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 7,7, 4,9, 1,2 Hz, 1H),

6,64 – 6,60 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 393 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86: 5-{7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 185)

Thêm 2-xyclobutyletan-1-amin (0,018 g, 0,185 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,05 g, 0,124 mmol) trong etanol (1 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,009 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,014 mL, 0,742 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0378 g, 0,078 mmol, hiệu suất 62,7%). MS (APCI$^+$) *m/z* 488 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,465 mL, 0,465 mmol, 1 M trong diclometan) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0378 g, 0,078 mmol) và pentametylbenzen (0,023 g, 0,155 mmol) trong diclometan (1,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL), tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl (0,0320 g, 0,074 mmol, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,16 (s, 1H), 8,99 – 8,82 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 16,1, 10,1 Hz, 1H), 2,32 (h, J = 7,7 Hz, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 3H), 1,93 – 1,57 (m, 7H); MS (APCI$^+$) *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 87: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 186)

Thêm 2-aminoetyl isopropyl ete (0,019 g, 0,185 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,05 g, 0,124 mmol) trong etanol (1 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,009 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,014 mL, 0,742 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0426 g, 0,087 mmol, hiệu suất 70,1%). MS (APCI⁺) *m/z* 492 $[M+H]^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0426 g, 0,087 mmol) và paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,085 g, 0,303 mmol, 50 % trọng lượng trong nước) trong hỗn hợp gồm nước (0,5 mL) và tetrahydrofuran (5 mL) trong 20,5 giờ dưới áp suất khí hydro là 160 psi. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0204 g, 0,051 mmol, hiệu suất 58,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,36 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,93 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,62 (dt, J = 8,4, 5,7 Hz, 3H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,18 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 2,80 (dt, J = 17,1, 4,4 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 17,2, 11,5, 5,5 Hz, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 1,68 (qd, J = 11,7, 5,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 402 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(2-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 187)

Thêm 1–amino-3-metylbutan-2-ol (0,038 g, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri

xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,484 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(2-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0583 g, 0,119 mmol, hiệu suất 48%). MS (APCI$^+$) *m/z* 492 [M+H]$^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(2-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0583 g, 0,119 mmol) và paladi hydroxit 5% trên cacbon (0,0201 g, 0,084 mmol, 44,4% trọng lượng trong nước) trong hỗn hợp gồm *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL), tetrahydrofuran (2 mL) và nước (0,5 mL) trong 18 giờ dưới áp suất khí hydro là 50 psi. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0324 g, 0,081 mmol, hiệu suất 68,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 (br s, 1H), 8,48 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,28 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,57 – 3,49 (m, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 2H), 2,96 – 2,65 (m, 3H), 2,66 – 2,50 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 29,2, 12,1 Hz, 1H), 1,81 – 1,60 (m, 2H), 0,91 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 2,9 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 402 [M+H]$^+$.

Ví dụ 89: 5-{7-[(2-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 188)

Thêm 2–amino-1-xyclopropyletan-1-ol (0,038 g, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,484 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat

0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0909 g, 0,186 mmol, hiệu suất 75%). MS (APCI$^+$) *m/z* 490 [M+H]$^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(2-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0909 g, 0,186 mmol) và paladi hydroxit 5% trên cacbon (0,030 g, 0,125 mmol, 44,4 % trọng lượng trong nước) trong hỗn hợp gồm *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và tetrahydrofuran (2 mL) trong 18 giờ dưới áp suất khí hydro là 50 psi. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0230 g, 0,058 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,52 – 3,36 (m, 2H), 3,25 – 2,98 (m, 5H), 2,88 – 2,67 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,84 – 1,54 (m, 1H), 0,95 – 0,84 (m, 1H), 0,51 – 0,41 (m, 2H), 0,35 (ddt, J = 8,8, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 0,32 – 0,22 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 400 [M+H]$^+$.

Ví dụ 90: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[3-(trimetylsilyl)propyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 189)

Thêm (3-aminopropyl)trimetylsilan (0,049 g, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,484 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-{[3-(trimetylsilyl)propyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0917 g, 0,176 mmol, hiệu suất 71,4%). MS (APCI$^+$) *m/z* 520 [M+H]$^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-{[3-(trimetylsilyl)propyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0917 g, 0,176 mmol) và paladi hydroxit 5% trên cacbon (0,049 g, 0,204 mmol, 44,4 % trọng lượng trong nước) trong hỗn hợp gồm *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và tetrahydrofuran (2 mL) trong 18 giờ dưới áp suất khí hydro là 50 psi. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0271 g, 0,063 mmol, hiệu suất 35,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 6,49 – 6,44 (m, 18H), 3,93 (s, 2H), 3,56 – 3,35 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 16,1, 5,5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 2H), 2,85 – 2,66 (m, 2H), 2,60 – 2,46 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,75 – 1,53 (m, 3H), 0,59 – 0,50 (m, 2H), 0,02 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 430 [M+H]$^+$.

Ví dụ 91: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-({3-[hydroxy(dimetyl)silyl]propyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 190)

Thêm 3-(etoxydimetylsilyl)propylamin (0,060 g, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,1 g, 0,247 mmol) trong etanol (2 mL). Sau 30 phút thêm natri xyanoborohydrua (0,019 g, 0,297 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,028 mL, 1,484 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({3-[hydroxy(dimetyl)silyl]propyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0419 g, 0,080 mmol, hiệu suất 16,9%). MS (APCI$^+$) *m/z* 522 [M+H]$^+$.

Khuấy huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({3-[hydroxy(dimetyl)silyl]propyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0419 g, 0,080 mmol) và paladi hydroxit 5% trên cacbon (0,0143 g, 0,060 mmol, 44,4 % trọng lượng trong nước) trong hỗn hợp gồm *N,N*-dimetylformamit (2 mL) và tetrahydrofuran (2 mL) trong 18 giờ dưới áp suất khí hydro là

50 psi. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0205 g, 0,048 mmol, hiệu suất 59,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,92 (br s, 1H), 8,91 (br s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,42 (br s, 1H), 3,12 (dd, J = 15,6, 5,5 Hz, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 2,91 – 2,71 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 16,1, 10,1 Hz, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 3H), 0,63 – 0,54 (m, 2H), 0,10 (s, 6H); MS (APCI$^+$) m/z 432 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 191)

Ví dụ 92A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt dung dịch chứa *n*-butyllithi trong các hexan (2,3 M, 0,24 mL, 0,55 mmol, 2,2 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat, sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (1,5 mL) ở 0 °C. Ngay lập tức bỏ bình phản ứng khỏi bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở 23 °C. Thêm 2-Flopyridin (0,03 mL, 0,35 mmol, 1,4 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng ở 23 °C và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút ở 23 °C. Sau đó đậy kín bình phản ứng, và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 19 giờ ở 60 °C. Sắc ký lỏng—phân tích khối phổ hỗn hợp phản ứng chỉ ra không có phản ứng xảy ra. Cô hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần cặn thu được trong dimetyl sulfoxit (0,6 mL). Bổ sung thêm 2-flopyridin (0,06 mL, 0,70 mmol, 2,8 đương lượng) vào ở 23 °C. Đậy kín bình phản ứng, và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở 100 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Bổ sung thêm 2-flopyridin (0,06 mL, 0,70 mmol, 2,8 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,13 mL, 0,76 mmol, 3,0 đương lượng) vào ở 23 °C. Đậy kín bình phản ứng, và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 26 giờ ở 100 °C và sau đó làm lạnh đến 23 °C. Pha loãng hỗn hợp này với dung dịch amoni hydroxit trong nước (30% khối lượng/thể tích, 1,0 mL) và tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc

ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô (~63 mg). Phần cặn thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 469 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,80 mL, 0,80 mmol, 5,95 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 92A (danh định 63 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbezen (51 mg, 0,34 mmol, 2,6 đương lượng) trong diclometan (1,0 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 phút ở -78 °C. Sau đó bỏ bình phản ứng khỏi bể làm lạnh và đặt trong bể nước đá ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở 0 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong 10 phút đến -78 °C và pha loãng với etanol (1,5 mL). Cô hỗn hợp đã pha loãng dưới dòng nitơ. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với các heptan (2 × 3,0 mL). Hòa tan phần cặn thu được trong metanol 25%-axetonitril (thể tích/thể tích, 7,0 mL) và thêm từ từ etyl axetat (~4 mL) vào. Thu được huyền phù. Gạn nước cái, và nghiền nhỏ phần cặn thu được với hỗn hợp etyl axetat 15%-pentan 40%-axetonitril 45% (thể tích/thể tích/thể tích, 5 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (bs, 1H), 8,08 (dd, J = 5,9, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,89 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,23 (s, 2H) 3,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 379 $[M+H]^+$.

Ví dụ 93: 5-{2-[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 192)

Ví dụ 93A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (0,125 g, 0,254 mmol, Ví dụ 44H) trong diclometan (0,85 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,20 mL, 2,5 mmol) vào và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 3 giờ, cô hỗn hợp phản

ứng dưới áp suất giảm. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với toluen (3 × 3 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^+$) *m/z* 433,4 $[M+CH_3CN+H]^+$.

Ví dụ 93B: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (0,176 g, 1,27 mmol) và axetonitril (0,64 mL) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat (theo lý thuyết 0,254 mmol, Ví dụ 93A). Tiếp theo, thêm dung dịch chứa 2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl 4-metylbenzensulfonat (0,111 g, 0,381 mmol, Ví dụ 93D) trong thể tích axetonitril tối thiểu (xấp xỉ 0,050 mL) vào. Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 18 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đệm đất tảo silic mỏng. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–20% gradien của metanol trong diclometan, sau đó là metanol 50% trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,073 g, 0,14 mmol, hiệu suất 56% cho hai bước). MS ($APCI^+$) *m/z* 510,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 93C: 5-{2-[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 55-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,071 g, 0,14 mmol, Ví dụ 93B) và tetrahydrofuran (6 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,140 g, 0,498 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 21,2 giờ trong môi trường hydro tại áp suất >160 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5–70% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)]. Kết hợp các phân đoạn có chứa sản phẩm và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan(1:1) và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018 g, 0,043 mmol, hiệu suất 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,37 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 2,84

– 2,75 (br m, 4H), 2,71 – 2,57 (m, 2H), 2,37 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 1,98 (m, 1H), 1,79 (q, J = 7,6 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 420,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 93D: 2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl 4-metylbenzensulfonat

Làm lạnh lọ có chứa dung dịch chứa 2-(3,3-difloxyclobutyl)etanol (0,340 g, 2,50 mmol) và trietylamin (0,45 mL, 3,2 mmol) trong diclometan (12,5 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm 4-metylbenzensulfonic anhydrua (0,978 g, 3,00 mmol) vào trong một phần và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 18 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù phần cặn trong dietyl ete (100 mL) và rửa lần lượt bằng axit clohydric 1M (75 mL), natri bicacbonat bão hòa trong nước (75 mL), và nước muối. Sau đó làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–50% gradien của etyl axetat trong các heptan, sau đó etyl axetat 100%] thu được 2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl 4-metylbenzensulfonat (0,595 g, 2,05 mmol, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 – 2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 – 2,05 (m, 3H), 1,88 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 94: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 193)

Ví dụ 94A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axetonitril (0,85 mL), kali cacbonat (0,176 g, 1,27 mmol), và 1-(2-bromoetyl)pyrolidin hydrobromua (0,099 g, 0,38 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,254 mmol, Ví dụ 93A). Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 22 giờ, thêm phần thứ hai chứa 1-(2-bromoetyl)pyrolidin hydrobromua (0,099 g, 0,38 mmol) vào. Sau tổng số thời gian phản ứng là 42 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, lọc qua đất tảo silic, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế một phần phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–40% gradien của metanol (có chứa amoni hydroxit 1%) trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,066 g, 0,14 mmol) cùng với một số tạp chất. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) m/z 488,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 94B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion không tinh khiết (0,066 g, 0,14 mmol) và tetrahydrofuran (2 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,120 g, 0,427 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 20,6 giờ trong môi trường hydro ở 110 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5–70% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)]. Kết hợp các phân đoạn có chứa sản phẩm và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan(1:1) và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,0 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 8% qua ba bước) có độ tinh khiết xấp xỉ 90%, khi được xác định bằng phân tích ^{1}H NMR. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,25 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,35 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,78 (2 vạch bội chồng lấn, 4H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 4H); MS (APCI$^+$) *m/z* 399,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 95: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 194)

Ví dụ 95A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axetonitril (1,0 mL), kali cacbonat (0,281 g, 2,04 mmol), và 4-(2-bromoetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,124 g, 0,611 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,407 mmol, Ví dụ 93A). Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 14 giờ, thêm phần thứ hai chứa 4-(2-bromoetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,124 g, 0,611 mmol) cùng với thêm kali cacbonat (0,141 g, 1,02 mmol) vào. Sau thời gian phản ứng tổng cộng là 62 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với diclometan, và lọc qua đất tảo silic. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Đầu tiên tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–50% gradien của metanol trong diclometan] và sau đó bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [cột 12 g

Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,070 g, 0,14 mmol, hiệu suất 34% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (br s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 7,40 – 7,26 (2 vạch rộng chồng lấn, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 514,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 95B: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,067 g, 0,13 mmol, Ví dụ 95A) và tetrahydrofuran (4 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,037 g, 0,13 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ trong môi trường hydro ở 60 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [cột 30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023 g, 0,054 mmol, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,36 (br s, 2H), 3,10 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 10,1, 6,7 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 424,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 96: *N*-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]-3-metylbutanimidamit (Hợp chất 195)

Thêm amoni axetat (0,0762 g, 9,89 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,2 g, 0,495 mmol) trong etanol (4 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,037 g, 0,148 mmol) ở dạng chất rắn vào. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (2 mL) và nước (1 mL). Thêm Celite® (2 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột màu trắng. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra 5-[7-

amino-3-(benzyloxy)-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0771 g, 0,190 mmol, hiệu suất 38,5%). MS (APCI$^+$) *m/z* 406 [M+H]$^+$.

Thêm *N,N*-diisopropylamin (0,044 mL, 0,252 mmol) vào dung dịch chứa 5-[7-amino-3-(benzyloxy)-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,0340 g, 0,084 mmol) và metyl 3-metylbutancarboximidat hydroclorua (0,019 g, 0,126 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,7 mL) ở 0 °C. Sau khi thêm xong, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60 °C. Sau 17 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế trực tiếp bằng cách nạp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) để tạo ra *N*-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]-3-metylbutanimidamit (0,0300 g, 0,061 mmol, hiệu suất 73,2%). MS (APCI$^+$) *m/z* 489 [M+H]$^+$.

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,368 mL, 0,368 mmol, 1 M trong diclometan) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù *N*-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]-3-metylbutanimidamit (0,0300 g, 0,061 mmol) và pentametylbenzen (0,018 g, 0,123 mmol) trong diclometan (1,2 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), diclometan (2 × 2 mL) và axetonitril (2 × 1 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0126 g, 0,032 mmol, hiệu suất 51,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,11 (br s, 4H), 6,47 (s, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 16,1, 5,3 Hz, 1H), 2,86 – 2,72 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 16,1, 9,1 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,72 (dtd, J = 12,4, 9,9, 6,2 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 399 [M+H]$^+$.

Ví dụ 97: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(oxan-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 196)

Ví dụ 97A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[3-(oxan-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-

7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (0,070 g, 0,51 mmol) và axetonitril (0,26 mL) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat (theo lý thuyết 0,10 mmol, Ví dụ 93A). Tiếp theo, thêm 4-(3-bromopropyl)tetrahydro-2*H*-pyran (0,032 g, 0,15 mmol) được hòa tan trong thể tích axetonitril tối thiểu (xấp xỉ 0,050 mL) vào. Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 18 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đệm đất tảo silic mỏng. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–20% gradien của metanol trong diclometan, sau đó metanol 50% trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050 g, 0,096 mmol, hiệu suất 94% cho hai bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,92 (br s, 2H), 3,81 (ddd, J = 11,6, 4,5, 1,8 Hz, 2H), 3,26 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,08 (br s, 2H), 2,91 (br s, 4H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 12,4, 1,7 Hz, 2H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,23 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17 – 1,08 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 518,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 97B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(oxan-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[3-(oxan-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,100 g, 0,193 mmol) và tetrahydrofuran (4 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,100 g, 0,356 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 22,1 giờ trong môi trường hydro ở 60 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–50% gradien của metanol (có chứa amoni hydroxit 1%) trong diclometan]. Kết hợp các phân đoạn có chứa sản phẩm và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn đi qua hộp cartridge SCX-2 (nạp và rửa giải ban đầu với metanol/diclometan(1:1) và sau đó rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M trong metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035 g, 0,082 mmol, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ ppm 6,80 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 10,7, 3,4 Hz, 2H), 3,33 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 1,73 (tt, J = 10,1, 6,6 Hz, 2H), 1,50 (ddd, J = 12,6, 3,9, 1,8 Hz, 2H), 1,38 (dtq, J = 14,6, 7,0, 3,4 Hz, 1H), 1,29 – 1,19 (m, 3H), 1,21 – 1,14 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 428,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 98: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 197)

Ví dụ 98A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1H (100 mg, 0,249 mmol), 4-bromo-2-metylbutan-2-ol (49,8 mg, 0,298 mmol) và Cs_2CO_3 (162 mg, 0,497 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với etyl axetat và HCl 0,2 N (15 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (APCI$^-$) *m/z* 487,5 [M-H]$^-$.

Ví dụ 98B: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 98A (120 mg, 0,246 mmol) trong tetrahydrofuran (6 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hastelloy C 20 mL được nạp bằng Pd 5%/C, ướt (145 mg, 0,681 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong môi trường hydro ở áp suất 150 psi trong 25 giờ ở 25 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô dịch lọc, và nghiền nhỏ phần cặn với diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, 0,163 mmol, hiệu suất 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); MS (APCI$^-$) *m/z* 397,7 [M-H]$^-$.

Ví dụ 98C: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 98B (118 mg, 0,296 mmol) trong axit axetic (4 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hastelloy C 20 mL được nạp bằng paladi hydroxit 10% trên cacbon (120 mg, 0,427 mmol). Khuấy hỗn hợp này dưới áp suất 182 psi của hydro ở 25 °C trong 20 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 0-50% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (49 mg, 0,117 mmol, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (br s, 1H), 7,20 (br s, 4H), 6,41 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,57 (m,

2H), 2,77(m, 2H), 2,46 – 2,61 (m, 2H), 1,70 – 1,87 (m, 2H), 1,65 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H); MS (ESI^-) m/z 401 $[M-H]^-$.

Ví dụ 99: 5-[(7*R*)-7-amino-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 198)

Ví dụ 99A: 7'-bromo-8'-flo-6'-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphtalen]

Thêm dung dịch chứa *n*-butyllithi (9,61 mL, 24,01 mmol, 2,5 M trong hexan) từ từ (nhiệt độ bên trong phản ứng < 7 °C) vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (4,35 mL, 25,6 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở < 2 °C (nhiệt độ bên trong phản ứng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ bên trong là < -75 °C. Thêm từ từ xuống thành bình dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 22D (5,00 g, 16,01 mmol) trong tetrahydrofuran (25,00 mL) (nhiệt độ bên trong phản ứng < -67 °C), tiếp theo là *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin (3,62 mL, 24,01 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 90 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong phản ứng dưới -75 °C, sau đó thêm từ từ dung dịch chứa 1,2-dibromotetracloetan (7,82 g, 24,01 mmol) trong tetrahydrofuran (12,50 mL) xuống giữa bình (nhiệt độ bên trong phản ứng < -65 °C). Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, và sau đó loại bỏ bể làm lạnh. Sau khi đạt 10 °C, dập tắt phản ứng bằng cách thêm 50% dung dịch natri thiosulfat 1,0 M trong nước—dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (50 mL, 2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (15 mL) làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đến tổng thể tích xấp xỉ 80 mL. Thêm Silica gel (~10 g) vào và cô hỗn hợp này để tạo ra bột. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (cột 120 g RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien hỗn hợp axetatetyl từ 0—50%—trietylamin 0,1%-các heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,89 g, 12,50 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,79 (br s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,07—3,99 (m, 4H), 3,87—3,82 (m, 2H), 3,58—3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,97—2,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Ví dụ 99B: 7-bromo-8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on

Tạo huyền phù sản phẩm của Ví dụ 99A (4,74 g, 12,12 mmol, 1 đương lượng) trong axit formic 88% (khối lượng/thể tích, 26,0 mL, 606,0 mmol, 50,0 đương lượng) ở 23 °C và khuấy trong 20 phút. Sau đó đổ cẩn thận hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp được khuấy chứa

dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (350 mL) và etyl axetat (400 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút ở 23 °C. Sau đó chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (6 × 100 mL), nước (100 mL), và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên magie sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô qua nút đất tảo silic (2,0 cm × 8,0 cm). Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (50 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Cô lại phần cặn thu được một lần từ ete (15 mL) và một lần từ pentan (15 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,18 g, 12,0 mmol, hiệu suất 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,91 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,91—3,86 (m, 2H), 3,60—3,52 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,09—2,99 (m, 2H), 2,62—2,56 (m, 2H).

Ví dụ 99C: (2R)-7-bromo-8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-N-[(1S)-1-(naphtalen-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amin

Nạp sản phẩm của Ví dụ 99B (3,84 g, 11,06 mmol, 1 đương lượng) và metanol đã khử oxy (trước đó đã sục bằng nitơ trong 30 phút, 110 mL) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL. Sau đó đậy kín bình phản ứng bằng màng ngăn cao su. Khử oxy tiếp hỗn hợp phản ứng bằng cách tạo chân không trong thời gian ngắn (10-20 giây) và điền đầy lại bằng nitơ (× 2). Sau đó thêm từng giọt (*S*)-1-(Naphtalen-1-yl)etanamin (1,86 g, 11,06 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch trong môi trường khí nitơ ở 23 °C. Thu được hỗn hợp màu đỏ sẫm. Sau đó đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 70 °C và khuấy trong 1 giờ. Thu được dung dịch trong suốt màu cam trong 30 phút. Sau đó tăng nhiệt độ khối đến 80 °C tiếp tục khuấy trong 2 giờ nữa. Bổ sung thêm (*S*)-1-(naphtalen-1-yl)etanamin (330 mg, 1,93 mmol, 0,2 đương lượng) vào ở 80 °C tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Sau đó đặt hỗn hợp phản ứng trong bình làm lạnh ở -20 °C (nước muối-nước đá) và khuấy trong 20 phút. Không đậy kín bình phản ứng trong thời gian ngắn và thêm natri borohydrua (1,26 g, 33,20 mmol, 3,0 đương lượng) vào huyền phù trong một phần ở -20 °C. Đậy kín lại bình phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -20 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (50 mL), nước (50 mL), và etyl axetat (150 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 75 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô qua nút đất tảo silic (2,0 cm × 8,0 cm). Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (50 mL). Kết hợp dịch lọc và cô.

Hòa tan phần cặn thu được trong diclometan 75%—etyl axetat (100 mL). Thêm đất tảo silic (11 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (cột 120 g RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—10% metanol—diclometan). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô các phân đoạn đã gộp lại. Hòa tan phần cặn thu được trong diclometan (100 mL). Thêm đất tảo silic (24 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Cô lại phần cặn thu được từ pentan (100 mL). Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (cột 120 g RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—80% etyl axetat—các heptan, sau đó từ 80—100% etyl axetat—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,87g, 5,70 mmol, hiệu suất 52%). MS ($APCI^+$) *m/z* 502 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99D: tert-butyl {[(7R)-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-{[(1S)-1-(naphtalen-1-yl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]amino}axetat

Nạp bằng dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 99C (2,87 g, 5,71 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (60 mL) và *tert*-butyl glyxinat (1,2 mL, 8,78 mmol, 1,5 đương lượng), BrettPhos (61 mg, 0,11 mmol, 2,0 mol%), BrettPhos Pd G3 (104 mg, 0,11 mmol, 2,0 mol%), và xesi cacbonat (5,58 g, 17,13 mmol, 3,0 đương lượng) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL. Bình phản ứng được trang bị bình ngưng hồi lưu và màng ngăn cao su. Tạo chân không hỗn hợp phản ứng trong thời gian ngắn (5-15 giây) và điền đầy lại bằng nitơ (× 5). Sau đó đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 14 giờ ở 100 °C sau đó làm lạnh trong 30 phút đến 23 °C. Bổ sung thêm BrettPhos Pd G3 (146 mg, 0,16 mmol, 2,8 mol%) vào. Đậy kín hỗn hợp phản ứng và khử oxy bằng cách điền đầy lại bằng nitơ như trên đây (×5). Sau đó đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở 100 °C và sau đó làm lạnh trong 30 phút đến 23 °C. Bổ sung thêm BrettPhos Pd G3 (110 mg, 0,11 mmol, 2,0 mol%) vào. Đậy kín hỗn hợp phản ứng và khử oxy bằng cách điền đầy lại bằng nitơ như trên đây (×5). Sau đó đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở 100 °C và sau đó làm lạnh trong 30 phút đến 23 °C. Đổ hỗn hợp đã làm lạnh vào hỗn hợp được khuấy chứa dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (100 mL) và etyl axetat (300 mL). Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 10 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã

làm khô, và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat (100 mL). Thêm đất tảo silic (25 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (cột 120 g RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—80% etyl axetat—các heptan, sau đó từ 80—100% etyl axetat—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,32 g, 4,2 mmol, hiệu suất 74%). MS ($APCI^+$) *m/z* 553 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99E: tert-butyl ({(7R)-7-amino-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}amino)axetat

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 99D (2,32 g, 4,20 mmol, 1 đương lượng) và paladi hydroxit 10%-trên cacbon (1,30 g, 4,6 mmol, 1,1 đương lượng, 50% ẩm) trong tetrahydrofuran (50 mL) trong bình phản ứng bằng thép không gỉ Parr trong môi trường hydro (50 psi) trong 34 giờ ở 23 °C. Sau đó lọc hỗn hợp sản phẩm, và cô dịch lọc. Phần cặn thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^+$) *m/z* 399 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99F: tert-butyl ({(7R)-7-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}amino)axetat

Thêm 4-Dimetylaminopyridin (56 mg, 0,46 mmol, 12,3 mol%) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 99E (danh định 3,73 mmol, 1 đương lượng) và di-*tert*-butyldicacbonat (900 mg, 4,12 mmol, 1,1 đương lượng) trong diclometan (20 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp này lần lượt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (30 mL), nước (50 mL), và etyl axetat (150 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 75 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (80 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—100% etyl axetat—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,57 g, 3,15 mmol, hiệu suất 84%, hai bước). MS ($APCI^+$) *m/z* 499 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99G: tert-butyl [{(7R)-7-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-flo-3-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino]axetat

Thêm từng giọt rượu allyl (0,28 mL, 4,07 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (0,35 mL, 4,07 mmol, 1,5 đương lượng) trong diclometan (6 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0 °C. Sau đó thêm từ từ dung dịch chứa

sản phẩm của Ví dụ 99F (1,35 g, 2,71 mmol, 1 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,95 mL, 5,42 mmol, 2,0 đương lượng) trong diclometan (5 mL) xuống thành bình ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0 °C và sau đó pha loãng với nước (5 mL). Sau đó chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch natri bisulfat trong nước (1,0 M, 10 mL). Chiết lại các lớp nước được gộp lại bằng diclometan (3 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 99H: tert-butyl [(2R)-8-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]carbamat

Khử oxy dung dịch chứa tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (94 mg, 0,08 mmol, 3,0 mol%), sản phẩm của Ví dụ 99G (danh định 2,71 mmol, 1 đương lượng), và natri metoxit (25 % khối lượng trong metanol, 3,8 mL, 16,5 mmol, 6,1 đương lượng) trong metanol (30 mL) bằng cách tạo chân không trong thời gian ngắn và điền đầy lại bằng nitơ (× 3). Sau đó đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 70 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở 70 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Cô hỗn hợp sản phẩm đã làm lạnh. Hòa tan hỗn hợp đã cô trong hỗn hợp 16% axetonitril—etyl axetat (thể tích/thể tích, 60 mL), và dung dịch axit clohydric trong nước (1,0 M, 25,0 mL). Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 5 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng hỗn hợp axeton 10%itril—etyl axetat (thể tích/thể tích, 3 × 15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2 × 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô qua nút đất tảo silic (2,0 cm × 6,0 cm). Thêm đất tảo silic (~15 g) vào dịch lọc và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột 275 g RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien từ 5—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 125 mL/phút, λ = 214, 254) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (900 mg, 1,78 mmol, hiệu suất 66%, hai bước). MS ($APCI^+$) *m/z* 404 $[M+H-C(O)OC(CH_3)_3]^+$.

Ví dụ 99I: 5-[(7R)-7-amino-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối hydroclorua

Thêm dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 0,1 mL, 0,40 mmol, 6,1 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 99H (33,0 mg, 0,066 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (0,2 mL) ở 23 °C. Kết tủa lập tức tạo thành. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với ete (1,0 mL) và kết tủa bổ sung ngay lập tức tạo thành. Để lắng kết tủa, và loại bỏ dịch nổi bề mặt. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với hỗn hợp axeton 10%itril—etyl axetat (thể tích/thể tích, 3 × 1,0 mL). Phân tích ^{1}H NMR của phần cặn thu được theo cách này chỉ ra sự có mặt của vật liệu ban đầu. Tạo huyền phù phần cặn trong dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 0,4 mL, 1,60 mmol, 24,2 đương lượng) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở 23 °C. Sau đó cô hỗn hợp sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,0 mg, 0,060 mmol, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 997 (bs, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,76—3,63 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 2,86 —2,72 (m, 2H), 2,11—2,01 (m, 1H), 1,77—1,64 (m, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 316 $[M+H]^+$.

Ví dụ 100: 5-{(7*R*)-7-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 199)

Sản phẩm của Ví dụ 67 (0,3470 g, 0,782 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (90:10) ở nồng độ 10 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 0,4 mL (4 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 35%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (0,1043 g, 0,256 mmol, thu hồi 65,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,12 (tt, J = 56,6, 4,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,09 – 2,99 (m, 3H), 2,82

– 2,63 (m, 2H), 2,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 2H), 1,66 (ddt, J = 27,2, 11,2, 6,7 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) m/z 408 $[M+H]^+$.

Ví dụ 101: 5-{(7*R*)-7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 200)

Ví dụ 101A: 6-(benzyloxy)-7-bromo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on

Tạo huyền phù sản phẩm của Ví dụ 67B (33,31 g, 73,1 mmol) trong axit formic 88% (70 mL). Sau 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp này với nước (400 mL). Gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng nước (800 mL) và làm khô trong lò chân không ở 30 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,84 g, 71,7 mmol, hiệu suất 98%) ở dạng monohydrat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,49 (ddt, J = 7,7, 1,4, 0,7 Hz, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,50 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,08 – 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 2H).

Ví dụ 101B: (2*R*)-6-(benzyloxy)-7-bromo-8-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amin hydroclorua

Thêm axit clohydric đậm đặc (175 mL), tiếp theo là bổ sung từng phần nhỏ *sec*-butylamin (235 mL, 2326 mmol) vào dung dịch chứa natri dihydro phosphat (38,2 g, 318 mmol) trong nước (0,95 L). Điều chỉnh độ pH đến 6,5 bằng cách bổ sung axit clohydric đậm đặc. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến 30 °C, thêm pyridoxal-5-phosphat (0,625 g, 286 mmol) vào, và loại bỏ 100 mL dung dịch đệm để sử dụng dưới đây. Thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101A (118 g, 338 mmol) trong dimetyl sulfoxit (0,95 L) vào dung dịch đệm còn lại trong khi duy trì độ pH trong khoảng 7,25 và 7,75 bằng cách bổ sung axit clohydric đậm đặc hoặc sec-butylamin 50% trong nước. Khi thêm xong, thêm thể phân tán của Codexis® ATA-025 (12 g) trong 100 mL dung dịch đệm từ trên đây vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 40 °C trong khi duy trì độ pH trong khoảng 7,25 và 7,75 bằng cách bổ sung axit clohydric đậm đặc hoặc sec-butylamin 50% trong nước. Sau 24 giờ, làm lạnh phản ứng xuống 10 °C và lọc. Nghiền nhỏ chất rắn này cùng với nước (2 × 250 mL) tiếp theo là axetonitril (2 × 250 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở 40 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (126 g, hiệu lực 91% xác định bằng HPLC, 327 mmol, hiệu suất điều chỉnh hiệu lực 96,9%). Các điều kiện HPLC phân tích: cột Supelco Acentis® Express C18, 4,6 × 150 mm, 2,7 micron, giữ ở 35 °C, rửa giải bằng gradien của axetonitril 30 đến 90% trong axit perchloric 0,1% trong nước trong 6 phút, giữ ở axetonitril 90% trong 1 phút

sau đó trở lại axetonitril 30% trong 0,1 phút; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 5,16 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,21 (ddt, J = 16,1, 5,7, 1,7 Hz, 1H), 2,99 – 2,84 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 16,3, 9,8 Hz, 1H), 2,21 (dddd, J = 14,5, 7,3, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 1,84 (dddd, J = 12,7, 11,1, 10,2, 6,3 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 350 $[M+H]^+$.

Ví dụ 101C: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-7-bromo-8-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]carbamat

Thêm từng giọt natri hydroxit 1 M trong nước (10,35 mL, 10,35 mmol), tiếp theo là benzyl cloformat (1,811 mL, 3 M trong toluen, 5,43 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101B (2 g, 5,17 mmol) trong hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (20 mL) và nước (10 mL). Sau 10 phút chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Hòa tan phần cặn trong sôi etyl axetat (10 mL), và pha loãng dung dịch này bằng cách thêm từng giọt của các heptan (12 mL) và sau đó làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (10 mL) và làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8513 g, 3,82 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47 – 7,23 (m, 9H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,82 – 3,57 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 16,5, 5,3 Hz, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 484 $[M+H]^+$.

Ví dụ 101D: (R)-tert-butyl 2-((3-(benzyloxy)-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)axetat

Thêm *tert*-butyl 2-aminoaxetat (0,883 mL, 6,47 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 101C (2,0876 g, 4,31 mmol), xesi cacbonat (4,21 g, 12,93 mmol), BrettPhos (0,093 g, 0,172 mmol), và chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,078 g, 0,086 mmol) trong dioxan (41,8 mL). Khử khí hỗn hợp thu được bằng 5 tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, khuấy trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp này đến dưới 30 °C, thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,078 g, 0,086 mmol) vào, và khử khí cho hỗn hợp này bằng 3 chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ và khuấy trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp này đến dưới 30 °C, thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,078 g, 0,086 mmol) vào, và khử khí cho hỗn hợp này bằng 3 chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ khuấy trong 5 phút và

sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 3,5 giờ, làm lạnh hỗn hợp này đến dưới 30 °C, thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,078 g, 0,086 mmol) vào, khử khí cho hỗn hợp này bằng 3 chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ khuấy trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 3 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (20 mL), pha loãng với nước (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL, 2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Thêm Silica (10 g) vào dịch lọc, và cô hỗn hợp thu được trong chân không để tạo ra bột màu vàng. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột 80 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold® và rửa giải bằng gradien của etyl axetat 0-35% trong các heptan với trietylamin 0,1% được bổ sung thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7647 g, 3,30 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 6H), 7,31 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,76 (td, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 16,4, 5,5 Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,36 (dd, J = 16,5, 9,7 Hz, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,60 – 1,48 (m, 1H), 1,34 (s, 9H); MS (APCI$^+$) m/z 535 $[M+H]^+$.

Các phân đoạn ban đầu cho sản phẩm phụ của phản ứng hydrodehalohen hóa benzyl [(2*R*)-6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]carbamat (0,1848 g, 0,456 mmol, hiệu suất 10,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,34 (m, 6H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,90 (dd, J = 16,5, 5,6 Hz, 1H), 2,80 (tt, J = 16,6, 5,5 Hz, 2H), 2,39 (dd, J = 16,6, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 1,59 (dtd, J = 12,3, 10,5, 5,7 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 406 $[M+H]^+$. Các tinh thể thích hợp đối với phép khảo sát tinh thể bằng tia X của sản phẩm hydrodehalogen hóa được phát triển từ quá trình bay hơi chậm của dung dịch trong metanol. Phân tích tinh thể học tia X xác nhận hóa lập thể tuyệt đối này là (*R*).

Ví dụ 101E: tert-butyl {[(7R)-3-(benzyloxy)-7-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino}axetat

Thêm từng giọt rượu allyl (0,337 mL, 4,95 mmol) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (0,430 mL, 4,95 mmol) trong diclometan (17,6 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút, thêm từ từ dung dịch được điều chế trước chứa sản phẩm của Ví dụ 101D (1,7647 g, 3,30 mmol), và *N,N*-diisopropylamin (1,73 mL, 9,90 mmol) trong diclometan (17,6 mL) vào dọc theo

thành bình cầu. Sau 45 phút, dập tắt phản ứng bằng nước (18 mL) và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 9 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng natri bisulfat 1 M trong nước (9 mL). Chiết lớp natri bisulfat bằng diclometan (9 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,24 (m, 10H), 6,73 (s, 1H), 5,69 (ddtd, J = 17,4, 10,7, 5,5, 1,5 Hz, 1H), 5,23 – 5,05 (m, 3H), 5,07 – 4,95 (m, 6H), 4,59 (dd, J = 17,3, 3,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 3,74 – 3,54 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 16,7, 5,4 Hz, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 16,5, 9,6 Hz, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,29 (d, J = 3,0 Hz, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 642 [M-*tert*-butyl+H]$^+$.

Ví dụ 101F: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]carbamat

Thêm dung dịch chứa natri metoxit (5,29 mL, 25 % trọng lượng trong metanol, 23,13 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 101E (2,306 g, 3,30 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,076 g, 0,066 mmol) trong metanol (23 mL), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60 °C. Sau 1,5 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, dập tắt phản ứng bằng axit clohydric 1M (23 mL), pha loãng với etyl axetat (23 mL) và cô một phần để loại bỏ metanol. Chiết hỗn hợp thô trong nước bằng 2-metyltetrahydrofuran (3 × 23 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc qua Celite® (5g) và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong axetonitril (23 mL), thêm Celite® (5g) vào và cô hỗn hợp này. Nạp khô hỗn hợp thu được lên cột 40 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold® và rửa giải bằng gradien của axetonitril 0-100% trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3459 g, 2,494 mmol, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 6H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,08 – 5,00 (m, 2H), 4,38 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,74 – 3,70 (m, 1H), 2,95 – 2,75 (m, 3H), 2,44 (dd, J = 16,6, 9,3 Hz, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,62 (dtd, J = 12,5, 10,4, 5,5 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 540 [M+H]$^+$.

Ví dụ 101G: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl](2-xyclopentyletyl)carbamat, muối amoni

Thêm kali cacbonat (0,026 g, 0,185 mmol) tiếp theo là (2-bromoetyl)xyclopentan (0,051 mL, 0,371 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101F (0,1 g, 0,185 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm từng giọt huyền phù chứa

kali *tert*-butoxit (0,042 g, 0,371 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) vào trong 30 phút. Sau 90 phút, bổ sung thêm (2-bromoetyl)xyclopentan (0,30 mL, 0,219 mmol) tiếp theo là huyền phù chứa kali *tert*-butoxit (0,042 g, 0,371 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) vào trong 30 phút. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1 mL) và lọc thông qua thủy tinh vi sợi frit. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách nạp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0501 g, 0,036 mmol, hiệu suất 41,4%). MS (APCI$^+$) *m/z* 653 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 101H: 5-{(7R)-7-[(2-xyclopentyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,368 mL, 0,368 mmol, 1 M trong diclometan) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù sản phẩm của Ví dụ 101G (0,0300 g, 0,061 mmol) và pentametylbenzen (0,018 g, 0,123 mmol) trong diclometan (1,2 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), và diclometan (2 × 2 mL). Hòa tan chất rắn thô này trong metanol (5 mL), thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0203 g, 0,049 mmol, hiệu suất 64,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (br s, 1H), 8,47 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 10,0, 6,1 Hz, 2H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,88 – 1,42 (m, 9H), 1,18 – 1,05 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102: 5-{(7*R*)-7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 201)

Ví dụ 102A: 2-xyclobutyletyl 4-metylbenzensulfonat

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (1,308 mL, 7,49 mmol) vào dung dịch chứa 2-xyclobutyletanol (0,5 g, 4,99 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,030 g, 0,250 mmol), và *p*-toluensulfonyl clorua (1,047 g, 5,49 mmol) trong diclometan (20 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Sau 19 giờ, dập tắt phản ứng bằng nước (10 mL), và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng natri bisulfat 1 M trong nước (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc qua nút silica (1 g) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,8254 g, 3,25 mmol, hiệu suất 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (dt, J = 15,7, 7,9 Hz, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 2H), 1,92 –1,73 (m, 2H), 1,72 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 255 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102B: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl](2-xyclobutyletyl)carbamat, muối amoni

Thêm từng giọt huyền phù chứa kali *tert*-butoxit (0,104 g, 0,927 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101F (0,1 g, 0,185 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 102A (0,1615 g, 0,635 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) trong 30 phút. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1 mL) và lọc thông qua thủy tinh vi sợi frit. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách nạp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0577 g, 0,090 mmol, hiệu suất 48,7%). MS (APCI$^+$) *m/z* 639 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 102C: 5-{(7R)-7-[(2-xyclobutyletyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 102B (0,0501 g, 0,078 mmol) và paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,05 g, 50 % trọng lượng trong nước, 0,0178 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) trong 19 giờ dưới áp suất 60 psi của hydro. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0051 g, 0,013 mmol, hiệu suất 16,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (br s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 6,46 (s,

1H), 3,93 (s, 2H),3,40 – 3,30 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 9,8, 6,2 Hz, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,51 – 2,46 (m, 1H), 2,32 (hept, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 – 2,00 (m, 3H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,56 (m, 5H); MS (APCI$^+$) *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 103: 5-[(7*R*)-7-{[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 202)

Ví dụ 103A: 2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl 4-metylbenzensulfonat

Thêm 4-metylbenzensulfonic anhydrua (0,978 mL, 3,00 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3,3-difloxyclobutyl)etanol (0,340 g, 2,496 mmol), và trietylamin (0,42 mL, 3,24 mmol) trong diclometan (12,5 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Sau 19 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Phân pha phần cặn vào giữa dietyl ete (100 mL) và axit clohydric 1M (75 mL). Tách các lớp, và rửa lớp hữu cơ bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (75 mL), và nước muối (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cách nạp lên cột 40 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold® và rửa giải bằng gradien của etyl axetat 0-50% trong các heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,595 g, 2,049 mmol, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 – 2,05 (m, 3H), 1,88 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 103B: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl][2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]carbamat

Thêm từng giọt huyền phù chứa kali *tert*-butoxit (0,104 g, 0,927 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101F (0,1 g, 0,185 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 103A (0,140 g, 0,482 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) trong 30 phút. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1 mL) và lọc thông qua thủy tinh vi sợi frit. Tinh chế trực tiếp dịch lọc bằng cách nạp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0488 g, 0,072 mmol, hiệu suất 39%). MS (APCI$^+$) *m/z* 676 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 103C: 5-[(7R)-7-{[2-(3,3-difloxyclobutyl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 103B (0,0488 g, 0,072 mmol) và paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,05 g, 50 % trọng lượng trong nước, 0,0,178 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) trong 20 giờ dưới áp suất 60 psi của hydro. Sau khi lọc, thêm Celite® (1 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0093 g, 0,021 mmol, hiệu suất 29,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,46 – 3,33 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 15,9, 5,3 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,86 – 2,62 (m, 4H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,36 – 2,07 (m, 4H), 1,78 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (qd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 434 $[M+H]^+$.

Ví dụ 104: 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 203)

Ví dụ 104A: 3-metylpentyl 4-metylbenzensulfonat

Thêm *p*-toluensulfonyl clorua (0,902, 4,73 mmol) vào dung dịch chứa 3-metylpentan-1-ol (0,534 mL, 4,3 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,053 g, 0,430 mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (2,253 g, 1,667 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Sau 19 giờ, dập tắt phản ứng bằng nước (5 mL), và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng natri bisulfat 1 M trong nước (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc qua nút silica (1 g) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,8135 g, 3,17 mmol, hiệu suất 73,8%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 2,45 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 1H), 1,16 – 1,06 (m, 1H), 0,86 – 0,77 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 257 $[M+H]^+$.

Ví dụ 104B: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl](3-metylpentyl)carbamat

Thêm từng giọt huyền phù chứa kali *tert*-butoxit (0,104 g, 0,927 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101F (0,1 g, 0,185 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 104A (0,143 g, 0,556 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) trong 30 phút. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1 mL) và lọc thông qua

thủy tinh vi sợi frit. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách nạp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0723 g, 0,113 mmol, hiệu suất 60,9%). MS ($APCI^+$) *m/z* 641 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 104C: 5-{(7R)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylpentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (1,128 mL, 1 M trong diclometan, 1,128 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù sản phẩm của Ví dụ 104B (0,0723 g, 0,113 mmol) và pentametylbenzen (0,033 g, 0,226 mmol) trong diclometan (3,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, và sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), và diclometan (2 × 2 mL). Hòa tan chất rắn thô này trong metanol (5 mL), và thêm Celite® (1 g) vào. Cô hỗn hợp này. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0146 g, 0,037 mmol, hiệu suất 32,4%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,19 (br s, 1H), 8,39 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,18 – 2,93 (m, 3H), 2,86 – 2,66 (m, 2H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 2H), 1,52 – 1,27 (m, 3H), 1,26 – 1,10 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105: 5-{(7*R*)-7-[(3-etylpentyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 204)

Ví dụ 105A: 3-etylpentyl 4-metylbenzensulfonat

Thêm *p*-toluensulfonyl clorua (0,902, 4,73 mmol) vào dung dịch chứa 3-etylpentan-1-ol (0,5 mL, 4,3 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,053 g, 0,430 mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (2,253 g, 1,667 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Sau 19 giờ, dập tắt phản ứng bằng nước (5 mL), và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 2 mL). Kết hợp các lớp

hữu cơ, rửa bằng natri bisulfat 1 M trong nước (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc qua nút silica (1 g) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,9158 g, 3,39 mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,61 – 1,56 (m, 2H), 1,36 – 1,12 (m, 5H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 271 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105B: benzyl [(2R)-6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl](3-etylpentyl)carbamat

Thêm từng giọt huyền phù chứa kali *tert*-butoxit (0,104 g, 0,927 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 101F (0,1 g, 0,185 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 105A (0,150 g, 0,556 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) trong 30 phút. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (1 mL) và lọc thông qua thủy tinh vi sợi frit. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách nạp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0305 g, 0,047 mmol, hiệu suất 25,1%). MS (APCI$^+$) *m/z* 655 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 105C: 5-{(7R)-7-[(3-etylpentyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (0,466 mL, 1 M trong diclometan, 0,466 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù sản phẩm của Ví dụ 105B (0,0305 g, 0,047 mmol) và pentametylbenzen (0,014 g, 0,093 mmol) trong diclometan (3,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với các heptan (3 × 2 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 2 mL), và diclometan (2 × 2 mL). Hòa tan chất rắn thô này trong metanol (5 mL). Thêm Celite® (1 g) vào hỗn hợp này, và cô hỗn hợp thu được. Nạp khô phần cặn lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0156 g, 0,038 mmol, hiệu suất 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (br s, 1H), 8,49 (br s, 2H), 6,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,96 – 3,91 (m, 2H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 2H),

2,86 – 2,66 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,69 (qd, J = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 1,60 – 1,54 (m, 2H), 1,35 – 1,26 (m 5H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 414 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106: 8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metylbutyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 205)

Ví dụ 106A: 4-nitrophenyl isopentylcarbamat

Thêm từng giọt dung dịch chứa 3-metylbutan-1-amin (105 mg, 1,2 mmol) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch được khuấy chứa 4-nitrophenyl cloformat (242 mg, 1,200 mmol) và trietylamin (182 mg, 1,800 mmol) trong diclometan (3 mL) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và duy trì ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (60 mL), rửa bằng dung dịch HCl 0,2 N (15 mL) và nước muối (2 × 15 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (40 g) rửa giải bằng heptan/etyl axetat (0 đến 20%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (205 mg, 0,813 mmol, hiệu suất 68%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,26 (dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 3,11 (dt, J = 8, 7 Hz, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,89 (d, J = 7 Hz, 6H).

Ví dụ 106B: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-(3-metylbutyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 65A (122 mg, 0,18 mmol), sản phẩm của Ví dụ 106A (59,0 mg, 0,234 mmol), và kali cacbonat (87 mg, 0,630 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,8 mL) ở 60 °C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch HCl 0,5 N (1,6 mL) và *N,N*-dimetylformamit (1 mL) vào. Lọc dung dịch này, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 10-75% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (76 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 81%). MS (ESI^-) *m/z* 503 $[M-H]^-$.

Ví dụ 106C: 8-flo-6-hydroxy-N-(3-metylbutyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Thêm tricloboran (1,927 mL, 1,93 mmol, 1 M trong diclometan) vào hỗn hợp gồm 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (57,1 mg, 0,385 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 106B (67 mg,

0,128 mmol) trong diclometan (3 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 20 phút, sau đó ở 0 °C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này etanol (2 mL) và cô dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng heptan (3 × 2 mL) và diclometan (2 × 2 mL) và làm khô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong metanol/*N,N*-dimetylformamit (1:1, 3 mL) và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, tốc độ dòng 80 mL/phút, 5-55% gradien của metanol trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 65%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (br s, 1H), 6,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,31 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 413 [M-H]$^-$.

Ví dụ 107: 8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-metylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 206)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 106 thay thế 2-metylpropan-1-amin cho 3-metylbutan-1-amin. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,22 (br s, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,70 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,81 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 399 [M-H]$^-$.

Ví dụ 108: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 207)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp học được mô tả trong Ví dụ 71 thay thế 3-(3-bromopropyl)pyridin, axit hydrobromic cho 4-bromo-2-metylbutan-2-ol. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,31 (br s, 2H), 8,77 (br s, 1H), 8,71 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8, 7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,41 (br s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,98 – 3,08 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,13 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 419 [M-H]$^-$.

Ví dụ 109: 5-{2-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 208)

Ví dụ 109A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]-8-flo-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm axetonitril (0,34 mL), 4-(clometyl)-3,5-dimetylisoxazol (0,022 g, 0,15 mmol), và kali cacbonat (0,070 g, 0,51 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,10 mmol, Ví dụ 93A). Sau đó gia nhiệt lọ này đến 50 °C. Sau 90 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của diclometan/metanol (9:1 thể tích/thể tích). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–20% gradien của metanol trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,041 g, 0,082 mmol, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,73 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 501,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 109B: 5-{2-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-2-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,076 g, 0,15 mmol, Ví dụ 109A) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,068 g, 0,46 mmol) trong diclometan (1,5 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan, 1,2 mL, 1,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL) vào. Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và sau đó đồng bay hơi phần cặn với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,048 g, 0,11 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,28 (br s, 1H), 7,27 – 6,85 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,55 (br s, 4H), 2,85 – 2,68 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 411,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 110: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 209)

Ví dụ 110A: 5-(6-(benzyloxy)-8-flo-2-(2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit

Thêm 1,2-dicloetan (0,31 mL) và trietylamin (0,028 mL, 0,20 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,10 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Sau đó thêm dung dịch chứa 2-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,023 g, 0,15 mmol, Ví dụ 110C) trong 1,2-dicloetan (0,20 mL) vào và khuấy huyền phu thu được ở nhiệt độ môi trường. Sau 10 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,054 g, 0,26 mmol) vào. Sau 12 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (2 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–25% gradien của metanol trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,049 g, 0,093 mmol, hiệu suất 91%). MS (APCI$^+$) *m/z* 528,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 110B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-(6-(benzyloxy)-8-flo-2-(2-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit (0,049 g, 0,093 mmol, Ví dụ 110A) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,041 g, 0,28 mmol) trong diclometan (0,93 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (0,74 mL, 0,74 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027 g, 0,062 mmol, hiệu suất 67%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm

6,59 (s, 1H), 4,27 (br s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (br s, 2H), 3,13 (dd, J = 8,9, 6,2 Hz, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 10,6, 6,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); MS (APCI$^+$) m/z 438,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 110C: 2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 2-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etanol (0,050 g, 0,32 mmol) và diclometan (1,6 mL) vào bình. Khuấy huyền phù màu trắng ở nhiệt độ môi trường và thêm Dess–Martin periodinan (0,206 g, 0,486 mmol) vào trong các phần nhỏ. Sau 2 giờ, loại bỏ các vật liệu rắn bằng cách lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của diclometan. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn với *tert*-butyl metyl ete (20 mL) và lọc qua đất tảo silic. Khuấy dịch lọc cùng với natri thiosulfat 0,1 M/natri bicacbonat bão hòa trong nước (1:1 thể tích/thể tích) (20 mL) trong 15 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 15 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–50% gradien của axetonitril trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,032 g, 0,21 mmol, hiệu suất 65%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Ví dụ 111: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrimidin-5-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 210)

Ví dụ 111A: 2-(pyrimidin-5-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat

Thêm 4-Dimetylaminopyridin (4,9 mg, 0,040 mmol, 5,0 mol%) vào dung dịch chứa *p*-toluensulfonyl clorua (161,0 mg, 0,846 mmol, 1,1 đương lượng), 2-(pyrimidin-5-yl)etanol (100,0 mg, 0,806 mmol, 1 đương lượng), và trietylamin (0,34 mL, 2,42 mmol, 3,0 đương lượng) trong diclometan (4,0 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 19 giờ ở 23 °C. Hỗn hợp phản ứng sau đó pha loãng lần lượt bằng etyl axetat (25 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (3 mL), và nước (3 mL). Chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat 2%—ete (thể tích/thể tích, 2 mL) và pha loãng với pentan (5 mL). Kết tủa màu trắng được tạo thành. Lọc huyền phù qua nút đất tảo silic (0,5 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng ete (3 × 3 mL). Kết hợp

dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Ví dụ 111B: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(pyrimidin-5-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Đặt huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 111A (80,0 mg, 0,29 mmol, 1,4 đương lượng), 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,203 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A), và kali cacbonat (80,0 mg, 0,58 mmol, 2,9 đương lượng) trong axetonitril (0,8 mL) trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 70 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 70 °C. Làm lạnh phản ứng xuống 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh với dimetyl sulfoxit (1 mL) và nước (0,5 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep® Gold C18, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, hiệu suất 52%, hai bước). MS ($APCI^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$.

Ví dụ 111C: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(pyrimidin-5-yl)etyl]-1,2,3,4- tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 0,65 mL, 0,65 mmol, 6,2 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 111B (52 mg, 0,105 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (0,53 mL) ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở 0 °C. Sau đó chuyển bình phản ứng sang bể làm lạnh ở -78 °C. Bổ sung thêm bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 1,00 mL, 1,00 mmol, 9,5 đương lượng) vào ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và làm ấm trong 1,5 giờ đến 23 °C. Chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 30 phút đến -78 °C. Pha loãng từ từ hỗn hợp phản ứng bằng etanol (2,5 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Nghiền nhỏ phần cặn thu được lần lượt bằng metanol 1%—diclometan (thể tích/thể tích, 1,0 mL), etyl axetat (2,0 mL), axeton 30%—các heptan (2,0 mL), và các heptan (2,0 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,088 mmol, hiệu suất 84%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 6,70 (s,

1H), 4,58 – 4,19 (m, 5H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,39 – 3,24 (m, 4H), 3,10 – 2,96 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 408 [M+H]$^+$.

Ví dụ 112: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 211)

Ví dụ 112A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,61 mL) và trietylamin (0,057 mL, 0,41 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,203 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Sau đó thêm dung dịch chứa 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)axetaldehyt (0,042 g, 0,31 mmol, Ví dụ 112C) trong 1,2-dicloetan (0,41 mL) vào và khuấy huyền phu thu được ở nhiệt độ môi trường. Sau 10 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,108 g, 0,508 mmol) vào. Sau 12 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (2 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–25% gradien của metanol trong diclometan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,088 g, 0,17 mmol, hiệu suất 84%). MS (APCI$^+$) *m/z* 515,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 112B: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,085 g, 0,17 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,073 g, 0,50 mmol) trong diclometan (1,7 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,3 mL, 1,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [100 g cột Isco RediSep Rf Gold® C18, 10–100% gradien của metanol trong

nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,039 g, 0,092 mmol, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,59 (s, 1H), 4,16 (br s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,40 – 3,17 (br m, 4H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,78 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI$^+$) m/z 424,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 112C: 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etanol (0,200 g, 1,42 mmol) và diclometan (7,1 mL) vào bình. Khuấy huyền phù màu trắng ở nhiệt độ môi trường và thêm Dess–Martin periodinan (0,721 g, 1,70 mmol) trong các phần nhỏ vào. Sau 2 giờ, loại bỏ các vật liệu rắn bằng cách lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của *tert*-butyl metyl ete. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn với *tert*-butyl metyl ete (50 mL) và lọc qua đất tảo silic. Khuấy dịch lọc cùng với natri thiosulfat 0,1 M/natri bicacbonat bão hòa trong nước (1:1 thể tích/thể tích) (50 mL) trong 15 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 50 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,061 g, 0,44 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,66 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 113: 5-{2-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 212)

Ví dụ 113A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó thêm 3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,028 g, 0,23 mmol, Ví dụ 113C) vào. Sau 10 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 13 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (2 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [100 g cột Isco RediSep Rf Gold® C18, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng

đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,045 g, 0,090 mmol, hiệu suất 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22 (br s, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 3,02 (br s, 2H), 2,20 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 500,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 113B: 5-{2-[(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-2-[(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,044 g, 0,088 mmol, Ví dụ 113A) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,039 g, 0,26 mmol) trong diclometan (0,88 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (0,71 mL, 0,71 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023 g, 0,056 mmol, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,55 (s, 1H), 4,05 (br s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,24 (br s, 2H), 2,92 (br s, 2H), 2,18 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 410,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 113C: 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Thêm (3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metanol (0,188 g, 1,49 mmol) và diclometan (7,5 mL) vào bình. Khuấy huyền phù màu trắng ở nhiệt độ môi trường và thêm Dess–Martin periodinan (0,948 g, 2,24 mmol) trong các phần nhỏ vào. Sau 2 giờ, loại bỏ các vật liệu rắn bằng cách lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của *tert*-butyl metyl ete. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn với *tert*-butyl metyl ete (50 mL) và lọc qua đất tảo silic. Khuấy dịch lọc cùng với natri thiosulfat 0,1 M/natri bicacbonat bão hòa trong nước (1:1 thể tích/thể tích) (50 mL) trong 15 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 50 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô

trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,085 g, 0,69 mmol, hiệu suất 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,97 (s, 1H), 2,52 (s, 6H).

Ví dụ 114: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 213)

Ví dụ 114A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,032 g, 0,23 mmol) vào. Sau 10 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 13 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (2 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [100 g cột Isco RediSep Rf Gold® C18, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050 g, 0,097 mmol, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17 (br s, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,27 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 514,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 114B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,047 g, 0,092 mmol, Ví dụ 114A) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,041 g, 0,28 mmol) trong diclometan (0,92 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (0,73 mL, 0,73 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 10 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15

phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028 g, 0,066 mmol, hiệu suất 72%). ^{1}H NMR (600 MHz, pyridin-d_5) δ ppm 6,77 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,83 (s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 424,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 114C: 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Thêm (1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metanol (0,209 g, 1,49 mmol) và diclometan (7,5 mL) vào bình. Khuấy huyền phù màu trắng ở nhiệt độ môi trường và thêm Dess–Martin periodinan (0,759 g, 1,79 mmol) trong các phần nhỏ vào. Sau 2 giờ, loại bỏ các vật liệu rắn bằng cách lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của *tert*-butyl metyl ete. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn với *tert*-butyl metyl ete (50 mL) và lọc qua đất tảo silic. Khuấy dịch lọc cùng với natri thiosulfat 0,1 M/natri bicacbonat bão hòa trong nước (1:1 thể tích/thể tích) (50 mL) trong 15 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete (2 × 50 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,101 g, 0,731 mmol, hiệu suất 49%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,89 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 115: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(oxan-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 214)

Ví dụ 115A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(oxan-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetaldehyt (0,029 g, 0,23 mmol) vào. Sau 10 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 14 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (2 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri

sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 504,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 115B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(oxan-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(oxan-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (theo lý thuyết 0,15 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,068 g, 0,46 mmol) trong diclometan (1,5 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,2 mL, 1,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 15 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 15 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026 g, 0,064 mmol, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,58 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79 (dd, J = 11,1, 3,4 Hz, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 3,25 (td, J = 11,7, 1,9 Hz, 2H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 3H), 1,25 – 1,09 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 414,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 116: 5-[2-(2-xyclohexyl-2-hydroxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 215)

Ví dụ 116A: 5-[6-(benzyloxy)-2-(2-xyclohexyl-2-hydroxyetyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,19 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A), natri perclorat (96 mg, 0,78 mmol, 4,0 đương lượng), và 2-xyclohexyloxiran (50 mg, 0,39 mmol, 2,0 đương lượng) trong axetonitril (0,5 mL) trong 66 giờ ở 23 °C. Bổ sung thêm natri perclorat (114 mg, 0,93 mmol, 4,8 đương lượng) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp này sau đó với nước (0,5 mL) và dimetyl

sulfoxit (1,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột 100 g RediSep Gold® C18, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 80 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (37 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 37%). MS ($APCI^+$) *m/z* 518 $[M+H]^+$.

Ví dụ 116B: 5-[2-(2-xyclohexyl-2-hydroxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 1,07 mL, 1,07 mmol, 15,0 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 116A (52 mg, 0,071 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (0,7 mL) ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 40 phút ở 0 °C. Sau đó chuyển bình phản ứng sang bể làm lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 10 phút đến -78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lần lượt bằng etyl axetat (1,0 mL) và etanol (1,0 mL) từ từ ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Nghiền nhỏ phần cặn thu được với axeton 20%—các heptan (3 × 2,0 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,0 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 30%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,73 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21—4,08 (m, 2H), 3,64—3,45 (m, 3H), 2,96 (dt, J = 10,9, 5,6 Hz, 2H), 1,80—0,89 (m, 13H); MS ($APCI^+$) *m/z* 428 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(2-metoxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 216)

Ví dụ 117A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(2-metoxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (205 mg, 1,484 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (150 mg, 0,297 mmol) trong axetonitril (1,5 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Sau đó, thêm 1-bromo-2-metoxyetan (0,028 mL, 0,298 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 50 °C trong 40 giờ. Dung dịch này làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc qua đất tảo silic được rửa giải lần lượt bằng axetonitril và metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Lọc phần cặn qua thủy tinh vi sợi frit và rửa bằng lượng tối thiểu metanol. Tinh chế dung dịch thu được bằng HPLC pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 μm, 30×100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-100% gradien

của axetonitril trong dung dịch đệm amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (93 mg, 0,207 mmol, hiệu suất 69,7%). MS (APCI$^+$) *m/z* 450 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(2-metoxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt tricloboran (1,0 M trong diclometan, 1068 µL, 1,068 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 117A (60 mg, 0,133 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (59,4 mg, 0,400 mmol) trong diclometan (0,929 ml) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78 °C trong 15 phút, sau đó ở 0 °C trong 45 phút, và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút nữa. Pha loãng hỗn hợp này với etanol và cô dưới áp suất giảm. Lọc phần cặn qua thủy tinh vi sợi frit và rửa bằng lượng tối thiểu metanol. Tinh chế dung dịch thu được bằng HPLC pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30×100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-100% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] để tạo ra muối amoni của hợp chất nêu ở đề mục (24,1 mg, 0,067 mmol, hiệu suất 50,2%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,36 (s, 3H), 6,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,02 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 360,33 $[M+H]^+$.

Ví dụ 118: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metoxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 217)

Ví dụ 118A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(3-metoxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (137 mg, 0,989 mmol) và 1-bromo-3-metoxypropan (0,033 mL, 0,297 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (100 mg, 0,198 mmol) trong axetonitril (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 4 giờ. Lọc dung dịch này qua đệm đất tảo silic với axetonitril dư và cô dưới áp suất giảm. Sau đó lọc phần cặn qua thủy tinh vi sợi frit rửa bằng lượng tối thiểu metanol. Tinh chế dung dịch thu được bằng HPLC pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30×100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-100% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm amoni bicacbonat 0,025 M trong nước,

điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (40,4 mg, 0,087 mmol, hiệu suất 44,1%). MS (APCI$^+$) *m/z* 464 $[M+H]^+$.

Ví dụ 118B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metoxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt tricloboran (1,0 M trong diclometan, 604 µL, 0,604 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 118A (35 mg, 0,076 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (33,6 mg, 0,227 mmol) trong diclometan (755 µL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78 °C trong 15 phút, và sau đó ở 0 °C trong 15 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này với etanol và cô dưới áp suất giảm. Lọc phần cặn qua thủy tinh vi sợi frit rửa bằng lượng tối thiểu metanol. Tinh chế dịch lọc thu được bằng HPLC pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30×100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-100% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (23,7 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,31 (s, 6H), 6,59 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 1,97 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 374 $[M+H]^+$.

Ví dụ 119: 5-[2-(3-aminopropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 218)

Ví dụ 119A: tert-butyl {3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]propyl}carbamat, muối amoniac

Thêm trietylamin (0,12 mL, 0,86 mmol, 3,4 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A) trong axetonitril (0,80 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 23 °C. Thêm dung dịch chứa *tert*-butyl (3-oxopropyl)carbamat (57 mg, 0,33 mmol, 1,3 đương lượng) trong axetonitril (0,3 mL) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 phút ở 23 °C. Thêm natri triaxetoxyborohydrua (135 mg, 0,64 mmol, 2,5 đương lượng) vào trong một phần ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lần lượt bằng

dung dịch natri bisulfat trong nước (1,0 mL, Thận trọng: sự thoát khí) và dimetyl sulfoxit (1,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 0,12 mmol, hiệu suất 50%, hai bước). MS (APCI$^+$) *m/z* 549 $[M+H]^+$.

Ví dụ 119B: 5-[2-(3-aminopropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối bis(hydroclorua)

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 2,06 mL, 2,06 mmol, 14,5 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 119A (78 mg, 0,142 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (1,4 mL) ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0 °C. Sau đó chuyển bình phản ứng sang bể làm lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 15 phút đến -78 °C. Bổ sung thêm bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 1,00 mL, 1,00 mmol, 9,5 đương lượng) vào ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và làm ấm trong 1,5 giờ đến 23 °C. Chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 15 phút đến -78 °C. Pha loãng từ từ hỗn hợp phản ứng lần lượt bằng etyl axetat (1,0 mL) và etanol (1,0 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Nghiền nhỏ phần cặn thu được lần lượt với etanol (3 × 1,0 mL), axetonitril (1,0 mL), và etyl axetat (1,0 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, 0,13 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,89 (bs, 1H), 10,13 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,46–4,36 (m, 1H), 4,17–4,08 (m, 3H), 3,71–3,58 (m, 2H), 3,32–3,13 (m, 4H), 2,99–2,86 (m, 2H), 2,19–2,07 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 359 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(piperidin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 219)

Ví dụ 120A: tert-butyl 4-{3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]propyl}piperidin-1-carboxylat

Thêm trietylamin (0,100 mL, 0,718 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (182 mg, 0,359 mmol) trong diclometan (1 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm *tert*-Butyl 4-(3-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (130

mg, 0,539 mmol) trong diclometan (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút nữa. Sau đó, thêm natri triaxetoxyhydroborat (190 mg, 0,898 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan và khuấy cùng với natri bicacbonat bão hòa (20 mL) trong 20 phút. Chiết hỗn hợp này bằng diclometan, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (73,4 mg, 0,119 mmol, hiệu suất 33,1%). MS ($APCI^+$) *m/z* 618 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(piperidin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt tricloboran (1,0 M trong diclometan, 778 µL, 0,778 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 120A (60 mg, 0,097 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (43,3 mg, 0,292 mmol) trong diclometan (973 µL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78 °C trong 15 phút, và sau đó ở 0 °C trong 15 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này với etanol và cô dưới áp suất giảm. Lọc phần cặn qua thủy tinh vi sợi frit rửa bằng lượng tối thiểu metanol. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo [cột Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30×100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, 5-100% gradien của axetonitril trong dung dịch đệm amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,5 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 25,3%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6,56 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (td, J = 12,8, 3,0 Hz, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,54 (s, 1H), 1,32 – 1,17 (m,, 5H); MS ($APCI^+$) *m/z* 427 $[M+H]^+$.

Ví dụ 121: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 220)

Ví dụ 121A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm lần lượt trietylamin (0,11 mL, 0,79 mmol, 3,1 đương lượng) và isovaleraldehyt (0,04 mL, 0,37 mmol, 1,5 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,254 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A) trong axetonitril (0,6 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút ở 23 °C. Quan sát thấy sự hòa tan đáng kể chất phản ứng đã được tạo huyền phù trong thời gian 1 phút bổ sung isovaleraldehyt. Thêm natri triaxetoxyborohydrua (75 mg, 0,36 mmol, 1,4 đương lượng) vào trong một phần ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL) và dimetyl sulfoxit (3,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (82 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 70%, hai bước); MS (APCI$^+$) *m/z* 462 [M+H]$^+$.

Ví dụ 121B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-metylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối hydroclorua

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 1,80 mL, 1,80 mmol, 10,1 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 121A (82 mg, 0,178 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (1,0 mL) ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0 °C. Sau đó chuyển bình phản ứng sang bể làm lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 15 phút đến -78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng từ từ etanol (1,0 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Nghiền nhỏ phần cặn thu được lần lượt với etanol (3 × 1,0 mL), axetonitril (1,0 mL), và etyl axetat (1,0 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 11%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,33 (bs, 1H), 9,84 (bs, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 1H), 3,31 – 2,93 (m, 6H), 1,71 – 1,56 (m, 3H), 0,92 (d, J = 5,5 Hz); MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$.

Ví dụ 122: *tert*-butyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (Hợp chất 221)

Thêm *tert*-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (0,075 g, 0,15 mmol, Ví dụ 44H) và tetrahydrofuran

(4 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi 5% trên cacbon (0,140 g, 0,613 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 50 °C trong 25 giờ trong môi trường hydro ở 64 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng, cùng với một số tạp chất. Tinh chế hỗn hợp này bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [cột 30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,023 g, 0,055 mmol, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,51 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ESI$^-$) m/z 400,1 $[M–H]^-$.

Ví dụ 123: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 222)

Ví dụ 123A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm lần lượt trietylamin (0,21 mL, 1,50 mmol, 3,0 đương lượng) và 7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carbaldehyt (82 mg, 0,65 mmol, 1,3 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,5 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A) trong axetonitril (1,0 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút ở 23 °C. Thêm natri triaxetoxyborohydrua (138 mg, 0,65 mmol, 1,3 đương lượng) vào trong một phần ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (0,6 mL) và dimetyl sulfoxit (3,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (224 mg, 0,432 mmol, hiệu suất 89%, hai bước). MS (APCI$^+$) m/z 502 $[M+H]^+$.

Ví dụ 123B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy huyền phù chứa paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 42 mg, 0,04 mmol, 10,0 mol%), amoni format (126 mg, 1,99 mmol, 5,0 đương lượng), và sản phẩm của Ví dụ 123A (200 mg, 0,399 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (2,0 mL) trong 3 giờ ở 23 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 0,30 mmol, hiệu suất 76%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,66 (bs, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,61–4,39 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,11–2,77 (m, 2H), 2,45–2,21 (m, 1H), 1,80–1,66 (m, 1H), 1,62–1,25 (m, 5H); MS (APCI$^+$) *m/z* 412 [M+H]$^+$.

Ví dụ 124: 5-{7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 223)

Ví dụ 124A: 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm trietylamin (0,550 mL, 3,93 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,5294 g, 1,309 mmol) và 3,3-diflopropan-1-amin hydroclorua (0,254 g, 1,931 mmol) trong etanol (10 mL). Sau 30 phút, thêm natri xyanoborohydrua (0,099 g, 1,571 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,150 mL, 7,85 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và pha loãng hỗn hợp thu được với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (4 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột màu trắng. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3947 g, 0,816 mmol, hiệu suất 62,4%). MS (APCI$^+$) *m/z* 484 [M+H]$^+$.

Ví dụ 124B: 5-{7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (9,10 mL, 1 M trong diclometan, 9,10 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa 5-{3-(benzyloxy)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,3947 g, 0,816 mmol) và pentametylbenzen (0,225 g, 1,518 mmol) trong diclometan (8 mL) và 1,2-dicloetan (4 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng lần lượt bằng etyl axetat (4 mL) và etanol (4 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 5 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL) và diclometan (2 × 5 mL) để tạo ra phần cặn, được hòa tan trong metanol (20 mL). Thêm Celite® (3 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1798 g, 0,457 mmol, hiệu suất 60,2%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,23 (tt, J = 56,0, 4,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,43 (br s, 1H), 3,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 2,10 (m, 1H), 1,69 (qd, J = 11,2, 5,5 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 394 [M+H]$^+$.

Ví dụ 125: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]azetidin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 224)

Ví dụ 125A: tert-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]azetidin-1-carboxylat, muối amoni

Thêm 1,2-dicloetan (2,0 mL) và trietylamin (0,11 mL, 0,81 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,407 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm *tert*-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,105 g, 0,611 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,216 g, 1,02 mmol) vào. Sau 12 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120

g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,207 g, 0,367 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,35 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 588,3 $[M+CH_3CN+H]^+$.

Ví dụ 125B: 5-[2-(azetidin-3-yl)-6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 3-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]azetidin-1-carboxylat, muối amoni (0,180 g, 0,319 mmol) trong diclometan (1,1 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,25 mL, 3,2 mmol) vào và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với toluen (2 × 1 mL) và sau đó đồng bay hơi với metanol (1 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 447,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 125C: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]azetidin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (1,6 mL) và trietylamin (0,089 mL, 0,64 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[2-(azetidin-3-yl)-6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,319 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,066 g, 0,48 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,169 g, 0,798 mmol) vào. Sau 37 giờ, thêm tiếp 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,066 g, 0,48 mmol) vào, tiếp theo 15 phút sau đó thêm tiếp natri triaxetoxyhydroborat (0,169 g, 0,798 mmol) vào. Bốn mươi hai giờ sau, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề

mục (0,057 g, 0,10 mmol, hiệu suất 32% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,58 (br s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,17 (2 overlapping singlets, 3H), 4,04 (br s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,40 (br s, 1H), 2,78 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 569,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 125D: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]azetidin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]azetidin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,070 g, 0,12 mmol) và tetrahydrofuran (4 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi 5% trên cacbon (0,80 g, 3,5 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 25 °C trong 42 giờ trong môi trường hydro ở áp suất 45 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011 g, 0,024 mmol, hiệu suất 19%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (br s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,73 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 479,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 225)

Ví dụ 126A: 2-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)axetaldehyt

Thêm dung dịch chứa kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran (1,0 M, 1,0 mL, 1,0 mmol, 1,1 đương lượng) vào huyền phù chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (326 mg, 0,95 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút ở 0 °C. Thêm dung dịch chứa 7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carbaldehyt (120 mg, 0,95 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (1,0 mL) vào ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút ở 0 °C. Phân tích bằng sắc ký lớp mỏng chỉ ra sự tiêu thụ vật liệu ban đầu (vết mới: R_f = 0,60, các heptan:etyl axetat có tỷ lệ 3:1, được phát triển cùng với 2,4-dinitrophenylhydrazin). Thêm dung dịch axit clohydric trong nước (1,0 M, 4,0 mL, 4,0 mmol, 4,2 đương lượng) vào ở 0 °C. Ngay lập tức bỏ hỗn hợp phản ứng khỏi

bể làm lạnh, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở 23 °C. Hỗn hợp phản ứng sau đó pha loãng lần lượt bằng ete (15 mL) và pentan (10 mL). Khuấy hỗn hợp đã pha loãng trong 10 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (5 mL) và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Chiết phần cặn thu được bằng hỗn hợp ete 50%-pentan (thể tích/thể tích, 5,0 mL). Lọc phần dịch nổi qua nút silica (1,5 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng hỗn hợp ete 50%-pentan (thể tích/thể tích, 3 × 1 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. R_f = 0,18, các heptan:etyl axetat có tỷ lệ 3:1, được phát triển cùng với 2,4-dinitrophenylhydrazin).

Ví dụ 126B: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm natri triaxetoxyborohydrua (97 mg, 0,46 mmol, 1,2 đương lượng) trong một phần vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 126A (danh định 0,95 mmol, 2,5 đương lượng), trietylamin (0,16 mL, 1,14 mmol, 3,0 đương lượng), và 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,38 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A) trong axetonitril (1,5 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL) và dimetyl sulfoxit (1,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 0,15 mmol, hiệu suất 41%). MS ($APCI^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126C: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy huyền phù chứa paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 16 mg, 0,016 mmol, 10,0 mol%), amoni format (49 mg, 0,78 mmol, 5,0 đương lượng), và sản phẩm của Ví dụ 126B (80 mg, 0,155 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (1,5 mL) trong 2 giờ ở 23 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích]

metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, 0,095 mmol, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 (bs, 1H), 9,59 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 0,5H)*, 4,38 (t, J = 4,8 Hz, 0,5H)*, 4,26 (d, 4,6 Hz, 0,5H)*, 4,13 (bs, 0,5H)*, 3,94 (s, 2H), 3,67 (bs, 0,5 H), 3,24 – 3,08 (m, 1H), 2,98 (bs, 2H), 1,96–1,36 (m, 8H), 1,26 – 1,19 (m, 0,5H)*, 0,96 (dd, J = 11,4, 4,61 Hz, 0,5H)*. * ký hiệu cộng hưởng đồng phân. MS (APCI$^-$) *m/z* 424 [M–H]$^-$.

Ví dụ 127: 5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 226)

Ví dụ 127A: etyl 3-axetyl-4-oxopentanoat

Thêm từng giọt pentan-2, 4-dion (10 g, 100 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm NaH (4,19 g, 105 mmol) trong tetrahydrofuran (240 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C trong N_2. Thêm từng giọt dung dịch chứa etyl 2-bromoaxetat (16,68 g, 100 mmol) trong tetrahydrofuran (60 mL) vào hỗn hợp này ở 20 °C và khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ trong N_2. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp này NH_4Cl bão hòa (200 mL), và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (~20 g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^+$) *m/z* 187 [M+H]$^+$.

Ví dụ 127B: etyl 2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetat

Thêm hydrazin hydrat (2,96 g, 59,2 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127A (10,5 g) trong metanol (100 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở 20 °C. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Sau đó pha loãng hỗn hợp thô với nước (100 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,091 g, 38,9 mmol, hiệu suất 74% trong hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 – 1,35 (m, 5 H) 1,96 – 2,27 (m, 6 H) 3,25 – 3,48 (m, 2 H) 3,95 – 4,24 (m, 2 H).

Ví dụ 127C: etyl 2-(1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetat

Thêm kali 2-metylpropan-2-olat (2,120 g, 18,89 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127B (2,55 g, 14,0 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Sau đó thêm 2,2-difloetyl triflometansulfonat (8,09 g, 37,8 mmol) vào hỗn hợp này ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 20 °C. Pha loãng hỗn hợp này với nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2 g, 13,0 mmol, hiệu suất 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,42 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,50 (br s, 5 H) 3,28 – 3,41 (m, 5 H) 4,39 (td, J = 14,95, 3,75 Hz, 2 H) 4,55 – 4,70 (m, 1 H) 6,08 – 6,44 (m, 1 H).

Ví dụ 127D: 2-(1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etanol

Thêm $LiAlH_4$ (0,665 g, 17,51 mmol) trong các phần nhỏ ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127C (2,8 g, 11,4 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C trong N_2. Thêm lần lượt nước (0,7 mL), dung dịch NaOH trong nước (0,7 mL, 15 % trong nước) và nước (2,1 mL) vào hỗn hợp này ở 0 °C. Sau 10 phút, lọc hỗn hợp này và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g, 8,8 mmol, hiệu suất 77%), mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,42 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,50 (br s, 5 H) 3,28 – 3,41 (m, 5 H) 4,39 (td, J = 14,95, 3,75 Hz, 2 H) 4,55 – 4,70 (m, 1 H) 6,08 – 6,44 (m, 1 H).

Ví dụ 127E: 2-(1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm Dess-Martin periodinan (1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3-(1*H*)-on) (280 mg, 0,661 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127D (100 mg, 0,441 mmol) trong diclometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,099 mmol, hiệu suất 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,11 – 2,29 (m, 6 H) 3,33 – 3,46 (m, 2 H) 4,30 – 4,42 (m, 2 H) 5,88 – 6,25 (m, 1 H) 9,59 (t, J = 2,25 Hz, 1 H).

Ví dụ 127F: metyl 2-(N-(3-((benzylamino)metyl)-6-(benzyloxy)-4-bromo-2-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamido)axetat

Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 44A (55 g, 101 mmol) trong diclometan (600 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa phenylmetanamin (16,16 g, 151 mmol) trong diclometan (350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 20 °C. Thêm axit axetic

(0,288 mL, 5,03 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (32,0 g, 151 mmol) vào hỗn hợp này lần lượt ở 20 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 12 giờ ở 20 °C. Một lọ khác ở mức 55 g được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp và pha loãng với nước (800 mL), chiết bằng etyl axetat (3 × 500 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 g, 171 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,67 (s, 3 H) 3,71 – 3,82 (m, 2 H) 3,87 – 4,06 (m, 3 H) 4,61 (d, J = 16,88 Hz, 1 H) 4,89 – 5,21 (m, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,30 – 7,52 (m, 10 H).

Ví dụ 127G: metyl {[6-(benzyloxy)-3-{[benzyl(prop-2-en-1-yl)amino]metyl}-4-bromo-2-flophenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm 3-bromoprop-1-en (13,30 g, 110 mmol) và K_2CO_3 (30,4 g, 220 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127F (47,5 g, 73,3 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (500 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 40 °C. Hai phản ứng khác ở mức 5 g và 47,5 g, lần lượt được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước muối (1000 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 1000 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (97 g, 0,156 mol, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,08 (d, J = 6,48 Hz, 2 H) 3,51 – 3,62 (m, 1 H) 3,59 (d, J = 2,08 Hz, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,68 – 3,82 (m, 2 H) 3,97 (d, J = 16,75 Hz, 1 H) 4,56 (d, J = 16,75 Hz, 1 H) 4,97 – 5,28 (m, 4 H) 5,94 (ddt, J = 17,04, 10,35, 6,48, 6,48 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 7,27 (m, 11 H).

Ví dụ 127H: metyl {[2-benzyl-6-(benzyloxy)-8-flo-4-metyliden-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm clo(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (SPhos Pd G2, 3,34 g, 4,63 mmol) và Cs_2CO_3 (45,2 g, 139 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127G (30 g, 46,3 mmol) trong toluen (300 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C trong 4 ngày. Hai phản ứng khác ở mức 30 g được thực hiện như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, lọc và pha loãng với nước (1000 mL). Sau đó chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 × 500 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (44 g, 81,1 mmol, hiệu suất 52,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

ppm 3,26 – 3,45 (m, 2 H) 3,62 – 3,82 (m, 7 H) 3,99 (d, *J* = 16,88 Hz, 1 H) 4,65 (d, *J* = 16,76 Hz, 1 H) 5,01 – 5,19 (m, 3 H) 5,59 (s, 1 H) 7,09 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H) 7,28 – 7,46 (m, 10 H).

Ví dụ 127I: metyl {[6-(benzyloxy)-8-flo-4-metyliden-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm từng giọt 1-cloetyl cloformat (3,74 g, 26,1 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127H (10,5 g, 17,42 mmol) và 1,8-bis(dimetylamino)naphtalen (3,73 g, 17,42 mmol) trong 1,2-dicloetan (200 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn với metanol (200 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 55°C. Một phản ứng khác ở mức 2 g và ba phản ứng khác ở mức 10,5 g được thực hiện như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (78 g), mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^+) *m/z* 453 $[M+H]^+$.

Ví dụ 127J: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-4-metyliden-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm lần lượt natri bicacbonat (11,70 g, 139 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (19,40 mL, 84 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127I (35 g, 69,6 mmol) trong tetrahydrofuran (350 mL) và nước (70 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Hai phản ứng khác ở mức 8 g và 35 g được thực hiện như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, pha loãng với nước (1500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 500 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (38 g, 68,8 mmol, hiệu suất 89%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,49 (s, 8H), 3,59 – 3,74 (m, 3H), 3,92 – 4,06 (m, 1H), 4,10 – 4,31 (m, 2H), 4,49 – 4,74 (m, 3H), 5,04 – 5,18 (m, 2H), 5,26 (br s, 1H), 5,46 – 5,61 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,33 – 7,48 (m, 6H).

Ví dụ 127K: tert-butyl 6-(benzyloxy)-8-flo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-4-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm lần lượt osmi tetroxit (0,511 mL, 0,4 mmol/L trong butanol bậc ba) và natri periodat (10,45 g, 48,9 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127J (10 g, 16,29 mmol) trong nước (20 mL) và tetrahydrofuran (100 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Một phản ứng khác ở mức 2 g và ba phản ứng khác ở mức 10,5 g được thực hiện

như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, dập tắt phản ứng bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (200 mL), và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,5 g, 26,2 mmol, hiệu suất 37,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 – 1,44 (m, 9H), 3,63 (s, 3H), 4,30 – 4,44 (m, 2H), 4,47 – 4,66 (m, 2H), 4,74 (br d, J = 15,51 Hz, 2H), 5,24 – 5,45 (m, 2H), 7,42 (br d, J = 2,75 Hz, 4H), 7,54 (s, 1H).

Ví dụ 127L: tert-butyl 6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm dietylaminosulfua triflorua (DAST, 30 mL, 227 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127K (3 g, 4,87 mmol) trong diclometan (30 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 40 °C. Năm phản ứng khác ở mức 0,5 g, 2 g và 3 g (ba phản ứng) được thực hiện như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (800 mL) ở 20 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp này với nước (500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 300 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,5 g, 16,5 mmol, hiệu suất 56,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,44 – 1,55 (m, 9H), 3,60 – 3,74 (m, 3H), 3,86 – 3,96 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,09 Hz, 2H), 4,45 – 4,59 (m, 1H), 4,66 (br d, J = 16,88 Hz, 2H), 5,08 – 5,24 (m, 2H), 7,18 (br s, 1H), 7,31 – 7,48 (m, 5H).

Ví dụ 127M: tert-butyl 6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm K_2CO_3 (3,88 g, 28,1 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127L (9 g, 14,05 mmol) trong metanol (90 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Hai phản ứng khác ở mức 0,5 g và 4,5 g được thực hiện như được mô tả trên đây. Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, pha loãng với nước (200 mL), và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,9 g, 16,4 mmol, hiệu suất 90%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,51 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (br t, J = 10,82 Hz, 2H), 4,06 – 4,26 (m, 2H), 4,59 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,86 – 7,10 (m, 1H), 7,31 – 7,53 (m, 5H).

Ví dụ 127N: tert-butyl 6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-7-[(2-metoxy-2-oxoetyl)({[(prop-2-en-1-

yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm từng giọt rượu allyl (0,669 mL, 9,83 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (0,854 mL, 9,83 mmol) trong diclometan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 0 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127M (3,5 g, 6,56 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,290 mL, 13,11 mmol) trong diclometan (5 mL) vào hỗn hợp trên đây ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 0 °C. Pha loãng hỗn hợp này với nước (10 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 g, thô), mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^+) *m/z* 666 $[M+Na]^+$.

Ví dụ 127O: tert-butyl 6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm K_2CO_3 (2,98 g, 21,53 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,226 g, 0,196 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127N (6 g, 6,53 mmol) trong metanol khan (5 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong N_2 trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp này, và dịch lọc pha loãng với nước (20 mL), điều chỉnh đến độ pH=3 bằng HCl trong nước (1 mol/L) và chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat: metanol =10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1 g, 4,0 mmol, hiệu suất 53,2%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 – 1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 8H), 3,19 (s, 2H), 3,76 – 4,03 (m, 1H), 4,04 – 4,21 (m, 4H), 4,58 (br s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,26 – 7,42 (m, 1H), 7,31 – 7,42 (m, 1H), 7,31 – 7,42 (m, 1H), 7,31 – 7,42 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,13 Hz, 2H); MS (ESI^-) *m/z* 526 $[M-H]^-$.

Ví dụ 127P: 5-[6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từng giọt axit trifloaxetic (1 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127O (200 mg, 0,341 mmol) trong diclometan (3 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (160 mg, hiệu suất 99%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (ESI^-) *m/z* 426 $[M-H]^-$.

Ví dụ 127Q: 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-4,4,8-triflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm trietylamin (0,088 mL, 0,632 mmol) tiếp theo là dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127E (106 mg, 0,474 mmol) trong 1,2-dcloetan (2 mL) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127P (150 mg, 0,316 mmol) trong 1,2-dicloetan (2 mL). Sau 10 phút, thêm natri triaxetoxyborohydrua (167 mg, 0,790 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 10: 1 đến 1:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (90 mg, 0,15 mmol, hiệu suất 41,8%). MS (ESI^-) *m/z* 612 $[M-H]^-$.

Ví dụ 127R: 5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm pentametylbenzen (58,7 mg, 0,396 mmol) ở 20 °C vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 127Q (90 mg, 0,132 mmol) trong diclometan (1 mL). Làm lạnh hỗn hợp này đến -78°C trong N_2 trước khi thêm borontriclorua (1,056 mL, 1,056 mmol) vào. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở -78°C và 1 giờ ở 0 °C. Sau đó dập tắt phản ứng bằng ở -78 °C bằng cách bổ sung từng giọt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL) vào. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® C18 Gemini-NX 3 µm 150×30 mm rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và NH_4HCO_3 10 mM trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 25 mL/phút (0–8 phút gradien tuyến tính 30-60% A, 8-10 phút 100% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,3 mg, 0,006 mmol, hiệu suất 4,6%). ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 2,22 (br d, J = 19,14 Hz, 6 H) 2,70 (br s, 4 H) 3,24 (br s, 2 H) 3,78 (br s, 2 H) 4,23 – 4,46 (m, 4 H) 5,83 – 6,24 (m, 1 H) 7,01 (br s, 1 H); MS (ESI^-) *m/z* 522 $[M-H]^-$.

Ví dụ 128: 5-(4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril (Hợp chất 227)

Ví dụ 128A: 5-(4-{[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]metyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 93A (theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm 5-(4-formyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril (0,054 g,

0,23 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 14 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (25 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 15 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,081 g, 0,13 mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,50 (br s, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,48 (br d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,38 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,24 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,17 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,58 (br s, 1H), 3,30 (br s, 1H), 3,03 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,62 – 1,43 (m, 2H), 1,28 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 609,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 128B: 5-(4-{[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]metyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-(4-{[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpentannitril (0,077 g, 0,13 mmol, Ví dụ 128A) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,056 g, 0,38 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,0 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,059 g, 0,11 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,73 (br s, 1H), 9,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,14 (br s, 4H), 4,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,26

(br s, 2H), 2,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,47 (m, 2H), 1,28 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 519,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(piperidin-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 228)

Ví dụ 129A: tert-butyl 4-{[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat

Thêm trietylamin (0,083 ml, 0,594 mmol) vào sản phẩm của Ví dụ 65A (150 mg, 0,297 mmol) trong diclometan (1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm *tert*-Butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (130 mg, 0,610 mmol) trong diclometan (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút nữa. Sau đó thêm natri triaxetoxyhydroborat (157 mg, 0,742 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan và khuấy cùng với natri bicacbonat bão hòa (20 mL) trong 20 phút. Chiết hỗn hợp này bằng diclometan, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) hai lần thu được hợp chất nêu ở đề mục (111,7 mg, 0,190 mmol, hiệu suất 63,9%). MS (APCI$^+$) *m/z* 590 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[(piperidin-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 679 µL, 0,679 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 129A (50 mg, 0,085 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (37,8 mg, 0,255 mmol) trong diclometan (849 µL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78 °C trong 30 phút và sau đó dập tắt phản ứng bằng etanol (4 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,5 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 19,2%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,23 (dt, J = 12,7, 3,4 Hz, 2H), 2,86 (td, J = 12,6, 2,9 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H),

2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,28 – 1,18 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 399 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 229)

Ví dụ 130A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (205 mg, 1,484 mmol) và 3-morpholinopropyl metansulfonat (133 mg, 0,594 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (150 mg, 0,297 mmol) trong axetonitril (2,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60 °C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm đất tảo silic được rửa giải lần lượt bằng axetonitril và metanol, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (43,2 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 28,1%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 4H),2,88 – 2,85 (m, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 11H), 1,85 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 519 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 614 µL, 0,614 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 130A và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (34,1 mg, 0,230 mmol) trong diclometan (767 µL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78 °C trong 1 giờ, và sau đó ở 0 °C trong 30 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etanol (4 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Sau đó cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,7 mg, 0,046 mmol, hiệu suất 59,9%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,39 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,67 (d, J = 4,8 Hz, 4H),

3,01 (s, 2H), 2,88 – 2,84 (m, 3H), 2,82 (s, 5H), 2,77 (s, 2H), 1,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 429 $[M+H]^+$.

Ví dụ 131: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 230)

Ví dụ 131A: tert-butyl 4-{2-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]etyl}piperidin-1-carboxylat

Thêm trietylamin (0,083 mL, 0,594 mmol) vào 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (150 mg, 0,297 mmol, Ví dụ 54A) trong diclometan (5 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm *tert*-Butyl 4-(2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat (130 mg, 0,572 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút nữa. Sau đó, thêm natri triaxetoxyhydroborat (157 mg, 0,742 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (5 mL) và khuấy cùng với natri bicacbonat bão hòa (20 mL) trong 20 phút. Chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Làm khô các phân đoạn hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (173,2 mg, 0,287 mmol, hiệu suất 97%). MS (APCI$^+$) *m/z* 603 $[M+H]^+$.

Ví dụ 131B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 929 µL, 0,929 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 131A (51,7 mg, 0,348 mmol) trong diclometan (1161 µL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút và sau đó ở 0 °C trong 20 phút. Làm nguội lại hỗn hợp phản ứng này đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL) bổ sung. Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy tiếp trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được

hợp chất nêu ở đề mục (10,3 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 21,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,21 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 2,82 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,47 (q, J = 7,5, 7,1 Hz, 2H), 1,30 – 1,29 (m, 3H); MS (APCI$^+$) m/z 413 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1*s*,3*r*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 231)

Ví dụ 132A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Đặt huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 135H (120,0 mg, 0,356 mmol, 1,4 đương lượng), 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,254 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A), và kali cacbonat (176 mg, 1,27 mmol, 5,0 đương lượng) trong axetonitril (0,8 mL) trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 60 °C. Làm lạnh phản ứng xuống 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh với dimetyl sulfoxit (1 mL) và dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep® Gold C18, rửa giải bằng gradien từ 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,061 mmol, hiệu suất 25%, hai bước). MS (APCI$^+$) m/z 558 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132B: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy huyền phù chứa paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 6,7 mg, 0,006 mmol, 10,0 mol%), amoni format (20 mg, 0,314 mmol, 5,0 đương lượng), và sản phẩm của Ví dụ 132A (35 mg, 0,063 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (1,0 mL) trong 2 giờ ở 23 °C. Bổ sung thêm amoni format (58 mg, 0,920 mmol, 14,6 đương lượng) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 23 °C. Bổ sung thêm paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 15,0 mg, 0,014 mmol, 22,3 mol%) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 23 °C. Thêm nước (0,2 mL) vào ở 23 °C. Sau đó đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 40 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 40 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm ×

0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (5,5 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 13 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,041 mmol, hiệu suất 66%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,67 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,68 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 4,56 – 4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,79 – 3,46 (m, 1H), 3,24 – 2,89 (m, 5H), 1,88 (app s, 5H); MS (APCI$^+$) *m/z* 468 [M+H]$^+$.

Ví dụ 133: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 232)

Ví dụ 133A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (205 mg, 1,484 mmol), và axit 1-(3-bromopropyl)-4-metylpiperazin 2 hydrobromic (162 mg, 0,297 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A trong axetonitril (2 mL) (150 mg, 0,297 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 3 giờ. Lọc dung dịch này qua đệm đất tảo silic rửa giải bằng axetonitril. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (49,1 mg, 0,092 mmol, hiệu suất 31,1%). MS (APCI$^+$) *m/z* 532 [M+H]$^+$.

Ví dụ 133B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 584 µL, 0,584 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 133A (38,8 mg, 0,073 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (32,5 mg, 0,219 mmol) trong diclometan (730 µL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút, và sau đó ở 0 °C trong 20 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C, pha loãng với diclometan (2 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng

và khuấy trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này với etanol và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,8 mg, 0,038 mmol, hiệu suất 52,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,80 (s, 8H), 2,75 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,75 – 2,54 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,75 (p, J = 7,2 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 442 $[M+H]^+$.

Ví dụ 134: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 233)

Ví dụ 134A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (137 mg, 0,989 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (100 mg, 0,198 mmol) trong axetonitril (2 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Sau đó thêm 2-isopropoxyetyl metansulfonat (54,1 mg, 0,297 mmol) được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL) vào, và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60 °C trong 17 giờ. Lọc dung dịch này qua đệm đất tảo silic rửa giải bằng axetonitril và metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,2 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 17,15%). MS (APCI$^+$) *m/z* 478 $[M+H]^+$.

Ví dụ 134B: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(propan-2-yl)oxy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 271 µL, 0,271 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 134A (16,2 mg, 0,034 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (15,09 mg, 0,102 mmol) trong diclometan (339 µL) đã làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78 °C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp này với etanol (1 mL) và sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy tiếp trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M

trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,6 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 42,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,59 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,63 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 388 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(1*s*,3*r*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 234)

Ví dụ 135A: benzyl (1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutan-1-carboxylat

Thêm từng giọt dung dịch chứa benzyl (1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutan-1-carboxylat (88 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 384 mmol) trong etyl axetat (1800 mL), tiếp theo là 2-flopyridin (132 mL, 1536 mmol) và (triflometyl)trimetylsilan (274 g, 960 mmol) vào hỗn hợp gồm bạc triflometansulfonat rắn (394 g, 1536 mmol), 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloborat) (204 g, 576 mmol) và kali florua (89,2 g, 1536 mmol). Sau 36 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 20:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (90 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 295 mmol, hiệu suất 76,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 – 7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,58 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 1H), 2,65 (dtd, J = 9,6, 7,3, 2,6 Hz, 2H), 2,60 – 2,49 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

Ví dụ 135B: axit (1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutan-1-carboxylic

Thêm paladi(II) hydroxit trên cacbon (30 g, 214 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135A (90 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 295 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) và đặt hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí hydro (15 psi). Sau 1 giờ, thông hơi hỗn hợp phản ứng và sau đó lọc qua Celite®. Cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 20:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (60 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 293 mmol, hiệu suất 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,66 (br s, 1H), 4,60 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,62 (m, 3H), 2,61 – 2,49 (m, 2H).

Ví dụ 135C: [(1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]metanol

Thêm từng phần nhỏ lithi nhôm hydrua (6,68 g, 176 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135B (30,0 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 146 mmol) trong tetrahydrofuran

(600 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng nước (5 mL) và khuấy trong 5 phút, sau đó thêm natri hydroxit 15% trong nước (5 mL) vào, tiếp theo là nước (15 mL). Lọc hỗn hợp này qua Celite®, và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 20:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,00 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 90 mmol, hiệu suất 61,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,57 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,55 – 2,37 (m, 2H), 2,19 – 1,93 (m, 3H), 1,43 (br s, 1H).

Ví dụ 135D: [(1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]metyl 4-metylbenzen-1-sulfonat

Thêm từng phần nhỏ trietylamin (21,84 g, 216 mmol), tiếp theo là 4-toluensulfonyl clorua (25,7 g, 135 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135C (17 g, 90 mmol, độ tinh khiết 90%) trong diclometan (400 mL) ở 0 °C. Sau 12 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (200 mL) và chiết bằng diclometan (3 × 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặnby cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 20:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,00 g, 86,3 mmol, hiệu suất 95,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,52 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,52 – 2,38 (m, 5H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 135E: [(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]axetonitril

Thêm natri xyanua (3,27 g, 66,8 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135D (19 g, 55,7 mmol) trong dimetyl sulfoxit (200 mL). Sau 12 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,6 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 49,2 mmol, hiệu suất 88,3%), mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,54 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 2H).

Ví dụ 135F: axit [(1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]axetic

Thêm natri hydroxit (39,4 g, 985 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135E (10,6 g, độ tinh khiết 90% bằng ^{1}H NMR, 49,2 mmol) trong hỗn hợp gồm nước (90 mL) và metanol (90 mL), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 12 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với nước (100 mL) và rửa bằng etyl axetat (200 mL). Điều chỉnh lớp nước đến độ pH 3 bằng cách bổ sung axit clohydric 1M

và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 150 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 g, 48,5 mmol, độ tinh khiết 80%, hiệu suất 98%), mà được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,53 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,62 (dtd, J = 9,6, 7,0, 3,1 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 2H).

Ví dụ 135G: 2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etan-1-ol

Thêm từng phần nhỏ dung dịch chứa phức hợp boran tetrahydrofuran (89 mL, 1 M trong tetrahydrofuran, 89 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135F (11 g, độ tinh khiết 80% bằng ^{1}H NMR, 44,4 mmol) trong tetrahydrofuran (110 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng metanol (100 mL). Cô hỗn hợp này trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 20:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,50 g, 38,7 mmol, hiệu suất 91,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,51 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,59 – 2,48 (m, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,72 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,42 – 1,21 (m, 1H).

Ví dụ 135H: 2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl 4-metylbenzen-1-sulfonat

Thêm từng phần nhỏ trietylamin (6,04 mL, 43,3 mmol), tiếp theo là *p*-toluensulfonyl clorua (5,16 g, 27,1 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135G (3,50 g, 18,06 mmol) trong diclometan (30 mL) ở 0 °C. Sau 12 giờ, dập tắt phản ứng bằng nước (30 mL) và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 20:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,74 g, 14,93 mmol, hiệu suất 93,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,46 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 5H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 4H).

Ví dụ 135I: 2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etan-1-amin

Thêm xesi cacbonat (0,793 g, 2,43 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135H (0,5487 g, 1,622 mmol) và di-*tert*-butyl iminodicarboxylat (3,88 g, 1,784 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5,5 mL), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60 °C. Sau 17 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, dập tắt phản ứng bằng amoni clorua trong nước bão hòa (2,25 mL), pha loãng với nước (5,5 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 5,5 mL). Rửa

các lớp hữu cơ được gộp lại bằng amoni clorua trong nước bão hòa (3 × 5,5 mL) và nước muối (2,25 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat (5,5 mL) và thêm dung dịch chứa hydro clorua (5,5 mL, 4 M trong dioxan, 22 mmol) vào. Sau 3 ngày cô hỗn hợp này, sau đó thêm etyl axetat (5,5 mL) vào. Gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat (2,25 mL) và làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối hydroclorua (0,285 g, 1,298 mmol, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 4,62 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,82 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,10 – 1,83 (m, 3H), 1,83 – 1,73 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 184 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135J: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-({2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm trietylamin (0,362 mL, 2,60 mmol), tiếp theo là sản phẩm của Ví dụ 135I (0,285 g, 1,298 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,350 g, 0,865 mmol) trong etanol (6 mL). Sau 30 phút thêm natri xyanoborohydrua (0,065 g, 1,039 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,088 mL, 5,19 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó pha loãng với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (4 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3830 g, 0,670 mmol, hiệu suất 77,0%). MS (APCI$^+$) *m/z* 572 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135K: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-({2-[(1s,3r)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (4,02 mL, 1 M trong diclometan, 4,02 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 135J (0,3830 g, 0,670 mmol) và pentametylbenzen (0,199 g, 1,34 mmol) trong diclometan (7,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (4 mL) tiếp theo là etanol (4 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ

chất rắn thô này với các heptan (3 × 8 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 8 mL) và diclometan (2 × 8 mL) để tạo ra nhựa đường, được hòa tan trong metanol (20 mL). Thêm Celite® (3 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2012 g, 0,418 mmol, hiệu suất 62,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,49 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,68 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,47 – 3,32 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (qt, J = 16,8, 7,8 Hz, 2H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 3H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,68 (dh, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 482 $[M+H]^+$.

Ví dụ 136: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(1*s*,3*s*)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 235)

Ví dụ 136A: tert-butyl [(1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]carbamat

Thêm trietylamin (16,35 mL, 117 mmol), tiếp theo là diphenylphosphoryl azit (18,96 mL, 88 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 135B (12 g, 58,7 mmol, độ tinh khiết 90%) trong toluen. Sau 30 phút, thêm *tert*-butanol (360 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 110 °C. Sau 18 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và sau đó cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp có tỷ lệ 10:1 của ete dầu mỏ và etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,00 g, độ tinh khiết 80% bằng ^{1}H NMR, 50,2 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,58 (br s, 1H), 4,29 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (br s, 1H), 2,76 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ví dụ 136B: (1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutan-1-amin

Thêm sản phẩm của Ví dụ 136A (14 g, độ tinh khiết 80% bằng ^{1}H NMR, 50,2 mmol) vào dung dịch chứa hydro clorua (320 mL, 4 M trong etyl axetat, 1280 mmol). Sau 4 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với metyl *tert*-butyl ete (25 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối hydroclorua (8,1 g, 42,3 mmol, hiệu suất

84,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br s, 3H), 4,66 (p, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,28 – 3,35 (m, 1H), 2,65 – 2,78 (m, 2H), 2,30 – 2,45 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 156 [M+H]$^+$.

Ví dụ 136C: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-{[(1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm trietylamin (0,295 mL, 2,12 mmol), tiếp theo là sản phẩm của Ví dụ 136B (0,2025 g, 1,057 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,285 g, 0,705 mmol) trong etanol (5,7 mL). Sau 30 phút thêm natri xyanoborohydrua (0,053 g, 0,846 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,080 mL, 4,23 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó pha loãng với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (4 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2553 g, 0,470 mmol, hiệu suất 66,6%). MS (APCI$^+$) *m/z* 544 [M+H]$^+$.

Ví dụ 136D: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(1s,3s)-3-(triflometoxy)xyclobutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (2,82 mL, 1 M trong diclometan, 2,82 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 136C (0,2553 g, 0,470 mmol) và pentametylbenzen (0,139 g, 0,939 mmol) trong diclometan (5 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (2,5 mL) tiếp theo là etanol (2,5 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 5 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL) và diclometan (2 × 5 mL) thu được chất rắn, được hòa tan trong metanol (20 mL). Thêm Celite® (3 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1761 g, 0,388 mmol, hiệu suất 83,0%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,13 (s, 1H), 7,13 (br s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,60 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,5 – 3,3 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,91 (dd, J = 16,2, 5,3 Hz, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 4H), 2,36 (dd, J = 16,5, 9,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 2H), 1,95 (d, J = 25,7 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 15,8, 10,8 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 454 [M+H]$^+$.

Ví dụ 137: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]piperidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 236)

Ví dụ 137A: tert-butyl 4-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]piperidin-1-carboxylat

Thêm 1,2-dicloetan (2,0 mL) và trietylamin (0,11 mL, 0,81 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (theo lý thuyết 0,407 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (0,122 g, 0,611 mmol) vào. Sau 60 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,216 g, 1,02 mmol) vào. Sau 96 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,177 g, 0,308 mmol, hiệu suất 76% cho hai bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (br s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,72 (br s, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,04 (br s, 2H), 2,77 (br s, 2H), 2,11 (br s, 1H), 2,03 (br s, 1H), 1,65 (br s, 1H), 1,56 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 575,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 137B: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 4-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]piperidin-1-carboxylat (0,161 g, 0,280 mmol) trong diclometan (0,93 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,22 mL, 2,8 mmol) vào, và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với toluen (2 × 1 mL) và sau đó đồng bay hơi với metanol (1 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI$^+$) *m/z* 475,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 137C: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (1,4 mL) và trietylamin (0,078 mL, 0,56 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (theo lý thuyết 0,280 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,058 g, 0,42 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,148 g, 0,700 mmol) vào. Sau 18 giờ, thêm tiếp 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,058 g, 0,42 mmol), tiếp theo 15 phút sau đó thêm tiếp natri triaxetoxyhydroborat (0,148 g, 0,700 mmol) vào. Hai mươi tư giờ sau, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,120 g, 0,201 mmol, hiệu suất 72% cho hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (br s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,73 (br s, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (br m, 2H), 1,79 – 1,60 (br m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 597,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 137D: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{1-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]piperidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,110 g, 0,184 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,082 g, 0,55 mmol) trong diclometan (1,8 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,5 mL, 1,5 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL)

và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,072 g, 0,14 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 3,17 (br s, 1H), 2,85 (br s, 2H), 2,81 – 2,64 (br m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (br m, 2H), 1,77 – 1,67 (br m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 507,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 237)

Ví dụ 138A: tert-butyl 6-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat

Thêm 1,2-dicloetan (2,0 mL) và trietylamin (0,11 mL, 0,81 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 93A, theo lý thuyết 0,407 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm *tert*-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (0,129 g, 0,611 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,216 g, 1,02 mmol) vào. Sau 12 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,220 g, 0,375 mmol, hiệu suất 92% cho hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,00 (br s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 3,13 (br s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,58 (br t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,43 (br s, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 587,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138B: 5-[2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl 6-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (0,082 g, 0,14 mmol) trong diclometan (0,47 mL) đến 0 °C. Sau đó thêm từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (0,11 mL, 1,4 mmol) vào, và sau đó bỏ bể làm lạnh. Sau 3 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với toluen (2 × 1 mL) và sau đó đồng bay hơi với metanol (1 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI⁺) *m/z* 487,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138C: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{2-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,70 mL) và trietylamin (0,039 mL, 0,28 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (theo lý thuyết 0,14 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, sau đó thêm 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,029 g, 0,21 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,074 g, 0,35 mmol) vào. Sau 18 giờ, thêm tiếp 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,029 g, 0,21 mmol) vào, tiếp theo 15 phút sau đó thêm tiếp natri triaxetoxyhydroborat (0,074 g, 0,35 mmol) vào. Hai mươi hai giờ sau, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,054 g, 0,089 mmol, hiệu suất 64% cho hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,80 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,42 – 2,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 – 2,03 (br m, 2H); MS (APCI⁺) *m/z* 609,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138D: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-

azaspiro[3.3]heptan-6-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp bằng 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{2-[(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,053 g, 0,088 mmol), amoni format (0,028 g, 0,44 mmol), và paladi 10% trên cacbon (0,009 g, 0,009 mmol) vào lọ. Đóng nắp lọ này và sục bằng nitơ. Tiếp theo, thêm etanol (0,44 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 16 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,012 g, 0,023 mmol, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,62 (s, 1H), 4,65 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,53 – 3,50 (m, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,19 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 – 2,03 (m, 3H), 2,03 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 518,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139: 5-(2-{2-[1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 238)

Ví dụ 139A: 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 93A, theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,043 g, 0,23 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 16 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien

của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,040 g, 0,070 mmol, hiệu suất 46% cho hai bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,89 (br s, 1H), 7,67 (t, J = 58,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,32 (br s, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,85 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 564,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139B: 5-(2-{2-[1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,038 g, 0,067 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,030 g, 0,20 mmol) trong diclometan (0,67 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (0,54 mL, 0,54 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (5 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,031 g, 0,065 mmol, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,57 (t, J = 58,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,23 (br s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,23 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 10,1, 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). Lưu ý: Hai proton không thể trao đổi không được tính đối với; MS (APCI$^+$) *m/z* 474,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139C: 2-(1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-ol

Thêm 2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-ol (0,282 g, 2,01 mmol), kali florua (0,234 g, 4,03 mmol), và axetonitril (8,1 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy huyền phu thu được ở nhiệt độ môi trường trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từng giọt dung dịch chứa dietyl (bromodiflometyl)phosphonat (0,538 g, 2,01 mmol) trong axetonitril (2,0 mL) vào. Khuấy

hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường. Sau 20 giờ, lọc hỗn hợp này qua đất tảo silic và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,377 g, 1,98 mmol, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,09 (t, J = 59,3 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 6,7, 5,6 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (t, J = 1,1 Hz, 3H), 1,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 191,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139D: 2-(1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 2-(1-(diflometyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-ol (0,360 g, 1,89 mmol) và diclometan (9,5 mL) vào bình. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ môi trường và thêm Dess–Martin periodinan (1,20 g, 2,84 mmol) trong các phần nhỏ vào. Sau 2 giờ, loại bỏ các vật liệu rắn bằng cách lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của *tert*-butyl metyl ete. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn với *tert*-butyl metyl ete (50 mL) và khuấy bằng natri thiosulfat 0,1 M/natri bicacbonat bão hòa trong nước (1:1 thể tích/thể tích) (50 mL) trong 15 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete (3 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat/natri sulfat (1:1 khối lượng/khối lượng), và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,348 g, 1,85 mmol, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 59,3 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 189,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 140: 5-{2-[2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 239)

Ví dụ 140A: 2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)axetaldehyt

Thêm Dess-Martin periodinan (275 mg, 0,648 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)etanol (91 mg, 0,648 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3,3 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở 23 °C. Hỗn hợp phản ứng sau đó phân pha vào giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (5 mL), dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (5 mL), ete (25 mL), và pentan (3 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (3 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Phần cặn thu được Tạo huyền phù trong ete (3 mL) và lọc huyền phù qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc

bằng ete (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Ví dụ 140B: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm natri triaxetoxyborohydrua (97 mg, 0,46 mmol, 1,2 đương lượng) trong một phần vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 140A (danh định 0,648 mmol, 2,0 đương lượng), trietylamin (0,14 mL, 0,972 mmol, 3,0 đương lượng), và 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,324 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A) trong axetonitril (0,75 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL), nước (0,5 mL), và dimetyl sulfoxit (2,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 0,085 mmol, hiệu suất 27%). MS (APCI$^+$) *m/z* 514 $[M+H]^+$.

Ví dụ 140C: 5-{2-[2-(bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Đậy kín huyền phù chứa paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 9,3 mg, 0,009 mmol, 10,0 mol%), amoni format (28 mg, 0,438 mmol, 5,0 đương lượng), và sản phẩm của Ví dụ 140B (45 mg, 0,088 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (0,5 mL) trong lọ dung tích 1 dram có nắp vặn giảm áp. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 50 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (5,5 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 13 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 57%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,65 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,60 – 4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,79 – 3,49 (m, 1H)*, 3,23

(app bs, 2H), 2,97 (app bs), 2,16 (s, 1H), 2,14 – 1,88 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 2H), 1,32 – 1,20 (m, 4H), 1,17 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 424 $[M+H]^+$.

Ví dụ 141: 5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(prop-2-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 240)

Ví dụ 141A: N'-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-yliden]benzohydrazit

Thêm benzohydrazit (0,412 g, 3,03 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 67F (1,0207 g, 2,52 mmol) trong etanol (20 mL), và khuấy mạnh huyền phu thu được. Sau 20 phút, pha loãng hỗn hợp này với nước (40 mL), nghiền bằng sóng âm trong 1 phút, và khuấy mạnh trong 5 phút. Gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng nước (3 × 10 mL) và làm khô trong lò chân không ở 50 °C thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1295 g, 2,162 mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR chỉ ra hỗn hợp gồm *các đồng phân E/Z* và đồng phân quay. MS (APCI$^+$) *m/z* 523 $[M+H]^+$.

Ví dụ 141B: N'-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-(prop-2-en-1-yl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]benzohydrazit

Thêm trietylamin (1,742 mL, 12,5 mmol) vào dung dịch chứa allyltriclosilan (1 mL, 6,90 mmol) trong 1,2-dicloetan (20 mL) ở 0 °C, tiếp theo là thêm từng giọt của 2-(metylamino)etanol (0,5 mL, 6,25 mmol). Sau 30 phút, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Sau 20 giờ, lọc hỗn hợp này qua Celite® (1,5 g), và rửa chất rắn này bằng 1,2-dicloetan (3 mL). Chuyển dịch lọc sang bình đo thể tích 25 mL và pha loãng đến tổng thể tích bằng 25 mL, thu được nồng độ 0,25 M theo lý thuyết của 2-allyl-2-clo-3-metyl-1,3,2-oxazasilolidin.

Thêm trietylamin (0,150 mL, 1,076 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 141A (0,5623 g, 1,076 mmol) trong 1,2-dicloetan (11 mL). Sau 3 phút, thêm dung dịch chứa 2-allyl-2-clo-3-metyl-1,3,2-oxazasilolidin (6,03 mL, 0,25 M trong 1,2-dicloetan, 1,507 mmol) vào, và khử khí hỗn hợp thu được bằng ba chu kỳ tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ. Sau 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng metanol (3 mL) và pha loãng với axetonitril (11 mL). Thêm Celite® (3 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô phần cặn thu được lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni

(0,1761 g, 0,388 mmol, hiệu suất 83,0%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 2H), 7,70 – 7,54 (m, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 5H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,07 (ddt, J = 16,4, 10,7, 7,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 4H), 3,97 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,95 (dt, J = 17,3, 6,6 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,23 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 1,65 (dt, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 565 [M+H]$^+$.

Ví dụ 141C: 5-[7-amino-3-(benzyloxy)-1-flo-7-(prop-2-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa samari (II) iodua (10,32 mL, 0,1 M trong tetrahydrofuran, 1,032 mmol) vào dung dịch được khử khí triệt để (5 lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ) chứa sản phẩm của Ví dụ 141B (0,200 g, 0,344 mmol) trong hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (2 mL) trong 3 phút. Sau 20 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (2 mL) và axetonitril (8 mL). Thêm Celite® (2 g) vào, và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0770 g, 0,173 mmol, hiệu suất 50,3%). MS (APCI$^+$) *m/z* 446 [M+H]$^+$.

Ví dụ 141D: 5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(prop-2-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua (2,074 mL, 1 M trong diclometan, 2,074 mmol) dọc theo thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 141C (0,0770 g, 0,173 mmol) và pentametylbenzen (0,051 g, 0,346 mmol) trong diclometan (3 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) tiếp theo là etanol (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 3 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 3 mL), diclometan (2 × 3 mL) và axetonitril (2 × 3 mL) thu được chất rắn, được hòa tan trong dimetyl sulfoxit/metanol tỷ lệ 1:1 (6 mL). Lọc dung dịch thu được qua phễu lọc thủy tinh frit PTFE 0,45 µm, được nạp trực tiếp lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0238 g, 0,067 mmol, hiệu suất 38,7%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

9,27 (s, 1H), 7,85 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,91 (ddt, J = 17,5, 10,2, 7,4 Hz, 1H), 5,27 – 5,19 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 3H), 2,67 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,40 – 2,36 (m, 2H), 1,84 (hept, J = 6,6 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 356 $[M+H]^+$.

Ví dụ 142: *N*'-[8-flo-6-hydroxy-2-propyl-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]benzohydrazit (Hợp chất 241)

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 141B (0,200 g, 0,344 mmol) và paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,4 g, 46,6 % khối lượng trong nước, 1,752 mmol) trong hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (1,786 mL) và metanol (4,47 mL) trong 16 giờ dưới áp suất 60 psi của hydro. Sau khi lọc, thêm Celite® (2 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,0700 g, 0,142 mmol, hiệu suất 41,2%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,78 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 2H), 7,29 – 6,94 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,88 (dt, J = 17,5, 6,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 2H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,51 – 1,41 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 2H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 477 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 242)

Ví dụ 143A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[3-(benzyloxy)butyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm trietylamin (0,055 ml, 0,396 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (100 mg, 0,198 mmol) trong diclometan (1 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm 3-(Benzyloxy)butanal (35,3 mg, 0,198 mmol) trong diclometan (1 mL) vào và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút nữa. Sau đó thêm natri triaxetoxyhydroborat (105 mg, 0,495 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng cùng với natri bicacbonat bão hòa (20 mL) trong 20 phút. Chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Làm khô các phân đoạn

hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,9 mg, 0,081 mmol, hiệu suất 41,0%). MS ($APCI^+$) *m/z* 554 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 539 µL, 0,539 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 143A (37,3 mg, 0,067 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (30,0 mg, 0,202 mmol) trong diclometan (674 µL) đã làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút, và sau đó ở 0 °C trong 20 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp phản ứng đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng bổ sung lần lượt etyl axetat (2 mL) và etanol (2 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy tiếp trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,3 mg, 0,038 mmol, hiệu suất 56,8%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,71 (ddd, J = 8,1, 6,1, 3,9 Hz, 1H), 3,24 – 3,09 (m, 2H), 2,97 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,80 (td, J = 11,7, 9,9, 4,9 Hz, 1H), 1,72 (dddd, J = 13,2, 10,1, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 2H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 374 $[M+H]^+$.

Ví dụ 144: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 243)

Ví dụ 144A: 2-(1-(triflometyl)xyclopropyl)axetaldehyt

Hòa tan 2-(1-(Triflometyl)xyclopropyl)etanol (106,2 mg, 0,689 mmol) trong diclometan (2 mL) và làm lạnh đến 0 °C. Sau đó, thêm pyridini clocromat (297 mg, 1,378 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút silica rửa bằng diclometan. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (105 mg, 0,689 mmol, hiệu suất 63%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế

thêm. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,88 – 9,75 (m, 1H), 2,55 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,19 – 1,16 (m, 2H), 0,83 – 0,74 (m, 2H).

Ví dụ 144B: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm trietylamin vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (110 mg, 0,218 mmol) trong diclometan (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó, thêm sản phẩm của Ví dụ 144A (51,5 mg, 0,339 mmol) đã hòa tan trong diclometan (1 mL) vào và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Sau đó, thêm natri triaxetoxyhydroborat (115 mg, 0,544 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol (10 mL) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (78,3 mg, 0,040 mmol, hiệu suất 68,2%). MS (APCI$^+$) *m/z* 528 $[M+H]^+$.

Ví dụ 144C: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-[1-(triflometyl)xyclopropyl]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 1,190 mL, 1,187 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 144B (78,3 mg, 0,148 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (66 mg, 0,445 mmol) trong diclometan (1,48 mL) đã làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút và sau đó ở 0 °C trong 20 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng bổ sung lần lượt etyl axetat (2 mL) và etanol (2 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy tiếp trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,6 mg, 0,077 mmol, hiệu suất 51,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6,58 (s, 1H), 4,30 – 4,07 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 3,02 – 2,91 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 2H), 0,98 – 0,95 (m, 2H), 0,85 – 0,82 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 438 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 244)

Ví dụ 145A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{3-[(propan-2-yl)oxy]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm kali cacbonat (171 mg, 1,237 mmol) và 3-isopropoxypropyl metansulfonat (87 mg, 0,445 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A trong axetonitril (2 mL) (125 mg, 0,247 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 6 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút đất tảo silic với axetonitril và metanol, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (91,7 mg, 0,187 mmol, hiệu suất 75%). MS (APCI⁺) *m/z* 492 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 1492 µL, 1,492 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 145A (91,7 mg, 0,187 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (83 mg, 0,560 mmol) trong diclometan (1865 µL) đã làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút, và sau đó ở 0 °C trong 1 giờ. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng bổ sung lần lượt etyl axetat (2 mL) và etanol (2 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy tiếp trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,1 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 41,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 6,60 (s, 1H), 4,43 – 4,05 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,89 (p, J = 6,3 Hz, 2H); MS (APCI⁺) *m/z* 360 $[M+H]^+$.

Ví dụ 146: 5-{2-[(2*S*)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 2245)

Ví dụ 146A: tert-butyl {(2S)-1-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]propan-2-yl}carbamat

Thêm kali cacbonat (0,211 g, 1,53 mmol), *tert*-butyl (*S*)-4-metyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (0,109 g, 0,458 mmol), axetonitril (0,57 mL), và nước (0,19 mL) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 93A, theo lý thuyết 0,305 mmol). Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và xử lý với axit clohydric 1,0 M (6,1 mL, 6,1 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 27 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau khoảng thời gian này, thêm nước (30 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) *m/z* 547,1 $[M–H]^-$.

Ví dụ 146B: 5-{2-[(2S)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl {(2*S*)-1-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]propan-2-yl}carbamat (theo lý thuyết 0,305 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,136 g, 0,915 mmol) trong diclometan (3,1 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (3,1 mL, 3,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó bỏ bể nước đá-axeton, và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Sau 3 giờ, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,044 g, 0,12 mmol, hiệu suất 40% qua ba bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,46 (s, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 3,61 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 3H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 359,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 147: 5-{2-[(2*R*)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 246)

Ví dụ 147A: tert-butyl {(2R)-1-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]propan-2-yl}carbamat

Thêm kali cacbonat (0,211 g, 1,53 mmol), *tert*-butyl (*R*)-4-metyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (0,109 g, 0,458 mmol), axetonitril (0,57 mL), và nước (0,19 mL) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 93A, theo lý thuyết 0,305 mmol). Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và xử lý với axit clohydric 1,0 M (6,1 mL, 6,1 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 27 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau khoảng thời gian này, thêm nước (30 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (4 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) *m/z* 547,1 $[M–H]^-$.

Ví dụ 147B: 5-{2-[(2R)-2-aminopropyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa *tert*-butyl {(2*R*)-1-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]propan-2-yl}carbamat (theo lý thuyết 0,305 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,136 g, 0,915 mmol) trong diclometan (3,1 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (3,1 mL, 3,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó bỏ bể nước đá-axeton, và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Sau 3 giờ, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,036 g, 0,090 mmol, hiệu suất 30% qua ba bước) có độ tinh khiết xấp xỉ 90%, khi được xác định bằng phân tích ^{1}H NMR. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

6,48 (s, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,60 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 3H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 359,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 148: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperazin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 247)

Ví dụ 148A: tert-butyl 4-{2-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]etyl}piperazin-1-carboxylat

Thêm kali cacbonat (205 mg, 1,484 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 65A (150 mg, 0,297 mmol) trong axetonitril (2 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Sau đó, thêm *tert*-butyl 4-(2-bromoetyl)piperazin-1-carboxylat (131 mg, 0,445 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 34 giờ. Lọc dung dịch này qua đệm đất tảo silic rửa giải bằng axetonitril dư, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (45,4 mg, 0,075 mmol, hiệu suất 25,3%). MS ($APCI^+$) *m/z* 604 $[M+H]^+$.

Ví dụ 148B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(piperazin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan, 464 µL, 0,464 mmol) vào lọ nhỏ có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 148A (35 mg, 0,058 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (25,8 mg, 0,174 mmol) trong diclometan (580 µL) đã làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 10 phút, và sau đó ở 0 °C trong 10 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp này đến -78 °C, pha loãng với diclometan (2 mL), và dập tắt phản ứng bằng etanol (3 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,6 mg, 0,035 mmol, hiệu suất 60,9%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,01 (t, J = 5,1 Hz,

4H), 2,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61 (dt, J = 14,5, 8,3 Hz, 9H), 2,57 (s, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 414 $[M+H]^+$.

Ví dụ 149: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[*rac*-(1*R*,2*R*)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 248)

Ví dụ 149A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{[rac-(1R,2R)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm natri triaxetoxyborohydrua (64 mg, 0,30 mmol, 1,2 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A), trietylamin (0,11 mL, 0,80 mmol, 3,2 đương lượng), và *rac*-(1*R*,2*R*)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropan-1-carbaldehyt (44 mg, 0,30 mmol, 1,2 đương lượng) trong axetonitril (1,2 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Thêm dung dịch chứa *rac*-(1*R*,2*R*)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropan-1-carbaldehyt (150 mg, 1,02 mmol, 4,1 đương lượng) trong axetonitril (0,5 mL) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lần lượt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL) và dimetyl sulfoxit (3,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (84 mg, 0,16 mmol, hiệu suất 64%). MS (APCI$^+$) *m/z* 523 $[M+H]^+$.

Ví dụ 149B: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[rac-(1R,2R)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy hỗn hợp gồm paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 34 mg, 0,03 mmol, 20 mol%), amoni format (51 mg, 0,80 mmol, 5,0 đương lượng), và 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{[*rac*-(1*S*,2*S*)-2-(pyridin-4-yl)xyclopropyl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac (84 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (1,6 mL) trong 20 giờ ở 23 °C. Hỗn hợp phản ứng sau đó lọc qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch

amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,60 (bs, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,25 – 4,02 (m, 2H), ~3,22 – 3,15 (m, 2H)*, 3,90 (s, 2H), 2,93 (bs, 2H), 2,00 (dt, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 1,63 – 1,56 (m, 1H), 1,20 (dt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,15 (dt, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H); *cộng hưởng bị che bởi dung môi. MS (APCI$^+$) *m/z* 433 [M+H]$^+$.

Ví dụ 150: 5-[2-(2-xyclopentyl-2-metoxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 249)

Ví dụ 150A: 5-[6-(benzyloxy)-2-(2-xyclopentyl-2-metoxyetyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm natri triaxetoxyborohydrua (79 mg, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng) vào huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A), trietylamin (0,14 mL, 1,00 mmol, 4,0 đương lượng), và 2-xyclopentyl-2-metoxyaxetaldehyt (54 mg, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng) trong axetonitril (1,2 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lần lượt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL) và dimetyl sulfoxit (3,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (101 mg, 0,19 mmol, hiệu suất 78%). MS (APCI$^+$) *m/z* 518 [M+H]$^+$.

Ví dụ 150B: 5-[2-(2-xyclopentyl-2-metoxyetyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 2,0 mL, 2,00 mmol, 10,3 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 150A (101 mg, 0,195 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (38 mg, 0,256 mmol, 1,3 đương lượng) trong diclometan (1,0 mL) ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0 °C. Sau đó chuyển bình phản ứng sang bể làm

lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 15 phút đến -78 °C. Thêm dung dịch chứa bo tribromua trong diclometan (0,2 mL, 0,20 mmol, 1,0 đương lượng) vào ở -78 °C. Ngay lập tức chuyển bình phản ứng vào bể làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0 °C. Sau đó chuyển bình phản ứng sang bể làm lạnh ở -78 °C và làm lạnh trong 15 phút đến -78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng từ từ etanol (1,0 mL) ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút đến 23 °C. Cô hỗn hợp ấm này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 40 mL/phút). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô. Tinh chế lại phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (5,5 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 13 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,62 (bs, 1H), 7,26 – 6,93 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,09 – 2,75 (m, 2H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,79 – 1,17 (m, 8H); MS (APCI$^+$) *m/z* 428 $[M+H]^+$.

Ví dụ 151: 5-{2-[(2*R*)-2-amino-4-xyclohexylbutanoyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 250)

Ví dụ 151A: (9H-fluoren-9-yl)metyl {(2R)-1-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-4-xyclohexyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat, muối amoniac

Thêm *N,N*-Diisopropyletylamin (0,30 mL, 1,73 mmol, 6,9 đương lượng) vào huyền phù chứa 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamini tetrafloborat (TBTU, 88 mg, 0,28 mmol, 1,1 đương lượng), axit (R)-α-[[(9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl]amino]xyclohexanbutanoic (153 mg, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng), và 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, trifloaxetat (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng, Ví dụ 54A) trong axetonitril (1,2

mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng nước (0,5 mL) và dimetyl sulfoxit (1,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 781 $[M+H]^+$.

Ví dụ 151B: 5-{2-[(2R)-2-amino-4-xyclohexylbutanoyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy hỗn hợp gồm paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 53 mg, 0,05 mmol, 10 mol%), amoni format (79 mg, 1,25 mmol, 5,0 đương lượng), và sản phẩm của Ví dụ 151A (danh định 0,25 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (1,3 mL) trong 1,5 giờ ở 50 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 0,072 mmol, 30% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,58 (s, 1H), 4,73 – 4,26 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81 – 3,63 (m, 2H), 1,83 – 1,53 (m, 7H), 1,36 – 1,08 (m, 6H), 0,97 – 0,80 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 469 $[M+H]^+$.

Ví dụ 152: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{3-[(propan-2-yl)oxy]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 251)

Thêm sản phẩm của Ví dụ 145A (50,4 mg, 0,103 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) vào Pd 5%/C, ướt (50 mg, 0,219 mmol) trong bình phản ứng Barnstead STEM RS10 20 mL, và khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong môi trường áp suất 57 – 65 psi của khí hydro trong 21,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, metanol 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH

7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,3 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,64 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,55 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,23 (s, 5H), 2,98 (s, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) m/z 402 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 252)

Ví dụ 153A: 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 93A, theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,028 g, 0,23 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 14 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,065 g, 0,13 mmol, hiệu suất 85% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48 (br s, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,90 (t, J = 8,2 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 500,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153B: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-8-flo-2-[2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,063 g, 0,13 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,056 g, 0,38 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,0 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –

78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,046 g, 0,11 mmol, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (br s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,85 (t, J = 8,1 Hz, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153C: 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-ol (0,200 g, 1,59 mmol) và diclometan (7,9 mL) vào bình. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ môi trường và thêm Dess–Martin periodinan (1,01 g, 2,38 mmol) vào trong các phần nhỏ. Sau 30 phút, loại bỏ các vật liệu rắn bằng cách lọc qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của *tert*-butyl metyl ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn với *tert*-butyl metyl ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích) (50 mL) và khuấy bằng natri thiosulfat 0,1 M/natri bicacbonat bão hòa trong nước (1:1 thể tích/thể tích) (50 mL) trong 15 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích) (3 × 20 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat/natri sulfat (1:1 khối lượng/khối lượng), và cô dưới áp suất giảm. Lọc phần cặn qua đệm silica gel mỏng bằng cách sử dụng các heptan/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077 g, 0,62 mmol, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,71 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (dt, J = 1,9, 0,6 Hz, 2H).

Ví dụ 154: 5-(2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 253)

Ví dụ 154A: 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-

trion 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 93A, theo lý thuyết 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,046 g, 0,23 mmol) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 14 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,076 g, 0,13 mmol, hiệu suất 86% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (tt, J = 55,0, 3,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,41 (td, J = 15,1, 3,8 Hz, 2H), 4,28 (br s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 2H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 578,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154B: 5-(2-(2-(1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit

Làm lạnh lọ có chứa huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,074 g, 0,13 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,057 g, 0,38 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm từ từ tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,0 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,053 g, 0,11 mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,84 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,27 (tt, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 4,57 (br s, 1H),

4,44 (td, J = 15,0, 3,9 Hz, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,17 (br s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,80 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 487,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154C: 1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Thêm 3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,050 g, 0,40 mmol), kali cacbonat (0,111 g, 0,806 mmol), 2,2-difloetyl triflometansulfonat (0,129 g, 0,604 mmol), và axetonitril (1,0 mL) vào lọ nhỏ. Đóng nắp lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C. Sau 18 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đệm đất tảo silic mỏng với sự hỗ trợ của diclometan. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,057 g, 0,31 mmol, hiệu suất 76%). ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,93 (s, 1H), 6,11 (tt, J = 55,4, 4,4 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 13,2, 4,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 230,6 $[M+CH_3CN+H]^+$.

Ví dụ 154D: 1-(2,2-difloetyl)-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol

Thêm (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,05 g, 3,07 mmol) và tetrahydrofuran (5,9 mL) vào bình. Làm lạnh bình này đến 0 °C, sau đó thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0 M trong tetrahydrofuran) (2,8 mL, 2,8 mmol) vào. Huyền phù màu trắng ngay lập tức được thay thế bằng huyền phù màu đỏ sẫm, mà được khuấy trong 15 phút. Tiếp theo, thêm dung dịch chứa 1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,445 g, 2,37 mmol) trong tetrahydrofuran (5,9 mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0 °C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp này vào amoni clorua trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng etyl axetat (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [24 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] để tạo ra 1-(2,2-difloetyl)-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân olefin [69:31 (*E*) với (*Z*)] (0,205 g, 0,948 mmol, hiệu suất 40%). Dữ liệu đối với đồng phân (E): ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,04 (tt, J = 55,9, 4,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,30 (td, J = 13,3, 4,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Dữ liệu đối với đồng phân (Z): ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,06 (tt, J = 55,6, 4,6 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,30 (td, J = 13,3, 4,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 217,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154E: 2-(1-(2,2-difloetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 1-(2,2-difloetyl)-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,170 g, 0,786 mmol) và tetrahydrofuran (2,6 mL) vào lọ nhỏ. Làm lạnh lọ này đến 0 °C. Xử lý dung dịch này với axit clohydric 6,0 M (2,6 mL, 16 mmol) và sau đó loại bỏ bể nước đá. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 50 °C. Sau 16 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và chuyển dung dịch này sang cốc mỏ có chứa natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 15 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0--100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,135 g, 0,668 mmol, hiệu suất 85%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,59 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,06 (tt, J = 55,7, 4,4 Hz, 1H), 4,32 (td, J = 13,4, 4,4 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 203,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 155: 5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 254)

Ví dụ 155A: N'-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-[(2E)-4-metylpenta-2,4-dien-1-yl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]benzohydrazit

Thêm *N,N*-diisoproplyletylamin (0,469 mL, 2,69 mmol), tiếp theo là 2-bromopropen (0,118 mL, 1,343 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 141B (0,5208 g, 0,895 mmol) và [(di(1-adamantyl)-butylphosphin)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat, (cataCXium® A Pd G3, 0,033 g, 0,045 mmol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (5,2 mL). Khử khí hỗn hợp thu được bằng 5 tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ, và sau đó gia nhiệt đến 100 °C. Sau 24 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với axetonitril (20 mL). Thêm Celite® (10 g) vào và cô hỗn hợp này để tạo ra bột mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm có pH7 thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,2766 g, 0,445 mmol, hiệu suất 49,7%) ở dạng hỗn hợp gồm *các đồng phân E và Z*. MS ($APCI^+$) *m/z* 605 $[M+H]^+$.

Ví dụ 155B: N'-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metylpentyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]benzohydrazit

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 155A (0,425 g, 0,684 mmol) và paladi (II) hydroxit 10% trên cacbon (0,230 g, 50 % khối lượng trong nước, 0,820 mmol) trong hỗn

hợp gồm metanol (8,54 mL) và tetrahydrofuran (2,85 mL) trong 16 giờ dưới áp suất 60 psi của hydro. Lọc và cô dịch lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2794 g, 0,539 mmol, hiệu suất 79%) mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS ($APCI^+$) *m/z* 519 $[M+H]^+$.

Ví dụ 155C: 5-[7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa samari(II) iodua (17,3 mL, 0,1 M trong tetrahydrofuran, 1,73 mmol) vào dung dịch được khử khí triệt để (5 lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ) của sản phẩm của Ví dụ 155B (0,2990 g, 0,577 mmol) trong metanol (6 mL). Sau 5 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước (1,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng và pha loãng với axetonitril (15 mL). Thêm Celite® (3 g) vào, và cô hỗn hợp phản ứng để tạo ra bột, mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,097 g, 0,243 mmol, hiệu suất 42,1%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,29 (s, 1H), 8,17 – 7,57 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 2,81 – 2,72 (m, 3H), 2,68 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 2H), 1,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,88 (dd, J = 6,6, 1,3 Hz, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Ví dụ 156: 5-(7-amino-1-flo-3-hydroxy-7-propyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 255)

Thêm từ từ dung dịch chứa samari(II) iodua (2,87 mL, 0,1 M trong tetrahydrofuran, 0,287 mmol) vào dung dịch được khử khí triệt để (5 lần tạo chân không/điền đầy lại bằng khí nitơ) chứa sản phẩm của Ví dụ 142 (0,0456 g, 0,096 mmol) trong metanol (1 mL). Sau 10 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước (0,25 mL) vào hỗn hợp phản ứng và pha loãng với axetonitril (3 mL). Thêm Celite® (1 g) vào, và cô hỗn hợp phản ứng để tạo ra bột mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0118 g, 0,033 mmol, hiệu suất 34,5%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,49 (s, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 2,77 – 2,70 (m, 3H), 2,63 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,58 – 1,51 (m, 2H), 1,43 – 1,31 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 358 $[M+H]^+$.

Ví dụ 157: 5-{2-[2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 256)

Ví dụ 157A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,15 mmol, Ví dụ 93A). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,032 g, 0,23 mmol, Ví dụ 157D) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 14 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,070 g, 0,14 mmol, hiệu suất 89% cho hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,49 – 7,46 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (br s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,33 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 9,1, 7,9 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 513,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 157B: 5-{2-[2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,066 g, 0,13 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,057 g, 0,39 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,0 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất

giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043 g, 0,10 mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,45 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,30 (br s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (br s, 2H), 3,30 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 9,6, 7,1 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 423,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 157C: 4-(2-metoxyvinyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol

Thêm (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,62 g, 4,71 mmol) và tetrahydrofuran (6,0 mL) vào bình. Làm lạnh bình này đến 0 °C, sau đó thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0 M trong tetrahydrofuran, 4,4 mL, 4,4 mmol) vào. Mười lăm phút sau, thêm dung dịch chứa 1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,450 g, 3,62 mmol) trong tetrahydrofuran (6,0 mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0 °C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 46 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp này vào amoni clorua trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng etyl axetat (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [24 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân olefin [(*E*) với (*Z*) là 60:40] (0,387 g, 2,54 mmol, hiệu suất 70%). Dữ liệu đối với đồng phân (E): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,16 (s, 1H), 6,69 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). Dữ liệu đối với đồng phân (Z): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,65 (s, 1H), 6,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 153,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 157D: 2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 4-(2-metoxyvinyl)-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,200 g, 1,31 mmol) và tetrahydrofuran (6,6 mL) vào lọ nhỏ. Làm lạnh lọ này đến 0 °C. Xử lý dung dịch này với axit clohydric 6,0 M (6,6 mL, 39 mmol) và sau đó loại bỏ bể nước đá. Làm ấm lọ này đến nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 50 °C. Sau 16 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và chuyển dung dịch này sang cốc mỏ có chứa natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 15 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [24 g cột, 0–100% gradien của etyl

axetat trong các heptan] để tạo ra 2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,037 g, 0,27 mmol, hiệu suất 20%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,67 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 158: 5-{2-[2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 257)

Ví dụ 158A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,15 mmol, Ví dụ 93A). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,032 g, 0,23 mmol, Ví dụ 158D) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 14 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,068 g, 0,13 mmol, hiệu suất 86% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (br s, 2H), 3,32 (dd, J = 10,4, 6,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 513,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158B: 5-{2-[2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,064 g, 0,12 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,055 g, 0,37 mmol) trong diclometan (1,2 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (0,99 mL, 0,99 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành

ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,041 g, 0,097 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,27 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,47 (br s, 2H), 3,29 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 9,6, 7,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 423,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158C: 4-(2-metoxyvinyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol

Thêm (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,62 g, 4,71 mmol) và tetrahydrofuran (6,0 mL) vào bình. Làm lạnh bình này đến 0 °C, sau đó thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0 M trong tetrahydrofuran) (4,4 mL, 4,4 mmol) vào. Mười lăm phút sau, thêm dung dịch chứa 1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,450 g, 3,62 mmol) trong tetrahydrofuran (6,0 mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0 °C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 46 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp này vào amoni clorua trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng etyl axetat (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân olefin [(*E*) với (*Z*) tỷ lệ 50:50] (0,408 g, 2,68 mmol, hiệu suất 74%). Dữ liệu đối với hỗn hợp các đồng phân: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,73 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 6,5, 0,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 153,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158D: 2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 4-(2-metoxyvinyl)-1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,200 g, 1,31 mmol) và tetrahydrofuran (6,6 mL) vào lọ nhỏ. Làm lạnh lọ này đến 0 °C. Xử lý dung dịch này với axit clohydric 6,0 M (6,6 mL, 39 mmol) và sau đó loại bỏ bể nước đá. Làm ấm lọ này đến nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 50 °C. Sau 16 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và

chuyển dung dịch này sang cốc mỏ có chứa natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 15 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035 g, 0,25 mmol, hiệu suất 19%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,63 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 159: *N*-(xyclopropylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 258)

Ví dụ 159A: 6-(benzyloxy)-N-(xyclopropylmetyl)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hòa tan sảnsản phẩm của Ví dụ 54A (39,1 mg, 0,1 mmol) trong axetonitril (1 mL). Thêm lần lượt *N,N*-Diisopropyletylamin (87 µL, 0,5 mmol) và triphosgen (10,4 mg, 0,035 mmol) trong axetonitril (1 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sau đó thêm xyclopropylmetanamin (0,29 M trong *N,N*-dimetylformamit/axetonitril có tỷ lệ 5:2, 700 µL) vào và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 30 mm). Gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-5% A, 9,1-10,0 phút 5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS (APCI$^+$) *m/z* 489,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 159B: N-(xyclopropylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm trên đây từ Ví dụ 159A và Pd 5%/C (5 mg) trong metanol (5 mL) trong môi trường hydro (45 psi) ở nhiệt độ phòng trong qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng thô qua đệm đất tảo silic và cô. Hoàn nguyên phần cặn trong metanol (2 mL) và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-5% A, 9,1-10,0 phút

5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,5 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 34% trong hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,38 – 6,86 (m, 2H), 6,74 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 6,7, 5,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,04 – 0,88 (m, 1H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,19 – 0,12 (m, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 399,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 160: 5-{(7*S*)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 259)

Sản phẩm của Ví dụ 124B (150 mg, 0,381 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit(70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (61,5 mg, 0,156 mmol, thu hồi 82%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 124B. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tạm thời tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký cho sản phẩm của Ví dụ 18.

Ví dụ 161: 5-{(7*R*)-7-[(3,3-diflopropyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 260)

Sản phẩm của Ví dụ 124B (150 mg, 0,381 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi

bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit(70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (55,0 mg, 0,140 mmol, thu hồi 73,3%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 124B. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tạm thời tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký cho sản phẩm của Ví dụ 19.

Ví dụ 162: 8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxan-4-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 261)

Ví dụ 162A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-[(oxan-4-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 533,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 162B: 8-flo-6-hydroxy-N-[(oxan-4-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 162A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 37% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,68 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (ddd, J = 11,1, 4,1, 1,8 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 6,9, 5,6 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 2H), 1,16 – 1,04 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 433,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 163: *N*-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 262)

Ví dụ 163A: 6-(benzyloxy)-N-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (3,3-difloxyclobutyl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ *159A*. MS (APCI$^+$) *m/z* 539,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 163B: N-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 163A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 46% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 14,3, 8,8, 5,5 Hz, 2H), 2,31 – 2,24 (m, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 449,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 164: 8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxolan-2-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 263)

Ví dụ 164A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-[(oxolan-2-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 519,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 164B: 8-flo-6-hydroxy-N-[(oxolan-2-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 164A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 31% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,15 – 3,01 (m, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 3H), 1,58 – 1,47 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 429,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 165: *N*-(2-xyclopropyletyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 264)

Ví dụ 165A: 6-(benzyloxy)-N-(2-xyclopropyletyl)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-xyclopropyletan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 503,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 165B: N-(2-xyclopropyletyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-

2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 165A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 28% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,63 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 2H), 1,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,76 – 0,55 (m, 1H), 0,37 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H), 0,12 – -0,07 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 413,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 166: *N*-[(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 265)

Ví dụ 166A: 6-(benzyloxy)-N-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 543,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 166B: N-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 166A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 5% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,12 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,69 – 2,63 (m, 2H), 2,06 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 453,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 167: 5-{2-[2-(1-*tert*-butyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 266)

Ví dụ 167A: 5-(6-(benzyloxy)-2-(2-(1-(tert-butyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,15 mmol, Ví dụ 93A). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1-(*tert*-butyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,045 g, 0,23 mmol, Ví dụ 167D) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 36 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong

nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,074 g, 0,13 mmol, hiệu suất 85% cho hai bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,83 (br s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,16 (br s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 570,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167B: 5-{2-[2-(1-tert-butyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-(6-(benzyloxy)-2-(2-(1-(tert-butyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit (0,071 g, 0,13 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,056 g, 0,38 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,0 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,057 g, 0,12 mmol, hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,60 (s, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,47 (br s, 2H), 3,12 (dd, J = 11,4, 6,2 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,73 (dd, J = 9,3, 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 480,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167C: 1-(tert-butyl)-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol

Thêm (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,11 g, 3,25 mmol) và tetrahydrofuran (4,2 mL) vào bình. Làm lạnh bình này đến 0 °C, sau đó thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0 M trong tetrahydrofuran) (3,0 mL, 3,0 mmol) vào. Mười lăm phút sau, thêm dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,450 g, 2,50 mmol) trong tetrahydrofuran (4,2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp này vào amoni clorua trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng etyl axetat (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [40 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân olefin [(*E*) với (*Z*) có tỷ lệ 73:27] (0,444 g, 2,13 mmol, hiệu suất 85%). Dữ liệu đối với đồng phân (E): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,52 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,61 (s, 9H). Dữ liệu đối với đồng phân (Z): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,61 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 209,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167D: 2-(1-(tert-butyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 1-(*tert*-butyl)-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,200 g, 0,960 mmol) và tetrahydrofuran (4,8 mL) vào lọ nhỏ. Làm lạnh lọ này đến 0 °C. Xử lý dung dịch này với axit clohydric 6,0 M (4,8 mL, 29 mmol) và sau đó loại bỏ bể nước đá. Làm ấm lọ này đến nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 50 °C. Sau 3 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và chuyển dung dịch này sang cốc mỏ có chứa natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 15 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [4 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,169 g, 0,870 mmol, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,53 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,62 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 195,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 168: 5-[2-(aminometyl)-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 267)

Ví dụ 168A: 5-(benzyloxy)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Thêm chất tiền xúc tác RockPhos Pd G3 (1,944 g, 2,318 mmol) vào hỗn hợp gồm 5-bromo-7-flo-2,3-dihydro-1*H*-inden1-on (59 g, 232 mmol), nước (20,88 mL, 1159 mmol) và xesi cacbonat (177 g, 543 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (600 mL) trong N_2 ở 25 °C. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60 °C và khuấy trong 12 giờ ở 60 °C trong N_2. Sau đó làm lạnh hỗn hợp này đến 25 °C. Thêm benzyl bromua (33,0 mL, 278 mmol) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25 °C. Một lọ khác ở mức 59 g (đối với 5-bromo-7-flo-2,3-dihydro-1*H*-inden1-on) được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp hai hỗn hợp phản ứng này và pha loãng với nước (2 L) và etyl axetat (800 mL). Sau đó lọc hỗn hợp thu được qua đất tảo silic. Chia hai pha dịch lọc, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 800 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 500 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (0-10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (76 g, 267 mmol, hiệu suất 57,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 – 7,35 (m, 5H), 6,81 – 6,76 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 10,88, 1,88 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,73 – 2,67 (m, 2H).

Ví dụ 168B: 5-(benzyloxy)-2-bromo-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Thêm đồng(II) bromua (23,53 g, 105 mmol) ở 25 °C vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 168A (25 g, 88 mmol) trong cloroform (125 mL) và etyl axetat (125 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 80 °C. Sau đó thêm đồng(II) bromua (23,53 g, 105 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 25 °C và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 80°C. Một lọ khác ở mức 20g và một lọ khác ở mức 25g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp ba hỗn hợp phản ứng này và lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với ete dầu mỏ/etyl axetat có tỷ lệ 5:1 và lọc. Bánh lọc là hợp chất nêu ở đề mục. Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký cột nhanh (10:1 ete dầu mỏ/etyl axetat) và kết hợp với bánh lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục (67,5 g, 181 mmol, hiệu suất 73,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 – 7,35 (m, 5H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 10,63, 1,88 Hz, 1H), 5,19 – 5,12 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 7,50, 3,13 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 18,39, 7,50 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 18,39, 3,13 Hz, 1H).

Ví dụ 168C: 5-(benzyloxy)-7-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonitril

Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 168B (42,5 g, 114 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (120 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa natri xyanua (18,6 g, 380 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (280 mL) và nước (40 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong

30 phút ở 25 °C. Một lọ khác ở mức 1 g, một lọ khác ở mức 2,8 g, một lọ khác ở mức 7,6 g, và một lọ khác ở mức 25 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Sau đó pha loãng hỗn hợp này với nước (4 L) và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột Agela Claricep™ Flash AQ C18, 20-35 µm, 100 Å, 800 g, tốc độ dòng 100 mL/phút, 0-100% gradien của axetonitril trong nước, chiều dài bước sóng: 220 & 254 nm). Cô dung môi rửa giải dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng tetrahydrofuran/ete dầu mỏ (0-30%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (45,2 g, 145 mmol, hiệu suất 69,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,52 – 7,31 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (br d, J = 11,51 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Ví dụ 168D: 5-(benzyloxy)-7-flo-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonitril

Thêm natri borohydrua (5,45 g, 144 mmol) trong các phần nhỏ ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 168C (30 g, 96 mmol) trong metanol (300 mL) và tetrahydrofuran (300 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25 °C. Ba lọ khác ở mức 500 mg, một lọ khác ở mức 5,7 g, và một lọ khác ở mức 8 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp sáu hỗn hợp phản ứng này và dập tắt phản ứng bằng nước (1500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 500 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng ete dầu mỏ/tetrahydrofuran (10:1 đến 5:1, 10:1 sản phẩm phụ, 5:1 sản phẩm) thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 g, 111 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,41 (d, J = 4,38 Hz, 5H), 6,67 (br d, J = 5,38 Hz, 1H), 6,62 (dt, J = 10,76, 2,44 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 4,63 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,54 – 3,33 (m, 2H), 3,30 – 3,08 (m, 1H), 2,52 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 5,38 Hz, 1H).

Ví dụ 168E: 2-(aminometyl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol hydroclorua

Thêm sản phẩm từ Ví dụ 168D (10 g, 31,8 mmol) ở 25 °C vào hỗn hợp gồm Pd-C (5 g, 4,70 mmol) trong metanol (500 mL) và HCl (50 mL, 600 mmol). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 48 giờ ở 25 °C trong khí H_2 (15 psi). Một lọ khác ở mức 10 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp hai hỗn hợp phản ứng này và lọc qua đất tảo silic rửa bằng metanol (1000 mL). Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,7 g, 56,6 mmol, hiệu suất 89%), mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,11 – 9,26 (m, 1H), 8,14 (br s, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,36 (dd, J = 10,88, 1,50 Hz, 1H), 2,83 – 3,02 (m, 4H), 2,77 –2,55 (m, 3H).

Ví dụ 168F: tert-butyl [(4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)metyl]carbamat

Thêm natri bicacbonat (26,4 g, 314 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 168E (15,2 g, 62,8 mmol) trong tetrahydrofuran (150 mL) và nước (150 mL) và sau đó thêm từng giọt di-*tert*-butyl dicacbonat (21,89 mL, 94 mmol) ở 0 °C vào. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 25 °C. Một lọ khác ở mức 500 mg và một lọ khác ở mức 6g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp ba hỗn hợp phản ứng này. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với nước (500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (20:1-5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,4 g, 72,3 mmol, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,48 (s, 1H), 6,38 (br d, J = 10,13 Hz, 1H), 4,71 (br s, 1H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 3,05 – 2,91(m, 2H), 2,75 – 2,50 (m, 3H), 1,46 (d, J = 1,50 Hz, 10H).

Ví dụ 168G: tert-butyl ({4-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}metyl)carbamat

Thêm xesi cacbonat (8,76 g, 26,9 mmol) ở 25 °C vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 168F (5,6 g, 17,92 mmol) trong tetrahydrofuran khan (150 mL) và sau đó thêm từng giọt 2-metoxyetoxymetyl clorua (2,435 mL, 21,50 mmol) ở 0 °C vào. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C. Sắc ký lớp mỏng (axit phosphomolybdic, ete dầu mỏ:etyl axetat=3:1) chỉ ra còn lại 50% vật liệu ban đầu. Sau đó thêm xesi cacbonat (5,84 g, 17,92 mmol) và 2-metoxyetoxymetyl clorua (2,029 mL, 17,92 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 1 giờ ở 0 °C. Sắc ký lớp mỏng (axit phosphomolybdic, ete dầu mỏ:etyl axetat=3:1) chỉ ra vẫn còn lại 50% vật liệu ban đầu. Một lọ khác ở mức 1,3 g và một lọ khác ở mức 5,6 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp ba hỗn hợp phản ứng này. Pha loãng các hỗn hợp phản ứng được gộp lại với nước (600 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Hai lọ khác ở mức 2 g được thiết lập như được mô tả trên đây. Kết hợp các sản phẩm thô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (10-12%) để tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm của ví dụ 168F và 168G (18 g), mà được sử dụng trực tiếp. Thêm xesi cacbonat (1,737 g, 5,33 mmol) ở 25 °C vào dung dịch chứa các sản phẩm của ví dụ 168F và 168G (1 g, 3,55 mmol) trong axeton (10 mL) và sau đó thêm từng giọt 2-metoxyetoxymetyl

clorua (0,483 mL, 4,27 mmol) ở 0 °C vào. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C. Mười bảy lọ khác ở mức 1 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp các phản ứng này. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với nước (600 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (10-12%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 g, 41,4 mmol, hiệu suất 64,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,71 (s, 1H), 6,61 – 6,54 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 3,81 (dd, J = 5,50, 3,88 Hz, 2H), 3,57 (dd, J = 5,44, 3,81 Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,20 (br d, J = 5,50 Hz, 2H), 3,03 (br dd, J = 15,51, 7,50 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,55 – 2,75 (m, 3H).

Ví dụ 168H: tert-butyl ({4-flo-5-iodo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}metyl)carbamat

Thêm từng giọt *n*-butyllithi (34,5 mL, 86 mmol) ở -70 °C vào dung dịch từ sản phẩm của Ví dụ 168G (5,9 g, 14,37 mmol) trong tetrahydrofuran khan (150 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 60 phút ở -70°C trong N_2. Sau đó thêm dung dịch chứa I_2 (23,71 g, 93 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) ở -70°C vào trong N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 60 phút ở -70°C trong N_2. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước (1:1, 500 mL) vào hỗn hợp này. Chiết dung dịch thu được bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Một lọ khác ở mức 5g và một lọ khác ở mức 5,9 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp các sản phẩm thô này và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat: ete dầu mỏ = 15-20% thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,5 g, 26,3 mmol, hiệu suất 64,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,80 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,75 – 2,61 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ 168I: tert-butyl [(2-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}-4-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]axetat

Thêm xesi cacbonat (3,55 g, 10,90 mmol) tiếp theo là *tert*-butyl 2-aminoaxetat (1,430 g, 10,90 mmol) ở 25 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 168H (2 g, 3,63 mmol) trong dioxan (20 mL). Sau đó thêm chất tiền xúc tác BrettPhos Pd G3 (0,725 g, 0,799 mmol) vào trong N_2. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở 95 °C trong N_2. Một lọ khác ở mức 735

mg và sau lọ khác ở mức 2 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với nước (500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ = 11-18%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 g, 19,05 mmol, hiệu suất 70,9%). ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,77 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,64 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,95 (br s, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 3H), 3,19 (br s, 2H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,73 – 2,50 (m, 3H), 1,46 (s, 18H).

Ví dụ 168J: tert-butyl [(2-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}-4-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino]axetat

Thêm từng giọt rượu allyl (1,555 mL, 22,86 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (1,985 mL, 22,86 mmol) trong diclometan (3 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 0 °C trong N_2. Sau đó thêm hỗn hợp này vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 168I (6 g, 11,43 mmol) và trietylamin (4,78 mL, 34,3 mmol) trong diclometan (60 mL) từng giọt ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 2 giờ ở 0 °C trong N_2. Sau đó pha loãng hỗn hợp này với nước (30 mL) và làm khô hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,5 g, 12,84 mmol, hiệu suất 112%), mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS (ESI$^+$) *m/z* 661 [M+23, M+46]$^+$.

Ví dụ 168K: tert-butyl ({4-flo-6-[(2-metoxyetoxy)metoxy]-5-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}metyl)carbamat

Thêm rây phân tử 4Å (2,2 g) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 168J (2,2 g, 3,32 mmol) trong metanol khan (22 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 10 phút ở 25 °C. Sau đó thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (150 mg, 0,130 mmol) và natri metoxit (4,31 g, 19,95 mmol) ở 25 °C vào trong N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 60 °C trong N_2. Một lọ khác ở mức 200 mg và một lọ khác ở mức 2 g được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp ba hỗn hợp phản ứng này. Lọc hỗn hợp đã gộp lại, và rửa bánh lọc bằng nước (100 mL) và metanol (20 mL). Điều chỉnh dịch lọc đến độ pH=4 bằng HCl trong nước (1 mol/L) và chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng hỗn hợp gồm nước muối và HCl trong nước (1 mol/L) (4:1) (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng

HPLC điều chế [HPLC điều chế Shimadzu LC-8A; cột Agela DuraShell C18, 250×70 mm×10 µm, tốc độ dòng 130 mL/phút, 20 – 40% trong 20 phút gradien của axetonitril trong nước (NH_4HCO_3 10 mM)]. Thêm HCl 1M (dung dịch chứa nước) vào dung dịch rửa giải có chứa sản phẩm đến độ pH=4 và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, 2,83 mmol, hiệu suất 42,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,40 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 5,38, 4,00 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,04 – 2,86 (m, 4H), 2,68 – 2,56 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 168L: 5-[2-(aminometyl)-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion 2,2,2-trifloaxetat

Thêm từng giọt axit trifloaxetic (6 mL, 78 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 168K (1,3 g, 2,453 mmol) trong diclometan (18 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 25 °C. Một lọ khác ở mức 100 mg được thiết lập song song như được mô tả trên đây. Kết hợp hai hỗn hợp phản ứng này. Làm bay hơi các hỗn hợp được gộp lại dưới áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với metanol/nước (3:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (430 mg, 0,989 mmol, hiệu suất 31,5%) ở dạng muối trifloaxetat. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,13 (br s, 1H), 7,78 (br s, 3H), 6,57 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,05 – 2,86 (m, 4H), 2,77 – 2,58 (m, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 314 [M-H]$^-$.

Ví dụ 169: 5-(4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 268)

Thêm trietylamin (0,011 ml, 0,082 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 168L (25 mg, 0,058 mmol) trong diclometan (0,75 mL) và etanol (0,5 mL). Khuấy huyền phu thu được ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm 3-metylbutanal (8,31 µL, 0,076 mmol) vào và khuấy tiếp trong 21 giờ. Sau đó, thêm natri tetrahydroborat (5,5 mg, 0,146 mmol) vào và khuấy tiếp trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol (5mL) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, CH_3OH 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,3 mg, 0,029 mmol, hiệu suất 50,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,03 –

3,92 (m, 4H), 2,89 (dd, J = 9,9, 6,4 Hz, 2H), 2,72 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

Ví dụ 170: 5-(2-{[bis(3-metylbutyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 269)

Thêm trietylamin (0,019 mL, 0,140 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 168L (30 mg, 0,070 mmol) trong diclometan (1,0 mL). Khuấy huyền phu thu được ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm 3-metylbutanal (9,20 µL, 0,084 mmol) Hòa tan trong diclometan (1,0 mL) vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Sau đó, thêm natri triaxetoxyhydroborat (37,0 mg, 0,175 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường. Sau 14 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, CH_3OH 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2(s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,4 mg, 0,040 mmol, hiệu suất 57,8%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,16 – 3,05 (m, 6H), 2,86 (s, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 2H), 1,54 (s, 4H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 12H); MS (APCI$^+$) *m/z* 456 $[M+H]^+$.

Ví dụ 171: 8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxolan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 270)

Ví dụ 171A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-[(oxolan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (tetrahydrofuran-3-yl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) m/z 531,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 171B: 8-flo-6-hydroxy-N-[(oxolan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 171A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 29% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (600 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 6,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (td, J = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 1,87 (dtd, J = 12,2, 8,0, 5,7 Hz, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 429,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172: *N*-[(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 271)

Ví dụ 172A: 6-(benzyloxy)-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 543,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172B: N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 172A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 19% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 0,7 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 453,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 173: 8-flo-6-hydroxy-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 272)

Ví dụ 173A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 529,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 173B: 8-flo-6-hydroxy-N-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 172A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 18% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,55 – 6,46 (m, 1H), 6,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,28 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 439,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174: 5-(2-{2-[3,5-dimetyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 273)

Ví dụ 174A: 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[3,5-dimetyl-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,15 mmol, Ví dụ 93A). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1-isopropyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,041 g, 0,23 mmol, Ví dụ 174D) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 13 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077 g, 0,14 mmol, hiệu suất 90% cho hai bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,88 (br s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,39 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,20 (br s, 3H), 3,07 (br s, 2H), 2,78 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 556,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174B: 5-(2-{2-[3,5-dimetyl-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-[6-(benzyloxy)-2-{2-[3,5-dimetyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]etyl}-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,074 g, 0,13 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,059 g, 0,40 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,1 mL, 1,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan

(3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,048 g, 0,10 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,89 (br s, 1H), 9,74 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,39 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,79 (br s, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,19 (br s, 2H), 3,04 (br s, 2H), 2,78 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 466,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174C: 1-isopropyl-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol

Thêm (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,21 g, 3,52 mmol) và tetrahydrofuran (4,5 mL) vào bình. Làm lạnh bình này đến 0 °C, sau đó thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0 M trong tetrahydrofuran) (3,3 mL, 3,3 mmol) vào. Mười lăm phút sau, thêm dung dịch chứa 1-isopropyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,450 g, 2,71 mmol) trong tetrahydrofuran (4,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 23 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp này vào amoni clorua trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng etyl axetat (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [40 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân olefin [71:29 (*E*) với (*Z*)] (0,415 g, 2,14 mmol, hiệu suất 79%). Dữ liệu đối với đồng phân (E): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,55 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Dữ liệu đối với đồng phân (Z): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 195,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174D: 2-(1-isopropyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 1-isopropyl-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,206 g, 1,06 mmol) và tetrahydrofuran (5,3 mL) vào lọ nhỏ. Làm lạnh lọ này đến 0 °C. Xử lý dung dịch này với axit clohydric 6,0 M (5,3 mL, 32 mmol) và sau đó loại bỏ bể nước đá. Làm ấm lọ này đến

nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 50 °C. Sau 1 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và chuyển dung dịch này sang cốc mỏ có chứa natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 15 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,074 g, 0,41 mmol, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,55 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,38 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 213,5 $[M+CH_3OH+H]^+$.

Ví dụ 175: 5-(2-{[(3-xyclopropylpropyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 274)

Thêm trietylamin (0,023 mL, 0,163 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 168L (50 mg, 0,116 mmol) trong diclometan (1,5 mL) và etanol (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm 3-xyclopropylpropanal (0,019 mL, 0,151 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 22 giờ. Sau đó, thêm natri tetrahydroborat (11,01 mg, 0,291 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp thu được trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol (10 mL) và cô với đất tảo silic để nạp khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, CH_3OH 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,9 mg, 0,035 mmol, hiệu suất 30,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,54 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,01 – 2,86 (m, 4H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,74 – 2,55 (m, 3H), 1,62 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 0,70 – 0,59 (m, 1H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,02 – -0,06 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 176: 5-(4-flo-6-hydroxy-2-{[(2-metylpropyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 275)

Thêm trietylamin (0,011 ml, 0,082 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 168L (25 mg, 0,058 mmol) trong diclometan (0,750 ml) và etanol (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút, sau đó thêm isobutyraldehyt mới chưng cất (6,95

µL, 0,076 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp thu được trong 17,5 giờ. Sau đó, thêm natri tetrahydroborat (5,51 mg, 0,146 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol (10 mL) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột pha đảo (60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, CH_3OH 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,1 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 37,5%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,82 – 2,75 (m, 1H), 2,75 – 2,72 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 372 $[M+H]^+$.

Ví dụ 177: 5-{2-[2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 276)

Ví dụ 177A: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,77 mL) và trietylamin (0,043 mL, 0,31 mmol) vào lọ nhỏ có chứa 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic (theo lý thuyết 0,15 mmol, Ví dụ 93A). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, sau đó thêm 2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axetaldehyt (0,038 g, 0,23 mmol, Ví dụ 177D) vào. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,081 g, 0,38 mmol) vào. Sau 13 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 mL) với sự hỗ trợ của diclometan. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 20 phút. Sau đó phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng diclometan (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,074 g, 0,14 mmol, hiệu suất 89% cho hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,49 (br s, 2H), 3,16 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,84 – 2,68 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 542,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 177B: 5-{2-[2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,070 g, 0,13 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,058 g, 0,39 mmol) trong diclometan (1,3 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,0 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,054 g, 0,12 mmol, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,86 (br s, 1H), 9,74 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,18 (br s, 2H), 3,04 (br s, 2H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452,0 [M+H]$^+$.

Ví dụ 177C: 1-etyl-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol

Thêm (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,32 g, 3,84 mmol) và tetrahydrofuran (4,9 mL) vào bình. Làm lạnh bình này đến 0 °C, sau đó thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0 M trong tetrahydrofuran) (3,6 mL, 3,6 mmol) vào. Mười lăm phút sau, thêm dung dịch chứa 1-etyl-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,450 g, 2,96 mmol) trong tetrahydrofuran (4,9 mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp này vào amoni clorua trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng etyl axetat (4 × 25 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [40 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục [(*E*) với (*Z*) có tỷ lệ 62:38] (0,342 g, 1,90 mmol, hiệu suất 64%). Dữ liệu đối với đồng phân (E): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,56 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H),

1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Dữ liệu đối với đồng phân (Z): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,18 (2 vạch đơn chồng lấn, 6H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) m/z 181,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 177D: 2-(1-etyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm 1-etyl-4-(2-metoxyvinyl)-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (0,200 g, 1,11 mmol) và tetrahydrofuran (5,6 mL) vào lọ nhỏ. Làm lạnh lọ này đến 0 °C. Xử lý dung dịch này với axit clohydric 6,0 M (5,6 mL, 33 mmol) và sau đó loại bỏ bể nước đá. Làm ấm lọ này đến nhiệt độ môi trường và sau đó gia nhiệt đến 50 °C. Sau 1 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và chuyển dung dịch này sang cốc mỏ có chứa natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 15 phút và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký silica gel [12 g cột, 0–100% gradien của etyl axetat trong các heptan] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,114 g, 0,686 mmol, hiệu suất 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,56 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) m/z 167,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 178: *N*-(2,2-dimetylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 277)

Ví dụ 178A: 6-(benzyloxy)-N-(2,2-dimetylpropyl)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2,2-dimetylpropan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) m/z 505,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 178B: N-(2,2-dimetylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 178A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 14% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,10 (s, 1H), 6,56 – 6,47 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H); MS (APCI$^+$) m/z 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 179: 8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metoxypropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 278)

Ví dụ 179A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-(3-metoxypropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 3-metoxypropan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 507,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 179B: 8-flo-6-hydroxy-N-(3-metoxypropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 179A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 13% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,62 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,65 (p, J = 6,6 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 417,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 180: 8-flo-6-hydroxy-*N*-(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 279)

Ví dụ 180A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 3-metoxy-2,2-dimetylpropan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 535,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 180B: 8-flo-6-hydroxy-N-(3-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 180A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 7% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,49 (s, 1H), 6,42 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,51 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,79 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 445,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 181: *N*-[2-(dimetylamino)etyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 280)

Ví dụ 181A: 6-(benzyloxy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ *N,N*-dimetyletan-1,2-diamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 506,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 181B: N-[2-(dimetylamino)etyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 181A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 8% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,69 (t, J = 5,9 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 416,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 182: 8-flo-6-hydroxy-*N*-[2-(1-metylxyclopropyl)etyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 281)

Ví dụ 182A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-[2-(1-metylxyclopropyl)etyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-(1-metylxyclopropyl)etan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 517,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 182B: 8-flo-6-hydroxy-N-[2-(1-metylxyclopropyl)etyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 182A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 6% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 2H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,40 – 1,32 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,32 – 0,15 (m, 4H); MS (APCI$^+$) *m/z* 427,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 183: 8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-metoxyetyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 282)

Ví dụ 183A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-(2-metoxyetyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-metoxyetan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 493,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 183B: 8-flo-6-hydroxy-N-(2-metoxyetyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 183A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 12% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,69 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,22 – 3,14 (m, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 403,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 184: 8-flo-6-hydroxy-*N*-[(oxetan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 283)

Ví dụ 184A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-[(oxetan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ oxetan-3-ylmetanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) m/z 505,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 184B: 8-flo-6-hydroxy-N-[(oxetan-3-yl)metyl]-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 184A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 4% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,54 – 9,31 (m, 2H), 4,93 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 2H), 3,47 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 12,6, 7,9 Hz, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,31 – 2,18 (m, 1H); MS (APCI$^+$) m/z 415,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 185: 8-flo-6-hydroxy-*N*-(2-phenyletyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 284)

Ví dụ 185A: 6-(benzyloxy)-8-flo-N-(2-phenyletyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-phenyletan-1-amin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) m/z 539,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 185B: 8-flo-6-hydroxy-N-(2-phenyletyl)-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 185A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 14% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,49

(s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 2H), 2,73 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 449,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 186: *N*-[3-(dimetylamino)propyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 285)

Ví dụ 186A: 6-(benzyloxy)-N-[3-(dimetylamino)propyl]-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ *N,N*-dimetylpropan-1,3-diamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) m/z 520,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 186B: N-[3-(dimetylamino)propyl]-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 186A trên đây bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 4% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,55 – 6,43 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,39 – 3,35 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 8H), 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 430,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 187: 5-[2-(3-xyclohexylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 286)

Ví dụ 187A: 5-[6-(benzyloxy)-2-(3-xyclohexylpropyl)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm natri triaxetoxyborohydrua (77,0 mg, 0,36 mmol, 1,2 đương lượng) trong một phần vào huyền phù chứa 3-xyclohexylpropionaldehyt (100 mg, 0,69 mmol, 2,3 đương lượng), sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,30 mmol, 1 đương lượng), và trietylamin (0,13 mL, 0,93 mmol, 3,1 đương lượng) trong axetonitril (0,86 mL, 0,35 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (0,5 mL), nước (0,5 mL), và dimetyl sulfoxit (1,0 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để

thu được hợp chất nêu ở đề mục (134 mg, 0,25 mmol, hiệu suất 84%). MS ($APCI^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$.

Ví dụ 187B: 5-[2-(3-xyclohexylpropyl)-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Khuấy huyền phù chứa paladi-trên cacbon (10 % khối lượng, 27 mg, 0,025 mmol, 10 mol%), amoni format (79 mg, 1,26 mmol, 5 đương lượng), và sản phẩm của Ví dụ 187A (134 mg, 0,25 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (2,5 mL, 0,1 M) trong 18 giờ ở 23 °C. Lọc hỗn hợp sản phẩm qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (50 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 60 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (75 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 67%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,54 – 4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 – 3,48 (m, 1H), 3,25 – 2,91 (m, 5H), 1,87 – 1,56 (m, 7H), 1,32 – 1,04 (m, 6H), 0,95 – 0,82 (m, 2H); MS ($APCI^+$) *m/z* 467 $[M+H+CH_3CN]^+$.

Ví dụ 188: 5-(7-{[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 287)

Ví dụ 188A: 5-[3-(benzyloxy)-7-{[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]amino}-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm 1,2-dicloetan (0,99 mL) và (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)metanamin (0,037 g, 0,30 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,080 g, 0,20 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,105 g, 0,495 mmol) vào. Mười bốn giờ sau, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL), amoni clorua trong nước bão hòa (3 mL), và nước (3 mL). Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni (0,082 g, 0,16 mmol, hiệu suất

78%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 15,8, 13,8 Hz, 2H), 3,54 (tdd, J = 10,6, 8,6, 5,5, 3,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 16,1, 5,5 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J = 17,5, 5,2, 3,4 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 17,2, 11,5, 5,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 16,0, 10,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (qd, J = 12,0, 5,3 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 515,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 188B: 5-(7-{[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metyl]amino}-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion muối amoni (0,079 g, 0,15 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,066 g, 0,44 mmol) trong diclometan (1,5 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,2 mL, 1,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,046 g, 0,11 mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 6,49 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 15,9, 13,8 Hz, 2H), 3,51 (ddt, J = 14,3, 10,5, 4,4 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 15,9, 10,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (br s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,72 (qd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 424,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 189: 5-{2-[3-(2,2-dimetylxyclopropyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 288)

Ví dụ 189A: tert-butyl 8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Đậy kín huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 44H (150 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), paladi trên cacbon (33 mg, 0,03 mmol, 10 mol%) và amoni format (58 mg, 0,92 mmol, 3,0 đương lượng) trong etanol (1,5 mL, 0,2 M) trong lọ đếm nhấp nháy giải phóng áp suất dung tích 20mL được trang bị nắp vặn có màng ngăn. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 50 °C. Làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 3,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 419 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 189B: 5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion trifloaxetat

Thêm axit trifloaxetic (0,35 mL, 4,58 mmol, 15,0 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 189A (danh định 0,31 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (1,5 mL, 0,2 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với ete (5,0 mL) và axetonitril (2,0 mL). Cô hỗn hợp này. Cô lại phần cặn thu được từ axetonitril 20%-ete (thể tích/thể tích, 5,0 mL). Làm khô phần cặn chứa hợp chất nêu ở đề mục thu được trong chân không trong 18 giờ ở 23 °C (137 mg) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,33 (bs, 2H), 2,92 (t, J=6,21 Hz, 2H).

Ví dụ 189C: 5-{2-[3-(2,2-dimetylxyclopropyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Thêm Dess-Martin periodinan (331,0 mg, 0,78 mmol, 2,6 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(2,2-dimetylxyclopropyl)propanol (100,0 mg, 0,78 mmol, 2,6 đương lượng) trong diclometan (3,90 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm với ete (10 mL). Lọc hỗn hợp đã pha loãng qua nút đất tảo silic (2,0 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng ete (3 × 2 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại thành huyền phù nhớt (~1 mL). Thêm pentan (5 mL) vào hỗn hợp này. Lọc huyền phù thu được qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng pentan (3 × 1 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Thêm phần cặn thu được, 3-(2,2-dimetylxyclopropyl)propanal, vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 189B (danh định 0,31 mmol, 1 đương lượng) và trietylamin (0,13 mL, 0,92 mmol, 3,0 đương lượng) trong

axetonitril (3,0 mL, 0,1 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 phút ở 23 °C. Thêm natri triaxetoxyborohydrua (78 mg, 0,37 mmol, 1,2 đương lượng) trong một phần vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với nước (0,5 mL). Cô hỗn hợp sản phẩm đã pha loãng đến thể tích ~1 mL. Pha loãng hỗn hợp đã cô với dimetyl sulfoxit (2 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (30 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (98 mg, 0,24 mmol, 75% qua ba bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,69 (s, 1H), 9,63 (bs, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,57 – 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,67 (bs, 1H), 3,23 (bs, 2H), 3,00 (bs, 2H), 1,80 (h, J = 7,6 Hz, 1H), 1,40 (dq, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 1,29 (dq, J = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,52 (dtd, J = 8,6, 7,2, 5,2 Hz, 1H), 0,39 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), -0,05 (dd, J = 5,3, 3,9 Hz, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Ví dụ 190: 5-[(3*S*)-5-flo-7-hydroxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 289)

Ví dụ 190A: tert-butyl {(2S)-1-[4-(benzyloxy)-6-bromo-2-flo-3-(2,2,2-trifloaxetamido)phenyl]propan-2-yl}carbamat

Thêm dung dịch chứa *n*-butyllithi trong các hexan (2,44 M, 6,90 mL, 16,83 mmol, 2,2 đương lượng) vào dung dịch chứa diisopropylamin (2,62 mL, 18,36 mmol, 2,4 đương lượng) trong tetrahydrofuran (40 mL) ở -76 °C (nhiệt độ bên trong phản ứng). Ghi nhận hiện tượng tỏa nhiệt nhẹ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút đến khi nhiệt độ bên trong là -76 °C được tái lập. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 12C (3,00 g, 7,65 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15,0 mL) vào qua 45 phút sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng tối đa quan sát được là < -72 °C (nhiệt độ bên trong phản ứng). Sau khi bổ sung hoàn toàn khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở < -72 °C (nhiệt độ bên trong phản ứng). Sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 4-metyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (2,36 g, 9,95 mmol, 1,3 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15,0 mL) vào qua 45 phút sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng tối đa quan

sát được trong suốt quá trình bổ sung là < -72 °C. Sau khi bổ sung hoàn toàn khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở < -72 °C (nhiệt độ bên trong phản ứng). Dung dịch hydro clorua trong nước (1,0 M, 10,0 mL, 1,3 đương lượng) Sau đó thêm ở -76 °C (nhiệt độ bên trong phản ứng). Ngay lập tức chuyển bình phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và làm ấm trong 30 phút đến ~23 °C. Bổ sung thêm dung dịch hydro clorua trong nước (1,0 M, 25,0 mL, 3,27 đương lượng) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 25 phút ở 23 °C. Sau đó phân pha hỗn hợp sản phẩm vào giữa etyl axetat (200 mL) và nước (20 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (100 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch amoni bisulfat bão hòa trong nước (50 mL) và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (20 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn thu được trong hỗn hợp axeton 10%-etyl axetat 20%-ete (thể tích/thể tích/thể tích, 30 mL). Thêm đất tảo silic (5 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (40 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—100% [thể tích/thể tích] etyl axetat—các heptan). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô các phân đoạn đã gộp lại. Hợp chất nêu ở đề mục thu được như vậy được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 449 [M-C(O)OC(CH$_3$)$_3$+H]$^+$.

Ví dụ 190B: metyl {[6-(benzyloxy)-4-bromo-3-{(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-flophenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm metyl bromoaxetat (0,78 mL, 8,42 mmol, 1,1 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 190A (danh định 7,65 mmol, 1 đương lượng), xesi cacbonat (2,12 g, 15,30 mmol, 2,0 đương lượng), và kali iodua (1,27 g, 7,65 mmol, 1,0 đương lượng) trong axeton (40 mL, 0,2 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 23 giờ ở 23 °C. Đậy kín bình phản ứng cùng với bình ngưng tụ hồi lưu và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 60 °C. Sau đó cô hỗn hợp sản phẩm dưới dòng nitơ thành huyền phù nhớt (~10 mL). Phân pha huyền phù vào giữa etyl axetat (75 mL) và dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (30 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (25 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (20 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~ 10 g) vào dịch lọc và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (80 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—100% [thể tích/thể tích] etyl axetat—các heptan)

để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,68 g, 4,31 mmol, hiệu suất 56%). MS ($APCI^+$) *m/z* 621 $[M+H]^+$.

Ví dụ 190C: metyl {[6-(benzyloxy)-3-{(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}-4-ethenyl-2-flophenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Huyền phù chứa xesi cacbonat (2,12 g, 6,50 mmol, 2,0 đương lượng), kali vinyltrifloborat (871 mg, 6,50 mmol, 2,0 đương lượng), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (114 mg, 0,16 mmol, 5,0 mol%), và sản phẩm của Ví dụ 190B (danh định 2,02 g, 3,25 mmol, 1 đương lượng) trong nước 20%-dioxan (thể tích/thể tích, 32,5 mL, 0,1 M) trong bình đáy tròn dung tích 100 mL được trang bị bình ngưng tụ hồi lưu và đậy kín bằng màng ngăn cao su. Khử oxy hỗn hợp phản ứng đã đậy kín bằng cách tạo chân không lặp đi lặp lại (~5 giây) và sau đó điền đầy lại bằng nitơ (× 2). Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 80 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 80 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lọc hỗn hợp sản phẩm đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (3,0 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Phân pha phần cặn thu được vào giữa etyl axetat (50 mL) và nước (10 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~ 5 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (80 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—100% [thể tích/thể tích] etyl axetat—các heptan). Gom các phân đoạn có chứa hợp chất nêu ở đề mục và cô. Hợp chất nêu ở đề mục thu được (1,62 g, hiệu suất <88%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 469 $[M-C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$.

Ví dụ 190D: metyl {[6-(benzyloxy)-3-{(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-flo-4-formylphenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm dung dịch chứa *N*-metylmorpholin *N*-oxit trong nước (50% khối lượng/thể tích, 2,00 mL, 8,55 mmol, 3,0 đương lượng) vào huyền phù chứa kali osmat dihydrat (42 mg, 0,14 mmol, 4,0 mol%) và sản phẩm của Ví dụ 190C (danh định 1,62 g, 2,85 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp 25% nước-tetrahydrofuran (thể tích/thể tích, 28 mL, 0,1 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Thêm natri metaperiodat (1,83 g, 8,55 mmol, 3,0 đương lượng) trong một phần ở 23 °C vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (15 mL), nước (10 mL), và etyl axetat (75 mL). Khuấy hỗn hợp đã pha loãng

trong 20 phút ở 23 °C. Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (25 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (15 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~ 10 g) vào dịch lọc và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (cột 120 g RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—100% [thể tích/thể tích] etyl axetat—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (410 mg, 0,71 mmol, hiệu suất 25%). MS (APCI$^+$) *m/z* 471 [M-C(O)OC(CH$_3$)$_3$+H]$^+$.

Ví dụ 190E: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-6-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm từng giọt trietylsilan (0,38 mL, 2,36 mmol, 3,5 đương lượng) và bo triflorua dietyl eterat (0,26 mL, 2,02 mmol, 3,0 đương lượng) theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 190D (385,0 mg, 0,68 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (7,0 mL) ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá -77 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ bên trong phản ứng < -75 °C. Bổ sung thêm trietylsilan (0,10 mL, 0,63 mmol, 0,92 đương lượng) vào ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá -75 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ bên trong phản ứng < -75 °C. Bổ sung thêm bo triflorua dietyl eterat (0,26 mL, 2,02 mmol, 0,75 đương lượng) vào sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá -75 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ bên trong phản ứng < -75 °C. Bổ sung thêm lần lượt trietylsilan (0,10 mL, 0,63 mmol, 0,92 đương lượng) và bo triflorua dietyl eterat (0,26 mL, 2,02 mmol, 0,75 đương lượng) vào sao cho nhiệt độ bên trong phản ứng không vượt quá -75 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ bên trong phản ứng < -75 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (2 mL), nước (1 mL), và etyl axetat (25 mL) và làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 16 giờ đến 23 °C. Phân pha hỗn hợp đã làm ấm vào giữa nước (2 mL) và etyl axetat (15 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (2 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn thu được trong toluen ~10%-các heptan (thể tích/thể tích, 8 mL) và tinh chế dung dịch này bằng sắc ký cột nhanh (40 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien từ 0—100% [thể tích/thể tích] etyl axetat—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (307 mg, 0,543 mmol, hiệu suất 82%). MS (APCI$^+$) *m/z* 612 [M+CH$_3$N+H]$^+$.

190F: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-6-[(2-metoxy-2-oxoetyl)amino]-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm dung dịch chứa natri metoxit trong metanol (0,5 M, 2,77 mL, 1,38 mmol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 190E (307 mg, 0,55 mmol, 1 đương lượng) trong metanol khan (2,8 mL, 0,2 M) trong lọ phản ứng đã đóng kín trong môi trường khí nitơ ở 23 °C. Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 50 °C. Làm lạnh phản ứng xuống 23 °C. Pha loãng hỗn hợp đã làm lạnh với dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (3 mL). Cô hỗn hợp đã pha loãng dưới dòng nitơ. Phân pha phần cặn thu được vào giữa etyl axetat (25 mL) và nước (5 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (10 mL) và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 459 $[M+H]^+$.

Ví dụ 190G: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-6-[(2-metoxy-2-oxoetyl)({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino]-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm rượu allyl (0,04 mL, 0,61 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (0,05 mL, 0,61 mmol, 1,1 đương lượng) trong diclometan (2,8 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 190F (danh định 0,55 mmol, 1 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,19 mL, 1,11 mmol, 2,0 đương lượng) trong diclometan (2,8 mL, 0,1 M toàn phần) vào trong 3 phút ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với nước (5 mL). Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 30 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 639 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 190H: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-3-metyl-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm dung dịch chứa natri metoxit trong metanol (0,5 M, 3,32 mL, 1,66 mmol, 3,0 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 190G (danh định 0,554 mmol, 1 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (32 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng) trong metanol (3,0 mL, 0,19 M) trong môi trường khí nitơ ở 23 °C. Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 60 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Pha loãng hỗn hợp đã làm lạnh với dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (3,0 mL). Cô hỗn hợp đã pha loãng một phần. Tạo huyền phù phần cặn thu được trong dimetyl sulfoxit (10 mL) và nước (3 mL). Tinh chế hỗn hợp đã pha loãng bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien của 10—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 80 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, 0,13 mmol, 23% qua ba bước). MS (APCI$^+$) *m/z* 523 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 190I: tert-butyl (3S)-5-flo-7-hydroxy-3-metyl-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat, muối amoniac

Đậy kín huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 190H (65 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng), paladi trên cacbon (14 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) và amoni format (20 mg, 0,32 mmol, 2,5 đương lượng) trong etanol (1,3 mL, 0,1 M) trong lọ đếm nhấp nháy giải phóng áp suất dung tích 20mL được trang bị nắp vặn có màng ngăn. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 50 °C. Làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (1,0 cm × 0,5 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 1,0 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Hòa tan phần cặn thu được trong nước 50%-dimetyl sulfoxit (thể tích/thể tích, 6 mL). Tinh chế dung dịch này bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (30 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 5—100% [thể tích/thể tích] metanol—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn] trong 10 thể tích cột, sau đó rửa giải đẳng dòng bằng metanol 100% trong 3 thể tích cột, tốc độ dòng = 35 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,5 mg, 0,050 mmol, hiệu suất 41%). MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 190J: 5-[(3S)-5-flo-7-hydroxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-

thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối hydroclorua

Thêm dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 0,14 mL, 0,56 mmol, 10,8 đương lượng) vào sản phẩm của Ví dụ 190J (22,5 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 23 °C. Cô hỗn hợp sản phẩm dưới dòng nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (muối hydroclorua) với một đương lượng amoni clorua ở dạng tá dược (16,9 mg, 0,046 mmol, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,49 (bs, 1H), 9,78 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 7,27 (vạch ba rõ ràng, 3 × NH, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,30 – 4,17 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 16,8, 4,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 17,1, 10,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 316 [M+H]$^+$. =

Ví dụ 191: 5-(7-{[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 290)

Ví dụ 191A: 5-[3-(benzyloxy)-7-{[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]amino}-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 1,2-dicloetan (0,99 mL) và 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etan-1-amin (0,042 g, 0,30 mmol) vào lọ nhỏ có chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,080 g, 0,20 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường. Sau 30 phút, thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,105 g, 0,495 mmol) vào. Mười bốn giờ sau, pha loãng hỗn hợp phản ứng với axetonitril (3 mL), amoni clorua trong nước bão hòa (3 mL), và nước (3 mL). Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077 g, 0,15 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,70 (br s, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 17,4, 13,4 Hz, 2H), 3,51 (br s, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 3H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 16,3, 9,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (br s, 1H), 1,74 (qd, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 529,0 [M+H]$^+$.

Ví dụ 191B: 5-(7-{[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]amino}-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa 5-[3-(benzyloxy)-7-{[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]amino}-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,072 g, 0,14 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,060 g, 0,41 mmol) trong diclometan (1,4 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,1 mL, 1,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Sau 60 phút, làm lạnh lại hỗn hợp này đến –78 °C, pha loãng với diclometan (3 mL), và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và sau đó đồng bay hơi với etanol (2 × 5 mL). Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,049 g, 0,11 mmol, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,29 (br s, 1H), 8,65 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,95 (dd, J = 15,9, 13,4 Hz, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 3H), 2,82 (dt, J = 17,3, 4,8 Hz, 1H), 2,74 (td, J = 11,7, 11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 16,1, 9,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 – 2,15 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 439,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 192: 5-[(2*R*)-4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 291)

Sản phẩm của Ví dụ 169 được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện SFC điều chế trên hệ Waters SFC 80Q chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (axit trifloaxetic 0,1%:trietylamin) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 120 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:diclometan 1:4 ở nồng độ 4 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL. Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 30 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic

đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, 0,036 mmol, hiệu suất 38,4%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,57 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,02 – 2,92 (m, 4H), 2,89 – 2,84 (m, 2H), 2,76 –2,79 (m, 1H), 2,68 – 2,61 (m, 2H), 1,62 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,49 – 1,43 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

Ví dụ 193: 5-[(2*S*)-4-flo-6-hydroxy-2-{[(3-metylbutyl)amino]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 292)

Sản phẩm của Ví dụ 169 được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện SFC điều chế trên hệ Waters SFC 80Q chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (axit trifloaxetic 0,1%:trietylamin) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 120 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:diclometan 1:4 ở nồng độ 4 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL. Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 30 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (9,5 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 26%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,04 – 2,96 (m, 4H), 2,93 – 2,87 (m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 1,62 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,51 – 1,44 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

Ví dụ 194: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metoxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 293)

Ví dụ 194A: 5-(8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion hydroclorua (Quy trình điều chế thay thế của Ví dụ 44I)

Thêm dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 1,25 mL, 4,98 mmol, 4,8 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 189A (danh định 1,04 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (4,15 mL, 0,25 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp này với ete (3,0 mL) và cô hỗn hợp đã pha loãng. Làm khô phần

cặn thu được trong 18 giờ trong lò chân không ở 50 °C. Bổ sung thêm dung dịch hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 3,0 mL, 12,00 mmol, 11,5 đương lượng) vào phần cặn thu được ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với ete (3,0 mL) và cô hỗn hợp đã pha loãng. Làm khô phần cặn thu được trong 6 giờ trong lò chân không ở 50 °C để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,28 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,34 – 3,28 (m, 2), 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 316 [M+H]$^+$.

Ví dụ 194B: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(4-metoxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 4-metoxybutanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-5% A, 9,1-10,0 phút 5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,8 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,25 – 3,19 (m, 5H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,50 – 2,45 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 4H); MS (APCI$^+$) *m/z* 388 [M+H]$^+$.

Ví dụ 195: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{3-[3-(triflometyl)phenyl]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 294)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 3-(3-(Triflometyl)phenyl)propanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn

hợp phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-5% A, 9,1-10,0 phút 5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,3 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 – 7,47 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,77 – 2,68 (m, 4H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,84 (p, J = 7,2 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 488 $[M+H]^+$.

Ví dụ 196: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{2-metyl-3-[4-(propan-2-yl)phenyl]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 295)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 3-(4-Isopropylphenyl)-2-metylpropanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, 0,0042 mmol, hiệu suất 7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,84 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,74 – 2,68 (m, 2H), 2,62 – 2,57 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,80 (d, J = 6,5 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) m/z 476 $[M+H]^+$.

Ví dụ 197: 5-{2-[4-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)butyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 296)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 4-(5,5-Dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)butanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14

mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-5% A, 9,1-10,0 phút 5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,4 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,54 – 3,47 (m, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 4H), 2,94 – 2,63 (m, 4H), 1,66 – 1,51 (m, 4H), 1,44 – 1,32 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,67 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 472 $[M+H]^+$.

Ví dụ 198: 5-{8-flo-6-hydroxy-2-[2-(2,6,6-trimetylxyclohex-1-en-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 297)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 2-(2,6,6-Trimetylxyclohex-1-en-1-yl)axetaldehyt (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,2 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,45 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,52 – 3,48 (m, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 2H), 2,84 – 2,61 (m, 4H), 2,29 – 2,20 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,43 – 1,35 (m, 2H), 0,99 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 452 $[M+H]^+$.

Ví dụ 199: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 298)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm pentanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15

mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 5% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-5% A, 9,1-10,0 phút 5% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,36 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,96 – 3,54 (m, 4H), 3,17 – 2,62 (m, 6H), 1,71 – 1,53 (m, 2H), 1,38 – 1,23 (m, 4H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$.

Ví dụ 200: 5-{8-flo-2-[3-(4-flophenyl)propyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 299)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 3-(4-Flophenyl)propanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,9 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 4H), 2,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,79 (p, J = 7,4 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 438 [M+H]$^+$.

Ví dụ 201: *tert*-butyl [(1*r*,4*r*)-4-{2-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etyl}xyclohexyl]carbamat (Hợp chất 300)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm *tert*-Butyl [(1*r*,4*r*)-4-(2-oxoetyl)xyclohexyl]carbamat (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,5 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,83 – 3,47 (m, 2H), 3,22 – 3,05 (m, 2H), 2,79 (s, 4H), 1,80 – 1,66 (m, 5H), 1,46 (s, 2H), 1,39 – 1,34 (m, 10H), 1,18 – 1,05 (m, 2H), 0,95 (td, J = 14,1, 13,4, 7,3 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 527 $[M+H]^+$.

Ví dụ 202: 5-{2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)propyl]-8-flo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 301)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)propanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 4H), 2,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 476 $[M+H]^+$.

Ví dụ 203: 5-[8-flo-6-hydroxy-2-(3,5,5-trimetylhexyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 302)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 3,5,5-Trimetylhexanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,8 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,85 – 3,42 (m, 2H), 3,05 – 2,54 (m, 6H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,34 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 13,9, 3,1 Hz, 1H), 1,05 (dd, J = 14,0, 5,6 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 428 $[M+H]^+$.

Ví dụ 204: 5-{8-flo-2-[3-(2-flophenyl)propyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 303)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 194A (20 mg, 0,056 mmol, 1,0 đương lượng) trong đệm natri axetat/axit axetic (pH 4-5, 1,0 mL). Thêm 3-(2-Flophenyl)propanal (0,6 M trong metanol, 246 µL, 0,15 mmol, 2,5 đương lượng) vào ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhựa natri xyanoborohydrua (Biotage® MP-Xyanoborohydrua, 2,28 mmol/g, 63 mg, 0,14 mmol, 2,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô, và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế trên cột Waters XBridge™ C8 5 µm (75 mm × 30 mm). Gradien của metanol (A) và đệm amoni bicacbonat 25 mM (pH 10) trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng bằng 40 mL/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10,0 phút 15% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1 mg, 0,0002 mmol, hiệu suất 1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,75

– 2,62 (m, 4H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 1,79 (p, J = 7,3 Hz, 2H); MS (APCI$^+$) m/z 438 $[M+H]^+$.

Ví dụ 205: 3-hydroxybutyl 4,4,8-triflo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat (Hợp chất 304)

Ví dụ 205A: 4-nitrophenyl 6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm trietylamin (0,035 mL, 0,253 mmol) tiếp theo là 4-nitrophenyl carbonochloridat (63,7 mg, 0,316 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127P (100 mg, 0,211 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 20 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp này với nước (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (etyl axetat: metanol = 5:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 0,135 mmol, hiệu suất 57,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,90 – 4,08 (m, 2H), 4,09 – 4,28 (m, 1H), 4,30 – 4,51 (m, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,27 – 7,40 (m, 3H), 7,43 – 7,61 (m, 4H), 8,29 (d, J = 9,01 Hz, 2H).

Ví dụ 205B: 3-hydroxybutyl 6-(benzyloxy)-4,4,8-triflo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm butan-1,3-diol (32,9 mg, 0,365 mmol) tiếp theo là kali *tert*-butoxit (40,9 mg, 0,365 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 205A (80 mg, 0,122 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 20 °C. Pha loãng hỗn hợp này với nước (10 mL), chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 54,5%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI$^-$) m/z 542 $[M-H]^-$.

Ví dụ 205C: 3-hydroxybutyl 4,4,8-triflo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm ướt $Pd(OH)_2$/C (9,30 mg, 50%) và sản phẩm của Ví dụ 205B (40 mg, 0,066 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) trong khí H_2 (15 psi) ở 20 °C trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® C18 Gemini-NX 3 µm 150×30 mm rửa giải bằng gradien của

axetonitril (A) và 10 mM NH_4HCO_3 trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 60 mL/phút (0–8 phút gradien tuyến tính 1-25% A, 8-10 phút 100% A) thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 38,3%) sau khi đông khô. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (d, J = 6,11 Hz, 3H), 1,48–1,77 (m, 2H), 3,64–3,79 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,03–4,10 (m, 2H), 4,10–4,19 (m, 2H), 4,55 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 452 $[M-H]^-$.

Ví dụ 206: 5-(2-{[(2-xyclobutyletyl)amino]metyl}-4-flo-6-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 305)

Thêm trietylamin (0,068 mL, 0,489 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 168L (150 mg, 0,349 mmol) trong diclometan (1,75 mL) và etanol (1,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Sau đó thêm 2-xyclobutylaxetaldehyt (44,6 mg, 0,454 mmol) trong diclometan (0,5 mL) vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, thêm natri tetrahydroborat (33,0 mg, 0,873 mmol) vào và khuấy tiếp hỗn hợp thu được trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với metanol và cô với đất tảo silic để nạp khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (120 g cột Agela Technologies Claricep™ Flash C18 100 Å 40-60 µm, tốc độ dòng 50 mL/phút, CH_3OH 10 đến 100% trong nước [được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 cùng với CO_2 (s)]) thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,2 mg, 0,031 mmol, hiệu suất 8,79%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,26 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,95 – 3,92 (m, 2H), 3,16 – 3,11 (m, 1H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,38 (m, 2H), 2,66 – 2,34 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,09 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,62 – 1,55 (m, 2H), 1,55 – 1,47 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 207: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 306)

Ví dụ 207A: etyl 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)axetat

Thêm K_2CO_3 (8,91 g, 64,4 mmol) tiếp theo là hydroxylamin hydroclorua (3,36 g, 48,3 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127A (6 g, 32,2 mmol) trong etanol (60 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với nước (150 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước

muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,4 g, 24,0 mmol, hiệu suất 74,5%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI^+) *m/z* 184 $[M+H]^+$.

Ví dụ 207B: 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etanol

Thêm $LiAlH_4$ (1,865 g, 49,1 mmol) trong các phần nhỏ ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 207A (4,5 g, 24,56 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 2 giờ trước khi dập tắt phản ứng bằng ở 20 °C bằng cách bổ sung lần lượt nước (0,1 mL), dung dịch NaOH trong nước (0,1 mL, 15% trong nước) và nước (0,3 mL) vào. Hỗn hợp này sau đó lọc, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 g, 14,2 mmol, hiệu suất 51,9%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI^+) *m/z* 142 $[M+H]^+$.

Ví dụ 207C: 2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)axetaldehyt

Thêm Dess-Martin periodinan (1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3-(1*H*)-on) (2839 mg, 6,69 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 207B (700 mg, 4,46 mmol) trong diclometan (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (460 mg, 3,30 mmol, hiệu suất 66,7%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,11–2,24 (m, 3H), 2,30–2,43 (m, 3H), 3,43 (d, J = 1,47 Hz, 2H), 9,67 (t, J = 1,71 Hz, 1H).

Ví dụ 207D: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 127Q from 207C ở hiệu suất 43,1%. MS (ESI^-) *m/z* 549 $[M-H]^-$.

Ví dụ 207E: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 127R từ 207D ở hiệu suất 48,3%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,56 (br d, J = 7,50 Hz, 3H), 2,67 (br s, 2H), 3,17 (br t, J = 11,44 Hz, 2H), 3,65 (br s, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 10,07 (br s, 1H); MS (ESI^-) *m/z* 459 $[M-H]^-$.

Ví dụ 208: 5-[(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-{[(3*R*)-3-hydroxybutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 307)

Ví dụ 208A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-{[(3R)-3-hydroxybutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm (2*R*)-4-aminobutan-2-ol hydroclorua (0,250 g, 1,99 mmol) và trietylamin (0,555 mL, 3,98 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,537 g, 1,327 mmol) trong etanol (11 mL). Sau 30 phút thêm natri xyanoborohydrua (0,100 g, 1,592 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,151 mL, 7,96 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó pha loãng với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (5 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4591 g, 0,961 mmol, hiệu suất 72,4%). MS (APCI$^+$) *m/z* 478 $[M+H]^+$.

Ví dụ 208B: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-{[(3R)-3-hydroxybutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (13,9 mL, 1 M trong diclometan, 13,9 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 208A (0,4591 g, 0,961 mmol) và pentametylbenzen (0,275 g, 1,857 mmol) trong diclometan (9 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (4,6 mL), tiếp theo là etanol (4,6 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 9 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL), diclometan (2 × 5 mL) và axetonitril (2 × 4,6 mL) để tạo ra chất rắn dính. Hòa tan sản phẩm thô trong metanol (15 mL) và thêm Celite® (5 g) vào và cô hỗn hợp thu được dưới áp suất giảm để tạo ra bột, mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 100g và tinh chế bằng gradien của metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni cacbonat 0,025 M trong nước, được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô), kiểm soát ở 206 nm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2464 g, 0,636 mmol, hiệu suất 66,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 6,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,74 (dddd, J = 8,3, 6,4, 4,0, 2,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,11 (ddd, J = 21,0, 17,4, 5,3 Hz, 3H),

2,77 (tp, J = 17,2, 5,2 Hz, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,80 – 1,54 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,1 Hz, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 388 $[M+H]^+$.

Ví dụ 208C: 5-[(7R)-1-flo-3-hydroxy-7-{[(3R)-3-hydroxybutyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sản phẩm của Ví dụ 208B (0,2464 g, 0,636 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit(70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (0,0569 g, 0,147 mmol, thu hồi 46,2%). Dữ liệu ^1H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 208B. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tạm thời tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký cho sản phẩm của Ví dụ 19.

Ví dụ 209: 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 308)

Ví dụ 209A: 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-7-[(4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 4-amino-2,2-dimetylbutan-1-ol hydroclorua (0,250 g, 1,627 mmol) và trietylamin (0,454 mL, 3,25 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 67F (0,439 g, 1,085 mmol) trong etanol (8,8 mL). Sau 30 phút thêm natri xyanoborohydrua (0,082 g, 1,302 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 16 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách thêm amoni hydroxit (0,123 mL, 6,51 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó pha loãng với axetonitril (10 mL) và nước (2 mL). Thêm Celite® (4 g) vào và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra bột. Nạp khô hỗn hợp tạo thành lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 275 g và rửa giải bằng gradien của

metanol 10-100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước được axit hóa đến độ pH 7 bằng cách bổ sung đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4332 g, 0,857 mmol, hiệu suất 79%). MS ($APCI^+$) *m/z* 506 $[M+H]^+$.

Ví dụ 209B: 5-{1-flo-3-hydroxy-7-[(4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối hydroclorua

Thêm dung dịch chứa bo triclorua (12,4 mL, 1 M trong diclometan, 12,4 mmol) từ từ dọc theo thành bình vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 209A (0,4332 g, 0,857 mmol) và pentametylbenzen (0,246 g, 1,658 mmol) trong diclometan (8,6 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong là 0 °C, sau đó làm lạnh đến -78 °C và dập tắt phản ứng bằng etyl axetat (4,3 mL), tiếp theo là etanol (4,3 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền nhỏ chất rắn thô này với các heptan (3 × 9 mL), etyl axetat/các heptan có tỷ lệ 1:1 (2 × 5 mL), diclometan (2 × 5 mL) và axetonitril (2 × 2,5 mL) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối hydroclorua (0,2511 g, 0,556 mmol, hiệu suất 67,0%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,05 (s, 1H), 8,84 (dt, J = 23,9, 5,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 – 3,08 (m, 3H), 3,01 (dq, J = 11,9, 6,3 Hz, 2H), 2,82 (dt, J = 17,3, 4,5 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J = 17,3, 11,5, 5,5 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 16,1, 10,1 Hz, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 1,72 (qd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,62 – 1,55 (m, 2H), 0,85 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 416 $[M+H]^+$.

Ví dụ 209C: 5-{(7R)-1-flo-3-hydroxy-7-[(4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Sản phẩm của Ví dụ 209B (0,2511 g, 0,556 mmol) được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế. Thực hiện kỹ thuật SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO_2, bơm điều chỉnh, bộ điều áp ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV, và bộ gom phân đoạn 6 vị trí. Pha động gồm có CO_2 siêu tới hạn được cung cấp bởi bình dewar chịu áp đến 350 psi chứa CO_2 khô hoàn toàn không được chứng nhận với bơm điều chỉnh bơm metanol (trietylamin 0,1%) ở tốc độ dòng bằng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được cài đặt để duy trì 100 bar. Hòa tan mẫu trong metanol:dimetyl sulfoxit (70:30) ở nồng độ 5 mg/mL. Nạp mẫu vào dòng điều chỉnh với các lượng bơm 2 mL (10 mg). Giữ pha động đẳng dòng ở đồng dung môi 40%:CO_2. Việc thu các phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp cột

CHIRALPAK® IC với các kích thước đường kính trong 21 mm × chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm. Pic đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn cho hợp chất nêu ở đề mục (0,0624 g, 0,150 mmol, thu hồi 54,1%). Dữ liệu ^{1}H NMR và MS là giống với các dữ liệu từ Ví dụ 209B. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ định tạm thời tương tự với thứ tự rửa giải sắc ký cho sản phẩm của Ví dụ 19.

Ví dụ 210: 5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 309)

Ví dụ 210A: 3-(benzyloxy)-1,6-dibromonaphtalen-2-amin

Thêm từng giọt Br_2 (1,58 mL, 30,6 mmol) trong $CHCl_3$ (20 mL) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)naphtalen-2-amin (Công bố patent quốc tế số WO2008148744; 4,34 g, 13,9 mmol) trong $CHCl_3$ (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 12 giờ. Đổ hỗn hợp này vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và tách các lớp. Chiết pha nước bằng etyl axetat (3 × 100 mL) và kết hợp tất cả các lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,10 g, 11,9 mmol, hiệu suất 86%, độ tinh khiết 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,30 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,40 – 7,47 (m, 5H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ví dụ 210B: 3-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-amin

Thêm thiếc (5,60 g, 47,2 mmol) trong một phần tiếp theo là HCl đậm đặc (160 mL) vào dung dịch chứa Ví dụ 210A (16,0 g, 39,3 mmol) trong etanol (640 mL) ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp này ở 90 °C trong một giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 300 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 g, 21,3 mmol, hiệu suất 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,24 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,22 – 7,29 (m, 2H), 7,31 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,47 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ví dụ 210C: 3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-amin

Thêm *N*-flo-*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (10,6 g, 33,6 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 210B (15 g, 32,0 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 12 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung natri thiosulfat trong nước (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Rửa các phân đoạn hữu

cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:1 đến 50:1 thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,3 g, 19 mmol, hiệu suất 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,21 – 5,33 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,3 2– 7,38 (m, 1H), 7,40 – 7,46 (m, 3H), 7,55 – 7,60 (m, 2H), 7,63 – 7,68 (m, 1H), 7,93 (t, J = 1,7 Hz, 1H).

Ví dụ 210D: metyl {[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]amino}axetat

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (13 mL, 76 mmol) và metyl 2-bromoaxetat (17,4 g, 114 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 210C (7,3 g, 19,0 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (30 mL) ở nhiệt độ môi trường, và tăng nhiệt độ hỗn hợp này đến 65 °C và khuấy trong 12 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với ete dầu mỏ:etyl axetat = 5:1 (30 mL) sau đó lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,6 g, 10,7 mmol, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,62 (s, 3H), 4,21 (dd, J = 6,7, 3,9 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,59 (td, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33 – 7,38 (m, 1H), 7,39 – 7,45 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H).

Ví dụ 210E: metyl {[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl][(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl]amino}axetat

Thêm từng giọt dung dịch chứa 2-metylpropan-2-ol (1,9 mL, 20 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,00 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa sulfuaisocyanatidic clorua (2,87 g, 20,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch chứa Ví dụ 210D (5,3 g, 10 mmol) và trietylamin (5,65 mL, 40,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (7 mL) ở 0 °C vào hỗn hợp này. Để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 g, 9,7 mmol, hiệu suất 96%). Hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 4,45 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,17 – 5,35 (m, 2H), 7,31 – 7,37 (m, 2H), 7,38 – 7,44 (m, 2H), 7,52 – 7,62 (m, 3H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

Ví dụ 210F: metyl {[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl](sulfamoyl)amino}axetat

Thêm axit trifloaxetic (20 mL, 260 mmol) từng giọt ở 0 °C vào dung dịch chứa Ví dụ 210E (7 g, 11 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Điều chỉnh độ pH đến xấp xỉ 8 bằng cách thêm

từ từ dung dịch natri bicacbonat trong nước. Chiết pha nước bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,6 g, 8,4 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,51 – 3,60 (m, 3H), 4,25 – 4,37 (m, 1H), 4,42 – 4,54 (m, 1H), 5,18 – 5,36 (m, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,31 – 7,47 (m, 4H), 7,55 – 7,62 (m, 3H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

Ví dụ 210G: 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 4 g rây phân tử 4Å đã hoạt hóa và natri metanolat trong metanol (3,62 g, 12,63 mmol) vào dung dịch chứa Ví dụ 210F (4,6 g, 8,42 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 60 mL HCl 1 N và chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,7 g, 6,9 mmol, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,38 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,31 – 7,41 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

Ví dụ 210H: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,150 g, 0,322 mmol), metansulfonato(2-(di-*tert*-butylphosphino)-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)(2′-amino-1,1′-biphenyl-2-yl)paladi(II) (0,005 g, 0,006 mmol), và xesi cacbonat (0,315 g, 0,967 mmol) vào lọ nhỏ. Đậy kín lọ này, rút chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu kỳ rút chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Thêm *N,N*-dimetylformamit đã khử khí (1,1 mL) vào, tiếp theo là dung dịch chứa 3-metylbutan-1,3-diol (0,168 g, 1,61 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit đã khử khí (0,54 mL). Gia nhiệt lọ này đến 80 °C. Sau 2 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường, ngay lúc đó thêm 3-hydroxy-3-metylbutyl 4-metylbenzensulfonat (0,050 g, 0,19 mmol) vào để biến đổi sản phẩm phụ 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-6-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion thành sản phẩm mong muốn. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 60 giờ, và sau đó phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (40 mL) và etyl axetat (30 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 30 mL).

Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,086 g, 0,18 mmol, hiệu suất 54%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 488,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 210I: 5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp sản phẩm của Ví dụ 210H (0,079 g, 0,16 mmol), amoni format (0,061 g, 0,97 mmol), và etanol (0,80 mL) vào lọ. Sục lọ này bằng nitơ, sau đó thêm paladi 10% trên cacbon (0,017 g, 0,016 mmol) vào. Đóng nắp lọ này, sục bằng nitơ, và gia nhiệt đến 60 °C. Sau 2 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,032 g, 0,081 mmol, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,53 (br s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 381,0 $[M-H_2O+H]^+$.

Ví dụ 210J: 5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,039 g, 0,0555 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 210I (0,0393 g, 0,099 mmol) trong trifloetanol (4 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (5 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2 mg,

5,2 μmol, hiệu suất 5,3%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,94 (br s, 1H), 7,07 (br s, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 16,8, 4,5 Hz, 1H), 2,68 – 2,51 (m, 3H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,72 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,08 (s, 6H); MS (ESI$^-$) *m/z* 401 [M-H]$^-$.

Ví dụ 211: 5-[6-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 310)

Ví dụ 211A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-6-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,250 g, 0,537 mmol), metansulfonato(2-(di-*tert*-butylphosphino)-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)(2′-amino-1,1′-biphenyl-2-yl)paladi(II) (0,005 g, 0,005 mmol), 2-(di-*tert*-butylphosphino)-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (0,003 g, 0,005 mmol), và xesi cacbonat (0,525 g, 1,61 mmol) vào lọ nhỏ. Đậy kín lọ này, rút chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu kỳ rút chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Tiếp theo, thêm hỗn hợp đã khử khí chứa nước (0,058 mL, 3,2 mmol) và *N,N*-dimetylaxetamit (2,7 mL) vào. Gia nhiệt lọ này đến 80 °C. Sau 4 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường, và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (50 mL) và etyl axetat (30 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 30 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua trong nước bão hòa (4 × 30 mL). Kết hợp các nước rửa amoni clorua và chiết lại bằng etyl axetat (30 mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit hydrochloric 1 M (4:1 thể tích/thể tích) (30 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,159 g, 0,395 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (br s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,48 (s, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 403,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 211B: 5-[3-(benzyloxy)-6-(xyclopropylmetoxy)-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 211A (0,100 g, 0,249 mmol), (bromometyl)xyclopropan (0,067 g, 0,50 mmol), xesi cacbonat (0,243 g, 0,746 mmol), và *N,N*-dimetylformamit (0,99 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường. Sau 14 giờ, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (25 mL) và etyl axetat (15 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua trong nước bão hòa (3 × 15 mL). Kết hợp các nước rửa amoni clorua và chiết lại bằng etyl axetat (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit hydrochloric 1 M (4:1 thể tích/thể tích) (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,084 g, 0,18 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,32 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 1H), 0,65 – 0,55 (m, 2H), 0,41 – 0,31 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 456,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 211C: 5-[6-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp sản phẩm của Ví dụ 211B (0,074 g, 0,16 mmol), amoni format (0,061 g, 0,97 mmol), và etanol (0,81 mL) vào lọ. Sục lọ này bằng nitơ, sau đó thêm paladi 10% trên cacbon (0,017 g, 0,016 mmol) vào. Đóng nắp lọ này, sục bằng nitơ, và gia nhiệt đến 50 °C. Sau 1,5 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050 g, 0,14 mmol, hiệu suất 84%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,57 (br s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 0,62 – 0,57 (m, 2H), 0,39 – 0,33 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 367,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 211D: 5-[6-(xyclopropylmetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,044 g, 0,0627 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 211C (0,0443 g, 0,121 mmol) trong

trifloetanol (4,8 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (4 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5 mg, 0,012 mmol, hiệu suất 7,3%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,96 (br s, 1H), 7,08 (br s, 4H), 6,41 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (dddd, J = 9,2, 7,1, 4,4, 2,5 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 16,6, 4,6 Hz, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 2H), 2,53 – 2,48 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,71 (dtd, J = 13,5, 7,9, 5,8 Hz, 1H), 0,98 (ttt, J = 8,0, 6,8, 4,9 Hz, 1H), 0,48 – 0,40 (m, 2H), 0,18 – 0,12 (m, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$.

Ví dụ 212: 5-{6-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 311)

Ví dụ 212A: 5-{3-(benzyloxy)-6-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flonaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,150 g, 0,322 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,015 g, 0,016 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (0,009 g, 0,016 mmol), 4,4-diflobutan-1-amin hydroclorua (0,094 g, 0,65 mmol), và xesi cacbonat (0,420 g, 1,29 mmol) vào lọ nhỏ. Đậy kín lọ này, rút chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu kỳ rút chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Thêm *N,N*-dimetylformamit đã khử khí (1,6 mL) vào và gia nhiệt lọ này đến 80 °C. Sau 22 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (40 mL) và etyl axetat (30 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 30 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,088 g, 0,18 mmol, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 –

7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,14 (tt, J = 56,8, 4,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,72 (dq, J = 10,6, 7,2 Hz, 2H); MS ($APCI^+$) m/z 494,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 212B: 5-{6-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 212A (0,085 g, 0,17 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,076 g, 0,51 mmol) trong diclometan (1,7 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,4 mL, 1,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Một giờ sau, làm lạnh lại bình này đến –78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (3 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Để hỗn hợp này ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút trước khi được cô dưới áp suất giảm. Đồng bay hơi phần cặn với etanol (2 × 5 mL) và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050 g, 0,12 mmol, hiệu suất 72%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,23 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,13 (tt, J = 56,9, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 2H); MS ($APCI^+$) m/z 404,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 212C: 5-{6-[(4,4-diflobutyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,0416 g, 0,0592 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 212B (0,0416 g, 0,103 mmol) trong trifloetanol (4 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (5 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề

mục (7,5 mg, 0,018 mol, hiệu suất 18%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (br s, 1H), 8,42 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,15 (tt, J = 56,6, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 3H), 2,79 (dt, J = 16,9, 4,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,4, 9,8 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 16,7, 10,7, 6,0 Hz, 1H), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,64 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 408 [M+H]$^+$.

Ví dụ 213: 5-[6-(4,4-diflobutoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 312)

Ví dụ 213A: 5-[3-(benzyloxy)-6-(4,4-diflobutoxy)-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 211A (0,100 g, 0,249 mmol), 4-bromo-1,1-diflobutan (0,086 g, 0,50 mmol), xesi cacbonat (0,243 g, 0,746 mmol), và *N,N*-dimetylformamit (0,99 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường. Sau 14 giờ, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (25 mL) và etyl axetat (15 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua trong nước bão hòa (3 × 15 mL). Kết hợp các nước rửa amoni clorua và chiết lại bằng etyl axetat (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit hydrochloric 1 M (4:1 thể tích/thể tích) (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077 g, 0,16 mmol, hiệu suất 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,31 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,19 (tt, J = 56,7, 4,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 495,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 213B: 5-[6-(4,4-diflobutoxy)-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp sản phẩm của Ví dụ 213A (0,056 g, 0,11 mmol), amoni format (0,043 g, 0,68 mmol), và etanol (0,57 mL) vào lọ. Sục lọ này bằng nitơ, sau đó thêm paladi 10% trên cacbon (0,012 g, 0,011 mmol) vào. Đóng nắp lọ này, sục bằng nitơ, và gia nhiệt đến 50 °C. Sau 1,5 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng

cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,039 g, 0,095 mmol, hiệu suất 84%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,57 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,18 (tt, J = 56,8, 4,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 405,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 213C: 5-[6-(4,4-diflobutoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,074 g, 0,105 mmol, 50 % khối lượng trong nước) ở dạng chất rắn vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 213B (0,0742 g, 0,150 mmol) trong trifloetanol (6 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (5 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,0 mg, 0,350 mol, hiệu suất 23,5%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,96 (br s, 1H), 7,07 (br s, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,07 (tt, J = 57,0, 4,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 16,6, 4,5 Hz, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 2H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 3H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,60 (p, J = 6,6 Hz, 2H); MS (ESI$^-$) *m/z* 424 $[M-H]^-$.

Ví dụ 214: 5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 313)

Ví dụ 214A: 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-6-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,150 g, 0,322 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,015 g, 0,016 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl

(0,009 g, 0,02 mmol), và xesi cacbonat (0,315 g, 0,967 mmol) vào lọ nhỏ. Thêm dung dịch chứa 3-metylbutan-1-amin (0,056 g, 0,65 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit đã khử khí (1,6 mL) vào và gia nhiệt lọ này đến 80 °C. Sau 2 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (40 mL) và etyl axetat (30 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 30 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối tương ứng của axit trifloaxetic (0,137 g, 0,234 mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,11 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,72 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 214B: 5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 214A (0,129 g, 0,220 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,098 g, 0,66 mmol) trong diclometan (2,2 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,8 mL, 1,8 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Một giờ sau, làm lạnh lại bình này đến –78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (3 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Để hỗn hợp này ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút trước khi được cô dưới áp suất giảm. Đồng bay hơi phần cặn với etanol (2 × 5 mL) và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,080 g, 0,21 mmol, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,19 (br s, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73 (dp, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 382,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 214C: 5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-

yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,0674 g, 0,0960 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 214B (0,0674 g, 0,177 mmol) trong trifloetanol (7 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (5 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,3 mg, 0,0400 mol, hiệu suất 22,5%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (br s, 1H), 8,41 (br s, 2H), 6,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 16,3, 4,5 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,80 (dt, J = 16,7, 4,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,3, 9,9 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 16,8, 10,9, 5,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,50 (ddt, J = 10,1, 8,1, 4,0 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

Ví dụ 215: 5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 314)

Ví dụ 215A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-6-(3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm sản phẩm của Ví dụ 211A (0,100 g, 0,249 mmol), 1-bromo-3-metylbutan (0,075 g, 0,50 mmol), xesi cacbonat (0,243 g, 0,746 mmol), và *N,N*-dimetylformamit (0,99 mL) vào lọ nhỏ. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường. Sau 14 giờ, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (25 mL) và etyl axetat (15 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua trong nước bão hòa (3 × 15 mL). Kết hợp các nước rửa amoni clorua và chiết lại bằng etyl axetat (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit hydrochloric 1 M (4:1 thể tích/thể tích) (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,092 g, 0,20 mmol, hiệu suất 79%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,82 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,68 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 473,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 215B: 5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-metylbutoxy)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp sản phẩm của Ví dụ 215A (0,090 g, 0,19 mmol), amoni format (0,072 g, 1,1 mmol), và etanol (0,96 mL) vào lọ. Sục lọ này bằng nitơ, sau đó thêm paladi 10% trên cacbon (0,020 g, 0,019 mmol) vào. Đóng nắp lọ này, sục bằng nitơ, và gia nhiệt đến 50 °C. Sau 1,5 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,054 g, 0,14 mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,52 (br s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,81 (dp, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,67 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 383,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 215C: 5-[1-flo-3-hydroxy-6-(3-metylbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,0912 g, 0,130 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 215B (0,0912 g, 0,238 mmol) trong trifloetanol (9,5 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (4 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,7 mg, 0,0410 mmol, hiệu suất 17,4%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,55 (br s, 1H), 6,44 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,45 (dt, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 16,9, 4,5 Hz, 1H), 2,68 – 2,49 (m, 3H), 1,89

(dtd, J = 13,5, 7,6, 6,9, 3,8 Hz, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,63 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,86 (dd, J = 6,6, 2,1 Hz, 6H); MS (ESI^-) m/z 385 $[M-H]^-$.

Ví dụ 216: 5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 315)

Ví dụ 216A: 5-{3-(benzyloxy)-1-flo-6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối của axit trifloaxetic

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,150 g, 0,322 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,015 g, 0,016 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (0,009 g, 0,02 mmol), và xesi cacbonat (0,315 g, 0,967 mmol) vào lọ nhỏ. Đậy kín lọ này, rút chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu kỳ rút chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Thêm dung dịch chứa 4-amino-2-metylbutan-2-ol (0,067 g, 0,65 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit đã khử khí (1,6 mL) vào và gia nhiệt lọ này đến 80 °C. Sau 2 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (40 mL) và etyl axetat (30 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 30 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,098 g, 0,20 mmol, hiệu suất 62%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 2H), 1,73 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 487,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 216B: 5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]naphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Nạp sản phẩm của Ví dụ 216A (0,092 g, 0,19 mmol), amoni format (0,072 g, 1,1 mmol), và etanol (0,95 mL) vào lọ. Sục lọ này bằng nitơ, sau đó thêm paladi 10% trên cacbon (0,020 g, 0,019 mmol) vào. Đóng nắp lọ này, sục bằng nitơ, và gia nhiệt đến 50 °C. Sau 2 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử

dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối tương ứng của axit trifloaxetic (0,072 g, 0,14 mmol, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,27 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,17 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 398,3 [M+H]$^+$.

Ví dụ 216C: 5-{1-flo-3-hydroxy-6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,0624 g, 0,0889 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 216B (0,0624 g, 0,122 mmol) trong trifloetanol (4,9 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (5 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,2 mg, 0,0480 mol, hiệu suất 39,2%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17 (br s, 1H), 8,31 (br s, 2H), 6,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,58 (br s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 3H), 2,84 – 2,68 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 16,8, 10,8, 5,9 Hz, 1H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 3H), 1,16 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 402 [M+H]$^+$.

Ví dụ 217: *tert*-butyl (2-{[5-flo-7-hydroxy-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat (Hợp chất 316)

Ví dụ 217A: tert-butyl (2-{[7-(benzyloxy)-5-flo-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat

Thêm sản phẩm của Ví dụ 211A (0,100 g, 0,249 mmol), *tert*-butyl (2-cloetyl)carbamat (0,223 g, 1,24 mmol), tetrabutylamoni bromua (0,040 g, 0,12 mmol), trikali phosphat (0,264 g, 1,24 mmol), và *N,N*-dimetylaxetamit (0,99 mL) vào lọ nhỏ. Gia nhiệt lọ này đến 50 °C. Sau 5 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 0,5 M (40 mL) và etyl axetat (20 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng amoni clorua trong

nước bão hòa (3 × 15 mL). Kết hợp các nước rửa amoni clorua và chiết lại bằng etyl axetat (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit hydrochloric 1 M (4:1 thể tích/thể tích) (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,111 g, 0,197 mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,06 – 4,01 (m, 2H), 3,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 446,3 [M–C(O)OC(CH$_3$)$_3$+H]$^+$.

Ví dụ 217B: tert-butyl (2-{[5-flo-7-hydroxy-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)naphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat

Nạp sản phẩm của Ví dụ 217A (0,108 g, 0,192 mmol), amoni format (0,073 g, 1,2 mmol), và etanol (0,96 mL) vào lọ. Sục lọ này bằng nitơ, sau đó thêm paladi 10% trên cacbon (0,020 g, 0,019 mmol) vào. Đóng nắp lọ này, sục bằng nitơ, và gia nhiệt đến 50 °C. Sau 1 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất tảo silic với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,081 g, 0,17 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6–D_2O) δ ppm 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H); MS (APCI$^+$) *m/z* 397,3 [M–C(O)OC(CH$_3$)$_3$+CH$_3$CN+H]$^+$.

Ví dụ 217C: tert-butyl (2-{[5-flo-7-hydroxy-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]oxy}etyl)carbamat, muối amoni

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,16 g, 0,057 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 217B (0,0772 g, 0,169 mmol) trong trifloetanol (2 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (4 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào

dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (34,8 mg, 0,073 mmol, hiệu suất 43,1%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,31 (br s, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,47 (dt, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,42 (dt, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,05 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 16,9, 4,5 Hz, 1H), 2,62 (td, J = 18,3, 17,2, 6,5 Hz, 2H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,73 (dq, J = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI$^-$) *m/z* 458 [M-H]$^-$.

Ví dụ 218: 5-(1-flo-3-hydroxy-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 317)

Ví dụ 218A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-6-metoxynaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,075 g, 0,16 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,007 g, 0,008 mmol), di-*tert*-butyl(2′,4′,6′-triisopropyl-3,6-dimetoxy-[1,1′-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,009 g, 0,02 mmol), và xesi cacbonat (0,110 g, 0,338 mmol) vào lọ nhỏ. Đậy kín lọ này, rút chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Lặp lại chu kỳ rút chân không/điền đầy lại ba lần nữa. Tiếp theo, thêm dung dịch chứa metanol (0,039 mL, 0,97 mmol) trong dimetylaxetamit đã khử khí (0,40 mL) vào. Gia nhiệt lọ này đến 60 °C. Sau 14 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (25 mL) và etyl axetat (25 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [60 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,046 g, 0,11 mmol, hiệu suất 66%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,11 (br s, 3H), 7,09 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); MS (APCI$^+$) *m/z* 417,0 [M+H]$^+$.

Ví dụ 218B: 5-(1-flo-3-hydroxy-6-metoxynaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-

trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 218A (0,083 g, 0,19 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,085 g, 0,57 mmol) trong diclometan (1,9 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (1,5 mL, 1,5 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Một giờ sau, làm lạnh lại bình này đến –78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (3 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Để hỗn hợp này ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút trước khi được cô dưới áp suất giảm. Đồng bay hơi phần cặn với etanol (2 × 5 mL) và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g cột Agela Claricep™ spherical C18 100 Å 40–60 μm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (0,052 g, 0,15 mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (br s, 3H), 7,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 325,0 (M–H)$^-$.

Ví dụ 218C: 5-(1-flo-3-hydroxy-6-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,0582 g, 0,0829 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 218B (0,0582 g, 0,178 mmol) trong trifloetanol (7,1 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (4 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối amoni tương ứng (24,3 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 39,2%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,96 (br s, 1H), 7,13 (br s, 4H), 6,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,88 (dd, J = 16,7, 4,4 Hz, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,73 (dq, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 329 [M-H]$^-$.

Ví dụ 219: 5-{6-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 318)

Ví dụ 219A: 5-{3-(benzyloxy)-6-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flonaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-6-bromo-1-flonaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Ví dụ 210G, 0,150 g, 0,322 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,015 g, 0,016 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (0,009 g, 0,02 mmol), và xesi cacbonat (0,315 g, 0,967 mmol) vào lọ nhỏ. Thêm dung dịch chứa xyclopropylmetanamin (0,046 g, 0,65 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit đã khử khí (1,6 mL) vào và gia nhiệt lọ này đến 80 °C. Sau 2 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa axit clohydric 1M (40 mL) và etyl axetat (30 mL). Tách các lớp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 30 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của axetonitril trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối tương ứng của axit trifloaxetic (0,149 g, 0,261 mmol, hiệu suất 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,01 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,21 – 1,00 (m, 1H), 0,58 – 0,45 (m, 2H), 0,33 – 0,20 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 455,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 219B: 5-{6-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxynaphtalen-2-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Làm lạnh bình có chứa huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 219A (0,142 g, 0,249 mmol) và 1,2,3,4,5-pentametylbenzen (0,111 g, 0,748 mmol) trong diclometan (2,5 mL) đến –78 °C kết hợp với khuấy trong môi trường nitơ. Tiếp theo, thêm tricloboran (1,0 M trong diclometan) (2,0 mL, 2,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở –78 °C trong 10 phút, và sau đó thay thế bể nước đá-axeton bằng bể nước đá-nước. Một giờ sau, làm lạnh lại bình này đến –78 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (3 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt etyl axetat (3 mL) và etanol (3 mL). Để hỗn hợp này ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 phút trước khi được cô dưới áp suất giảm. Đồng

bay hơi phần cặn với etanol (2 × 5 mL) và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [120 g Cột Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 µm, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối tương ứng của axit trifloaxetic (0,093 g, 0,19 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,28 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,99 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,16 – 1,03 (m, 1H), 0,53 – 0,47 (m, 2H), 0,28 – 0,23 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 366,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 219C: 5-{6-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Trong máy lắc Parr, thêm paladi 10% trên cacbon (0,0674 g, 0,0960 mmol, 50 % khối lượng trong nước) vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 219B (0,0674 g, 0,140 mmol) trong trifloetanol (5,6 mL). Sục bình phản ứng bằng nitơ và sau đó khuấy trong môi trường hydro (120 psi) ở 25 °C cho đến khi sự hấp thu hydro hoàn thành (5 ngày). Sục bình phản ứng bằng nitơ, và lọc hỗn hợp phản ứng thô, rửa chất rắn bằng metanol. Thêm Celite® (1 g) vào dịch lọc, và sau đó cô hỗn hợp thu được trong chân không thu được chất rắn mà được nạp khô lên cột C18 pha đảo Teledyne ISCO 50 g và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) quan sát ở bước sóng 206 nM, thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,8 mg, 0,067 mol, hiệu suất 47,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,16 (br s, 1H), 8,47 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,07 (dd, J = 16,4, 5,0 Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,83 – 2,76 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 16,4, 10,0 Hz, 1H), 2,56 (td, J = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,68 (qd, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 1,04 (tt, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 0,63 – 0,56 (m, 2H), 0,39 – 0,32 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$.

Ví dụ 220: 5-[6-(2-aminoetoxy)-1-flo-3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 319)

Thêm axit trifloaxetic (0,090 mL, 1,168 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 217 (11,6 mg, 0,0240 mmol) trong 1,2-dicloetan (0,45 mL). Sau 1 giờ nghiền hỗn hợp phản ứng bằng sóng âm trong 2 phút và sau đó tiếp tục khuấy. Sau 2 giờ, nghiền hỗn hợp phản ứng bằng sóng âm trong 2 phút và sau đó pha loãng với metanol (0,5 mL) và axetonitril (0,5 mL). Cô dung dịch thu được, và hòa tan phần cặn trong metanol/axetonitril tỷ lệ 1:1 (1 mL), thêm Celite® (1 g) vào và cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra bột.

Nạp khô chất rắn lên cột C18 pha đảo 50 g Teledyne ISCO và rửa giải bằng gradien của metanol 10 đến 100% trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô) thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,9 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 67,3%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 (br s, 4H), 6,43 (s, 1H), 3,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 3H), 2,68 (dq, J = 19,8, 7,0, 6,5 Hz, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 360 [M+H]$^+$.

Ví dụ 221: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 320)

Ví dụ 221A: etyl 2-(3,5-dimetyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)axetat

Thêm từng giọt 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (SEM-Cl, 0,657 mL, 3,70 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 127B (450 mg, 2,470 mmol) và Cs_2CO_3 (1609 mg, 4,94 mmol) trong axetonitril (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong N_2 trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3 × 5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ:etyl axetat = 20:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (630 mg, 2,02 mmol, hiệu suất 82%). MS (ESI$^+$) *m/z* 313 [M+H]$^+$.

Ví dụ 221B: 2-(3,5-dimetyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)etanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ sản phẩm của Ví dụ 221A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 127D ở hiệu suất 98%. MS (ESI$^+$) *m/z* 271 [M+H]$^+$.

Ví dụ 221C: 2-(3,5-dimetyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)axetaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ sản phẩm của Ví dụ 221B bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 127E ở hiệu suất 55%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0,10 – 0,02 (m, 9H), 0,80 – 0,95 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,21 – 2,31 (m, 3H), 3,42 (d, J = 2,38 Hz, 2H), 3,49 – 3,62 (m, 2H), 5,19 – 5,44 (m, 2H), 9,58 (t, J = 2,31 Hz, 1H).

Ví dụ 221D: 5-{6-(benzyloxy)-2-[2-(3,5-dimetyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 127Q từ sản phẩm của Ví dụ 221C ở hiệu suất 53,2%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

ppm -0,05 (s, 9H), 0,73 – 0,92 (m, 3H), 1,01 (br s, 3H), 1,16 – 1,39 (m, 3H), 1,96 (br s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,77 – 3,06 (m, 2H), 3,50 – 3,57 (m, 2H), 4,22 (br s, 2H), 4,96 (br s, 2H), 5,25 (br s, 2H), 6,73 – 7,26 (m, 6H).

Ví dụ 221E: 5-{2-[2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-4,4,8-triflo-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 127R từ sản phẩm của Ví dụ 221D ở hiệu suất 25,4%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ ppm 2,20 (s, 6H), 2,49 – 2,79 (m, 4H), 3,15 (br t, J = 11,82 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,89 – 7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 1H); MS (ESI$^-$) *m/z* 458 [M-H]$^-$.

Ví dụ 222: *N*-(xyclohexylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamit (Hợp chất 321)

Ví dụ 222A: 6-(benzyloxy)-N-(xyclohexylmetyl)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ xyclohexylmetanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159A. MS (APCI$^+$) *m/z* 531,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 222B: N-(xyclohexylmetyl)-8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ trên đây 222A bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả cho ví dụ 159B ở hiệu suất 33% (cho 2 bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,06 (s, 3H), 6,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,68-1,56 (m, 6H), 1,41 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,82 (m, 2H); MS (APCI$^+$) *m/z* 441,2 [M+H]$^+$.

Ví dụ 223: *N*-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]axetamit (Hợp chất 322)

Ví dụ 223A: 5-[7-amino-3-(benzyloxy)-1-flo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm amoni axetat (1,8 g, 23,35 mmol) vào dung dịch chứa 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (0,2 g, 0,495 mmol, Ví dụ 67F) trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, thêm $NaBH_3CN$ (0,047

g, 0,742 mmol) vào huyền phù. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ trước khi pha loãng hỗn hợp này với *N,N*-dimetylformamit, tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột C18 Phenomenex® Luna® 10 µm (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút 10% A, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-90%) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (85 mg, 0,164 mmol, hiệu suất 33,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 16,3, 5,5 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,72 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 406,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 223B: N-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]axetamit

Thêm axetic anhydrua (21,65 mg, 0,212 mmol) ở 23 °C vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ 223A (43 mg, 0,106 mmol) và trietylamin (53,7 mg, 0,530 mmol) trong tetrahydrofuran-diclometan (tỷ lệ 2:1, 1 mL) ở 23 °C để tạo ra dung dịch. Khuấy hỗn hợp này ở 23 °C trong 0,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanol 1-10% trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối trietylamin (46 mg, 0,084 mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 6,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,28 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,19 (q, J = 7,3 Hz, 6H), 3,01 (dd, J = 16,6, 5,6 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 7,5, 5,4 Hz, 2H), 2,49 (dd, J = 16,6, 8,8 Hz, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ví dụ 223C: N-[8-flo-6-hydroxy-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]axetamit

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm trên đây từ Ví dụ 223B, *N*-[6-(benzyloxy)-8-flo-7-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]axetamit, trietylamin (73 mg, 0,133 mmol) và Pd 5%/C (72 mg) trong tetrahydrofuran (4 mL) trong môi trường hydro (80 psi) ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thô qua đệm đất tảo silic và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanol 1-10% trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 0,11 mmol, hiệu suất 82%) ở dạng muối trietylamin. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,92

(d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 3H), 3,09 (q, J = 7,3 Hz, 6H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 2H), 2,34 (dd, J = 16,4, 8,8 Hz, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 9H); MS (APCI$^+$) m/z 358,5 $[M+H]^+$.

Phần phân ước (25 mg) của sản phẩm muối trietylamin thu được trên đây được tinh chế bằng HPLC điều chế trên các cột Phenomenex® Luna® 10 µm C18 (30 mm × 250 mm) rửa giải bằng gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) ở tốc độ dòng bằng 50 mL/phút (0-1 phút 5% A, 1-20 phút gradien tuyến tính 10-50%) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bazơ tự do (15 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 16,4, 5,6 Hz, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,35 (dd, J = 16,3, 8,8 Hz, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,64 – 1,53 (m, 1H); MS (APCI$^-$) m/z 356,4 $[M-H]^-$.

Ví dụ 224: 5-[1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 323)

Ví dụ 224A: 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-(4-metylpent-1-yn-1-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni

Thêm sản phẩm của Ví dụ 1G (0,500 g, 1,08 mmol), [1,1′-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,021 g, 0,032 mmol), và đồng(I) iodua (0,020 g, 0,11 mmol) vào lọ giải áp dung tích 20 mL. Đóng nắp lọ này, rút chân không, và điền đầy lại bằng nitơ. Sau đó, thêm *N,N*-dimetylformamit (5 mL), trietylamin (1,50 mL, 10,8 mmol), và 4-metyl-1-pentyn (0,253 mL, 2,15 mmol) vào. Rút chân không lọ này và điền đầy lại bằng nitơ năm lần và sau đó gia nhiệt đến 60 °C. Sau 26 giờ, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung thêm [1,1′-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,021 g, 0,032 mmol) và đồng(I) iodua (0,020 g, 0,11 mmol) vào. Rút chân không lọ này và điền đầy lại bằng nitơ ba lần, sau đó thêm tiếp 4-metyl-1-pentyn (0,253 mL, 2,15 mmol) vào. Gia nhiệt lọ này lần nữa đến 60 °C. Bốn mươi mốt giờ sau, làm nguội lọ này đến nhiệt độ môi trường và dập tắt phản ứng bằng natri hydro sulfat 1 M (15 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối/axit hydrochloric 1 M (4:1 thể tích/thể tích) (5 mL), làm khô trên natri sulfat, và lọc. Nạp dịch lọc lên đất tảo silic (2 g), cô dưới áp suất giảm, và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [100 g cột Isco RediSep Rf Gold® C18, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong

nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,223 g, 0,462 mmol, hiệu suất 43%). MS (ESI^-) *m/z* 465,0 $[M–H]^-$.

Ví dụ 224B: 5-(1-flo-3-hydroxy-7-(4-metylpentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidin-3-on 1,1-dioxit, muối amoni

Thêm 5-[3-(benzyloxy)-1-flo-7-(4-metylpent-1-yn-1-yl)naphtalen-2-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoni (0,223 g, 0,462 mmol) và 2,2,2-trifloetanol (10 mL) vào bình phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20 mL có chứa paladi hydroxit 10% trên cacbon (0,44 g, 1,6 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 35 °C trong 20 giờ trong môi trường hydro ở 56 psi. Sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng metanol. Nạp dịch lọc lên đất tảo silic (2 g), cô dưới áp suất giảm, và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha đảo [100 g cột Isco RediSep Rf Gold® C18, 10–100% gradien của metanol trong nước (được đệm bằng amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 7 bằng đá khô)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0987 g, 0,246 mmol, hiệu suất 53%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (br s, 1H), 7,09 (br s, 4H), 6,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,75 – 2,58 (m, 3H), 2,04 (dd, J = 16,5, 10,4 Hz, 1H), 1,85 – 1,79 (m, 1H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,40 – 1,29 (m, 4H), 1,25 (dtd, J = 12,7, 11,0, 5,6 Hz, 1H), 1,20 – 1,13 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 402,4 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 225: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[(2*S*)-5-oxopyrolidin-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 324)

Ví dụ 225A: 5-[6-(benzyloxy)-8-flo-2-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Đậy kín huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 54A (danh định 0,315 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (218 mg, 1,58 mmol, 5,0 đương lượng), và (*S*)-5-(bromometyl)pyrolidin-2-on (79 mg, 0,44 mmol, 1,4 đương lượng) trong axetonitril (1,00 mL, ~0,3 M) trong lọ dung tích 1 dram. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 70 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở 70 °C. Làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến 23 °C. Đổ cẩn thận hỗn hợp sản phẩm đã làm lành vào hỗn hợp đang khuấy chứa dung dịch axit clohydric trong nước (3 M, 5 mL), nước (10 mL), và etyl axetat (15 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở 23 °C. Sau đó chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Cô lớp nước. Nghiền nhỏ phần cặn rắn thu được với metanol (5 × 6 mL). Kết hợp các dịch nổi và lọc qua nút đất tảo silic

(0,5 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 3 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Phần cặn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^-$) *m/z* 487 $[M-H]^-$.

Ví dụ 225B: 5-(8-flo-6-hydroxy-2-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Khuấy huyền phù chứa paladi trên cacbon (10% khối lượng, 17 mg, 0,02 mmol, 5 mol%), sản phẩm của Ví dụ 225A (danh định 0,315 mmol, 1 đương lượng), và amoni format (60 mg, 0,95 mmol, 3,0 đương lượng) trong etanol (4,0 mL) trong 3 giờ ở 23 °C. Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 50 °C. Làm lạnh phản ứng xuống 23 °C. Bổ sung thêm paladi trên cacbon (10% khối lượng, 17 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) và amoni format (72 mg, 1,14 mmol, 3,6 đương lượng) vào. Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 60 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lọc hỗn hợp đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (0,5 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 3 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (30 g cột RediSep Rf Gold® C18, rửa giải bằng gradien của 5—metanol 100%—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn]) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, 0,14 mmol, hiệu suất 42%, ba bước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,97 (bs, 1H), 9,74 bs, 1H), 8,00 (bs, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,27 – 4,05 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 3H), 1,76 – 1,68 (m, 1H); MS (APCI$^+$) *m/z* 399 $[M+H]^+$.

Ví dụ 226: 5-[(3*S*)-5-flo-7-hydroxy-3-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion (Hợp chất 325)

Ví dụ 226A: metyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoat

Thêm iodometan (14,5 mL, 232 mmol, 2,0 đương lượng) vào huyền phù chứa kali cacbonat (32,1 g, 232 mmol, 2,0 đương lượng) và axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoic (25,0 g, 116 mmol, 1 đương lượng) trong axeton (465 mL, 0,25 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ ở 23 °C. Bổ sung thêm iodometan (14,5 mL, 232 mmol, 2,0 đương lượng) vào ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 ngày ở 23 °C. Cô một phần hỗn hợp sản phẩm. Phân pha phần cặn thu được vào giữa nước (150 mL) và etyl axetat (400 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (150 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa

các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên magie sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. TLC R_f = 0,37 (axit axetic 1%-etyl axetat 20%-các heptan, ninhydrin). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,73 – 5,65 (m, 1H), 5,15 – 5,10 (m, 2H), 5,02 (bs, 1H), 4,40 – 4,36 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,58 – 2,42 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ví dụ 226B: metyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-metylhept-4-enoat

Khử oxy dung dịch chứa (1,3-bis-(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(*o*-isopropoxyphenylmetylen)rutheni (282 mg, 0,45 mmol, 4,5 mol%) và sản phẩm của Ví dụ 226A (2,29 g, 10,00 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) trong bình đáy tròn dung tích 500 mL được trang bị bình ngưng hồi lưu nắp có màng ngăn bằng cách tạo chân không lặp đi lặp lại (~5 giây) và sau đó điền đầy lại bằng nitơ (× 2). Không đậy kín bình phản ứng trong thời gian ngắn và thêm 3-metyl-1-buten lỏng (~15,0 mL, 135 mmol, 13,5 đương lượng) vào. Đậy kín bình phản ứng với bình ngưng hồi lưu (trong môi trường khí nitơ) và đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở 50 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Cô hỗn hợp sản phẩm đã làm lạnh. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải ban đầu với các heptan, pha trộn với etyl axetat 10% [thể tích/thể tích]—các heptan, một bước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (<1,98 g, hiệu suất <73%). TLC R_f = 0,20 (etyl axetat 10%-các heptan, *para*-anisaldehyt). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,48 (dd, J = 15,3, 6,7 Hz, 1H), 5,26 – 5,20 (m, 1H), 5,00 (bs, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,96 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

Ví dụ 226C: metyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-metylheptanoat

Khuấy mạnh huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 226B (danh định 1,91 g, 7,04 mmol, 1 đương lượng) và paladi trên cacbon (10% khối lượng., 533,0 mg, 0,50 mmol, 7,1 mol%) trong tetrahydrofuran (14,0 mL) trong 20 giờ trong môi trường hydro (1 atm) trong bình đáy tròn được đóng kín dung tích 100 mL ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với metanol (15 mL) và lọc qua nút đất tảo silic (2,0 cm × 4,0 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 5 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. TLC R_f = 0,24 (etyl axetat 10%-

các heptan, *para*-anisaldehyt). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,64 – 1,58 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 – 1,27 (m, 3H), 1,22 – 1,13 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ví dụ 226D: tert-butyl (S)-(1-hydroxy-6-metylheptan-2-yl)carbamat

Thêm dung dịch chứa lithi borohydrua trong tetrahydrofuran (2,0 M, 7,04 mL, 14,08 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226C (danh định 7,04 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (50 mL, 0,14 M) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ đến 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng amoni clorua trong nước bão hòa (5 mL), nước (15 mL), và etyl axetat (60 mL) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong 30 phút. Sau đó chuyển hỗn hợp này sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (35 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 33%—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (983 mg, 4,01 mmol, hiệu suất 57%, bốn bước). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,62 (bs, 1H), 3,69 – 3,49 (m, 3H), 2,54 (bs, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,41 – 1,13 (m, 6H), 0,88 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 226E: tert-butyl (4S)-4-(4-metylpentyl)-2-oxo-1,2λ^4,3-oxathiazolidin-3-carboxylat

Thêm từng giọt dung dịch chứa thionyl clorua trong diclometan (2,0 M, 2,00 mL, 4,00 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa imidazol (989,3 mg, 14,53 mmol, 4,0 đương lượng) và trietylamin (1,19 mL, 8,53 mmol, 2,4 đương lượng) trong diclometan (30,0 mL) ở -40 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở -40 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226D (891 mg, 3,63 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6,0 mL, 0,1 M tổng số) vào thông qua bơm xi-lanh trong 30 phút ở –40 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng trong 2 ngày đến 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (8 mL). Chiết lớp nước bằng diclometan (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 10%—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (599 mg, 2,05 mmol, hiệu suất 57%). TLC R_f = 0,68 (etyl axetat 25%-các heptan, xeri amoni molybdat). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,81 – 4,70 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,75 – 1,63

(m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,15 (m, 4H), 0,92 – 0,85 (m, 1H), 0,87 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 309 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 226F: tert-butyl (S)-4-(4-metylpentyl)-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit

Thêm lần lượt rutheni(III) clorua hydrat (4,6 mg, 0,02 mmol, 1,0 mol%) và natri periodat (659,0 mg, 3,08 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226E (599,0 mg, 2,06 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp nước 20%-axetonitril (thể tích/thể tích, 7 mL, 0,29 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm với etyl axetat (15 mL). Lọc hỗn hợp đã pha loãng qua nút đất tảo silic (5,0 cm × 3,0 cm). Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Kết hợp dịch lọc. Chuyển dịch lọc đã gộp lại đến phễu tách và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (15 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại với dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (10 mL) và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (20 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên magie sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô qua nút đất tảo silic (5,0 cm × 3,0 cm). Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Hòa tan phần cặn thu được trong ete (3 mL) và lọc qua nút silica gel (0,5 cm × 3,0 cm). Rửa bánh lọc bằng ete (3 × 2 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại để thu được hợp chất nêu ở đề mục (584 mg, 1,90 mmol, hiệu suất 92%). TLC R_f = 0,43 (etyl axetat 20%-các heptan, xeri amoni molybdat). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,63 (ddd, J = 9,2, 5,9, 0,8 Hz,1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,39 – 1,26 (m, 2H), 1,26 – 1,17 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 0,87 (dd, J = 6,6, 3,7 Hz, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 325 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 226G: tert-butyl {(2S)-1-[4-(benzyloxy)-6-bromo-2-flo-3-(2,2,2-trifloaxetamido)phenyl]-6-metylheptan-2-yl}carbamat

Thêm dung dịch chứa *n*-butyllithi trong các hexan (1,91 M, 2,08 mL, 3,96 mmol, 2,1 đương lượng) vào dung dịch chứa diisopropylamin (0,59 mL, 4,15 mmol, 2,2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (8,0 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở -78 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 12C (777,0 mg, 1,98 mmol, 1,05 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3,0 mL) vào thông qua bơm xi-lanh trong 20 phút ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226F (580,0 mg, 1,89 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3,0 mL;

0,14 M tổng số) vào trong 20 phút ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở -78 °C. Thêm dung dịch axit clohydric trong nước (3 M, 3,14 mL, 9,43 mmol, 5,0 đương lượng) vào ở -78 °C. Làm ấm hỗn hợp thu được trong 30 phút đến 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với etyl axetat (30 mL). Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 619 $[M+H]^+$.

Ví dụ 226H: metyl {[6-(benzyloxy)-4-bromo-3-{(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-metylheptyl}-2-flophenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm metyl bromoaxetat (0,18 mL, 1,98 mmol, 1,1 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 226G (danh định 1,89 mmol, 1 đương lượng), kali cacbonat (782 mg, 5,66 mmol, 3,0 đương lượng), và kali iodua (157 mg, 0,94 mmol, 0,5 đương lượng) trong axeton (9,5 mL, 0,2 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 65 giờ ở 23 °C. Cô hỗn hợp sản phẩm dưới dòng nitơ. Phân pha phần cặn thu được vào giữa etyl axetat (20 mL), nước (3 mL), và dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (5 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (3 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~ 5 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (40 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0—60%—các heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (945 mg, 1,37 mmol, hiệu suất 72%, hai bước). MS (APCI$^+$) *m/z* 591 $[M+H-C(O)OC(CH_3)_3]^+$.

Ví dụ 226I: metyl {[6-(benzyloxy)-3-{(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-metylheptyl}-4-ethenyl-2-flophenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Huyền phù chứa xesi cacbonat (890 mg, 2,73 mmol, 2,0 đương lượng), kali vinyltrifloborat (366 mg, 2,73 mmol, 2,0 đương lượng), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (48,0 mg, 0,07 mmol, 5,0 mol%), và sản phẩm của Ví dụ 226H (945 mg, 1,37 mmol, 1 đương lượng) trong nước 20%-dioxan (thể tích/thể tích, 11,0 mL, 0,15 M) trong lọ đếm nhấp nháy dung tích 20mL được trang bị nắp vặn được đóng kín bằng màng ngăn. Khử oxy hỗn hợp phản ứng đã đậy kín bằng cách tạo chân không lặp đi lặp lại (~5 giây) và sau đó điền đầy lại bằng nitơ (× 3). Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 80 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở 80 °C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng

đến 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 100 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Lọc hỗn hợp sản phẩm đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (3,0 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Phân pha phần cặn thu được vào giữa etyl axetat (50 mL) và nước (10 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~ 5 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (40 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0—60% [thể tích/thể tích]—các heptan). Hợp chất nêu ở đề mục thu được (623 mg, hiệu suất <71%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 538 $[M\text{-}C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$.

Ví dụ 226J: metyl {[6-(benzyloxy)-3-{(2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-metylheptyl}-2-flo-4-formylphenyl](trifloaxetyl)amino}axetat

Thêm dung dịch chứa *N*-metylmorpholin *N*-oxit trong nước (50% khối lượng/thể tích, 0,69 mL, 2,93 mmol, 3,0 đương lượng) vào huyền phù chứa kali osmat dihydrat (14,0 mg, 0,04 mmol, 4,0 mol%) và sản phẩm của Ví dụ 226I (623 mg, 0,98 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp 25% nước-tetrahydrofuran (thể tích/thể tích, 10 mL, ~0,1 M) ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 23 °C. Thêm natri metaperiodat (209 mg, 0,975 mmol, 1,0 đương lượng) vào trong một phần ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ ở 23 °C. Bổ sung thêm natri metaperiodat (187 mg, 0,86 mmol, 0,89 đương lượng) vào trong một phần ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 23 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (10 mL), nước (5 mL), và etyl axetat (50 mL). Khuấy hỗn hợp đã pha loãng trong 15 phút ở 23 °C. Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 × 25 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa lần lượt các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (10 mL) và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (15 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ($APCI^+$) *m/z* 541 $[M\text{-}C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$.

Ví dụ 226K: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-6-[(2-metoxy-2-oxoetyl)(trifloaxetyl)amino]-3-(4-metylpentyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm từng giọt trietylsilan (0,86 mL, 5,36 mmol, 5,5 đương lượng) và bo triflorua dietyl eterat (0,62 mL, 4,8 mmol, 5,0 đương lượng) theo thứ tự vào dung dịch chứa sản phẩm của

Ví dụ 226J (danh định 0,98 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10,0 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở -78 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (4 mL) và nước (1 mL). Làm ấm hỗn hợp đã pha loãng trong 1 giờ đến 23 °C, kết hợp với khuấy. Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng diclometan (15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~ 5 g) vào dung dịch này và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (40 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0—25% [thể tích/thể tích]—các heptan). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô. Hợp chất nêu ở đề mục thu được (<400 mg, <66% cho hai bước) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 525 [M+H-C(O)OC(CH$_3$)$_3$]$^+$.

Ví dụ 226L: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-6-[(2-metoxy-2-oxoetyl)amino]-3-(4-metylpentyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm dung dịch chứa natri metoxit trong metanol (25% khối lượng/thể tích, 0,35 mL, 1,60 mmol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226K (~400 mg, ~0,64 mmol, 1 đương lượng) trong metanol khan (3,2 mL, 0,2 M) trong lọ đếm nhấp nháy dung tích 20 mL được trang bị nắp vặn có màng ngăn giảm áp trong môi trường khí nitơ ở 23 °C. Tạo chân không hỗn hợp phản ứng trong lọ đã đóng kín (~5 giây) và sau đó điền đầy lại bằng nitơ (× 3). Đặt hỗn hợp phản ứng trong lọ đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 60 °C. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 23 °C. Thêm dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4 M, 0,80 mL, 3,20 mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh ở 23 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 23 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm lần lượt bằng etyl axetat (30 mL), nước (3 mL), và bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (5 mL). Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (7 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã rửa trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 529 [M+H]$^+$.

Ví dụ 226M: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-6-[(2-metoxy-2-oxoetyl)({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}sulfamoyl)amino]-3-(4-metylpentyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm rượu allyl (0,05 mL, 0,74 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (0,06 mL, 0,69 mmol, 1,1 đương lượng) trong diclometan (3,20 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226L (danh định 0,64 mmol, 1 đương lượng) và trietylamin (0,27 mL, 1,92 mmol, 3,0 đương lượng) trong diclometan (3,20 mL, 0,1 M tổng số) ở 0 °C vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 0 °C. Pha loãng hỗn hợp sản phẩm với bão hòa trong nước natri dung dịch clorua (3 mL). Sau đó chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và tách các lớp tạo thành. Chiết lớp nước bằng diclometan (2 × 5 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô, và cô dịch lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS ($APCI^+$) *m/z* 709 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 226N: tert-butyl (3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-3-(4-metylpentyl)-6-(1,1,4-trioxo-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Thêm dung dịch chứa natri metoxit trong metanol (0,5 M, 3,84 mL, 1,92 mmol, 3,0 đương lượng) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 226M (danh định 0,64 mmol, 1 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (37 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng) trong metanol khan (2,0 mL, 0,32 M) trong môi trường khí nitơ ở 23 °C. Đậy kín bình phản ứng (lọ giảm áp dung tích 20 mL có nắp vặn được trang bị màng ngăn). Khử oxy hỗn hợp phản ứng đã đậy kín bằng cách tạo chân không lặp đi lặp lại (~5 giây) và sau đó điền đầy lại bằng nitơ (× 3). Đặt bình phản ứng trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 60 °C, và sau đó làm lạnh phản ứng xuống 23 °C. Phân pha hỗn hợp đã làm lành vào giữa dung dịch axit clohydric trong nước (3,0 M, 2,5 mL) và etyl axetat (15 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (10 mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat. Lọc dung dịch đã làm khô. Thêm đất tảo silic (~7 g) vào dịch lọc và cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (12 g cột RediSep Rf Gold® silica, rửa giải bằng gradien axetonitril từ 0—100%-etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (284 mg, 0,493 mmol, hiệu suất 77%). MS ($APCI^+$) *m/z* 593 $[M+NH_4]^+$.

Ví dụ 226O: 5-[(3S)-7-(benzyloxy)-5-flo-3-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion

Thêm từ từ dung dịch chứa bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 7,00 mL, 7,00 mmol, 14,2 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 226N (danh định 0,493 mmol, 1 đương lượng) và pentametylbenzen (80 mg, 0,54 mmol, 1,1 đương lượng) trong diclometan ở -78 °C. Lập tức bỏ bể làm lạnh và thay thế bằng bể làm lạnh riêng biệt ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ đến 0 °C. Làm lạnh phản ứng xuống -78 °C. Bổ sung từ từ bo triclorua trong diclometan (1,0 M, 5,00 mL, 5,00 mmol, 10,1 đương lượng) vào ở -78 °C. Lập tức bỏ bể làm lạnh và thay thế bằng bể làm lạnh riêng biệt ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng trong 30 phút đến 0 °C. Làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến -78 °C. Từ từ pha loãng hỗn hợp này với etanol (5,0 mL) ở -78 °C. Cô hỗn hợp đã pha loãng. Hợp chất nêu ở đề mục thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (APCI$^+$) *m/z* 476 $[M+H]^+$.

Ví dụ 226P: 5-[(3S)-5-flo-7-hydroxy-3-(4-metylpentyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1λ⁶,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, muối amoniac

Đậy kín huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 226O (danh định 0,493 mmol, 1 đương lượng), paladi trên cacbon(10% khối lượng, 52 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng), và amoni format (155 mg, 2,47 mmol, 5,0 đương lượng) trong etanol (5,00 mL, ~0,1 M) trong lọ giảm áp dung tích 20 mL có nắp vặn được trang bị màng ngăn. Đặt bình phản ứng đã đóng kín trong khối gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 60 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở 60 °C. Làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến 23 °C. Lọc hỗn hợp sản phẩm đã làm lạnh qua nút đất tảo silic (0,5 cm × 1,0 cm). Rửa bánh lọc bằng metanol (3 × 3 mL). Kết hợp dịch lọc, và cô các dịch lọc đã gộp lại. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C18 100 g RediSep Rf Gold®, rửa giải bằng gradien của metanol 5—100%—dung dịch amoni bicacbonat 0,025 M trong nước [được axit hóa bằng cacbon dioxit rắn]) để thu được vật liệu ban đầu đã thu hồi (18,5 mg, 8%) và hợp chất nêu ở đề mục (5,5 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 3%, 2 bước). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,55 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,93 (dd, J = 16,7, 4,7 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 16,8, 11,1 Hz, 1H), 1,71 – 1,65 (m, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 2H), 1,23 – 1,17 (m, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 7H); MS (APCI$^+$) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

Thử nghiệm sinh học

Các từ viết tắt

BSA là từ viết tắt cho albumin huyết thanh bò; DMEM cho Môi trường Eagle cải biến của Dulbecco; DMSO cho dimetyl sulfoxit; DTT cho dithiothreitol; EDTA cho axit vetylendiamintetraaxetic; EGTA cho axit etylen glycol-bis(2-aminoetylete)-*N,N,N',N'*-tetraaxetic; FBS cho huyết thanh thai bò; HEPES cho axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic; IFNγ cho interferon gamma; PBS cho nước muối được đệm phosphat; được dán nhãn PE cho được dán nhãn phydoerythrin; RPMI 1640 cho môi trường Roswell Park Memorial Institute 1640; S-MEM cho môi trường cốt yếu tối thiểu Eagle, Spinner cải biến; TNFα cho yếu tố gây hoại tử khối u alpha; và Tween® 20 cho polyetylen glycol sorbitan monolaurat.

Ví dụ 227: Thử nghiệm dịch chuyển điện di được sử dụng để xác định hiệu lực của các chất ức chế PTPN2

Hoạt tính của hợp chất được xác định bằng cách sử dụng protein PTPN2 (TC45) được gắn thẻ His (SEQ ID NO: 1) tiến hành trong một nhóm trong phản ứng enzym in vitro. Thử nghiệm enzym được sử dụng để xác định hoạt tính là thử nghiệm thay đổi tính di động sử dụng máy đọc LabChip EZ của hãng Caliper Life Sciences. Phản ứng enzym được thực hiện trong dung dịch đệm xét nghiệm (HEPES độ pH 7,5 50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 10 mM, Tween® 20 0,01%, và DTT 2 mM). Các hợp chất được phân phối trên đĩa ProxiPlate™ 384 giếng (PerkinElmer Catalog# 6008289) màu trắng bằng cách sử dụng Labcyte Echo ở các nồng độ khác nhau (12 điểm, độ pha loãng 1:3). Enzym (ở nồng độ 0,5 nM) được ủ với hợp chất trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó là cơ chất (trình tự thăm thụ thể insulin được phosphoryl hóa: ((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2) được thêm ở nồng độ 2 μM vào các đĩa và ủ trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, dung dịch dập tắt (nước và axit 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) được thêm vào các đĩa, sau đó chạy trên máy đọc EZ (bước sóng kích thích 488 nm, bước sóng phát xạ 530 nm) để đo % biến đổi (lượng cơ chất được phosphoryl hóa đã được khử phosphoryl hóa bởi PTPN2). Mỗi đĩa có một đối chứng 100% (chất ức chế: axit 4-bromo-3- (2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-

carboxylic) và đối chứng 0% (DMSO), được sử dụng để tính phần trăm (%) ức chế. Phần trăm (%) ức chế sau đó được sử dụng để tính giá trị IC_{50}.

Ví dụ 228: Thử nghiệm dịch chuyển điện di (MSA) được sử dụng để xác định hiệu lực của các chất ức chế PTPN1

Hoạt tính của hợp chất được xác định bằng cách sử dụng protein PTPN1 chiều dài đầy đủ được gắn thẻ His (SEQ ID NO: 3) tiến hành trong một nhóm trong phản ứng enzym *in vitro*. Thử nghiệm enzym được sử dụng để xác định hoạt tính là thử nghiệm thay đổi tính di động sử dụng máy đọc LabChip EZ của hãng Caliper Life Sciences. Phản ứng enzym được thực hiện trong dung dịch đệm xét nghiệm (HEPES pH 7,5 50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 10 mM, Tween® 20 0,01%, và DTT 2 mM). Các hợp chất được phân phối trên đĩa ProxiPlate™ 384 giếng màu trắng (PerkinElmer Cat # 6008289) sử dụng thiết bị xử lý chất lỏng Labcyte Echo® ở các nồng độ khác nhau (12 điểm, độ pha loãng 1:3). Enzym (ở nồng độ 0,5 nM) được ủ với hợp chất trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó cơ chất (trình tự dò thụ thể insulin được phosphoryl hóa: ((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2) được thêm ở nồng độ 2 µM vào các đĩa này và được ủ trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, dung dịch dập tắt (nước và axit 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) được thêm vào các đĩa này, sau đó chạy trên máy đọc EZ (bước sóng kích thích 488 nm, bước sóng phát xạ 530 nm) để đo % biến đổi (lượng cơ chất được phosphoryl hóa được khử phosphoryl hóa bởi PTPN1). Mỗi đĩa có đối chứng 100% (chất ức chế: axit 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxyetoxy)-5-(3-{[1-(phenylmetansulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)thiophen-2-carboxylic) và đối chứng 0% (DMSO), được sử dụng để tính phần trăm (%) ức chế. Sau đó phần trăm (%) ức chế được sử dụng để tính giá trị IC_{50}.

Bảng 2 dưới đây tổng kết dữ liệu IC_{50} thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm PTPN2 MSA và thử nghiệm PTPN1 MSA đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế. Trong bảng này, "A" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1 nM; "B" giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 1 nM đến 10 nM; "C" giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 10 nM đến 100 nM; và "D" giá trị IC_{50} lớn hơn 100 nM.

Bảng 2: Giá trị IC_{50} của các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế trong thử nghiệm dịch chuyển điện di PTPN2 và PTPN1 (MSA).

Hợp chất số	**IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)**	**IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)**	**Hợp chất số**	**IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)**	**IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)**
100	C	B	**101**	B	B
102	A	B	**103**	C	
104	C	C	**105**	B	B
106	C	C	**107**	C	C
108	C	C	**109**	C	C
110	C	C	**111**	C	C
112	D	D	**113**	D	D
114	C	C	**115**	C	C
116	C	C	**117**	C	C
118	B	B	**119**	B	B
120	B	B	**121**	B	C
122	B	C	**123**	B	B
124	B	B	**125**	B	C
126	B	B	**127**	B	B
128	B	B	**129**	B	B
130	B	B	**131**	B	B
132	C	C	**133**	B	B

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)
134	C	C	**135**	C	C
136	C	C	**137**	A	B
138	C	C	**139**	B	C
140	C	C	**141**	B	C
142	B	C	**143**	C	D
144	B	C	**145**	C	C
146	B		**147**	C	C
148	A	A	**149**	B	C
150	B	B	**151**	B	C
152	B		**153**	C	C
154	B	C	**155**	C	C
156	B	B	**157**	B	C
158	C	D	**159**	C	C
160	C	C	**161**	B	C
162	B	C	**163**	C	D
164	C	D	**165**	C	C
166	A	B	**167**	B	C
168	C	C	**169**	C	

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)
170	C	D	**171**	B	B
172	C	C	**173**	B	B
174	B	B	**175**	B	C
176	C	C	**177**	A	B
178	A	B	**179**	C	C
180	C	D	**181**	B	B
182	C	C	**183**	D	D
184	D	D	**185**	B	B
186	C	C	**187**	B	B
188	C	C	**189**	B	D
190	B	C	**191**	C	C
192	C	C	**193**	D	C
194	B	B	**195**	C	C
196	C	C	**197**	C	C
198	C	D	**199**	A	A
200	A	A	**201**	A	A
202	A	B	**203**	A	B
204	A	B	**205**	B	C

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)
206	C	C	**207**	C	C
208	C	C	**209**	B	B
210	D	C	**211**	B	B
212	D	D	**213**	D	D
214	C	C	**215**	D	D
216	D	D	**217**	D	D
218	D	C	**219**	C	C
220	C	C	**221**	C	B
222	C	C	**223**	C	B
224	D	C	**225**	B	C
226	C	C	**227**	D	D
228	D	C	**229**	C	C
230	D	C	**231**	C	B
232	D	C	**233**	D	C
234	C	B	**235**	C	C
236	D	C	**237**	D	D
238	B	B	**239**	B	B
240	C	D	**241**	C	C

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)
242	C	C	**243**	B	B
244	C	C	**245**	C	C
246	C	C	**247**	C	C
248	C	C	**249**	C	C
250	C	C	**251**	C	C
252	D	D	**253**	B	B
254	C	C	**255**	D	C
256	B	B	**257**	B	B
258	B	B	**259**	C	C
260	B	B	**261**	C	C
262	C	B	**263**	C	
264	C	C	**265**	C	
266	B	B	**267**	C	
268	C	C	**269**	B	B
270	C	C	**271**	C	C
272	C	C	**273**	B	B
274	B	B	**275**	C	C
276	A	B	**277**	B	C

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)
278	C	C	**279**	C	C
280	D	D	**281**	C	C
282	C	C	**283**	C	D
284	C	C	**285**	C	
286	B	B	**287**	C	D
288	C	B	**289**	C	D
290	B	B	**291**	B	B
292	C	C	**293**	C	C
294	C	C	**295**	C	D
296	C	D	**297**	A	B
298	C	C	**299**	B	C
300	B	B	**301**	C	D
302	B	C	**303**	B	
304	D	D	**305**	C	C
306	D	D	**307**	B	B
308	B	B	**309**	C	C
310	C	C	**311**	B	B
312	C	C	**313**	B	C

Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)	Hợp chất số	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN2 MSA (nM)	IC_{50} ở thử nghiệm PTPN1 MSA (nM)
314	C	D	**315**	B	C
316	C	D	**317**	C	D
318	B	C	**319**	C	D
320	D	D	**321**	B	B
322	C		**323**	B	
324	B		**325**	B	

Ví dụ 229: Thử nghiệm ức chế tăng trưởng tế bào do B16F10 IFNγ gây ra

Tế bào u hắc sắc tố của chuột B16F10 (ATCC Cat# CRL-6475, Manassas, VA) được gieo với mật độ 500 tế bào mỗi giếng trong một đĩa đáy trong suốt 384 giếng (Corning Cat# 3765, Corning, NY) với tổng thể tích 25 µL gồm DMEM + FBS 10% (Sigma Cat# D6429 và Sigma Cat# F4135, St. Louis, MO). Tế bào được để qua đêm ở 37 °C + CO_2 5%. Vào ngày hôm sau, 12,5 µL IFNγ của chuột (hệ thống RD Cat# 485-MI/CF, Minneapolis, MN) được thêm vào một nửa đĩa (cột 13-24) ở nồng độ 2 ng/mL để nồng độ thử nghiệm cuối cùng là IFNγ 0,5 ng/mL. Chỉ môi trường (12,5 µL của DMEM + FBS 10%) được thêm vào phần còn lại của đĩa (cột 1-12). Tiếp theo, các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO (Sigma Cat# D2650) ở nồng độ 100 mM được pha loãng trong các dung dịch pha loãng bán log trong DMSO nằm trong khoảng từ 100 mM đến 0,001 mM và các đối chứng chỉ DMSO được bao gồm. Các dung dịch pha loãng hợp chất/DMSO được pha loãng thêm 1:250 trong DMEM + FBS 10%, và 12,5 µL các dung dịch pha loãng này được thêm ba lần vào các tế bào của cả hai nhánh điều trị (có và không có IFNγ). Nồng độ hợp chất cuối cùng nằm trong khoảng từ 100 µM đến 0,001 µM với nồng độ DMSO cuối cùng là 0,1%. Các hợp chất chỉ được định liều trong 240 giếng bên trong, tránh chu vi 2 giếng bên ngoài của đĩa để giảm thiểu hiệu ứng cạnh. Cuối cùng, đĩa được nạp vào Hệ thống phân tích tế bào sống

IncuCyte® S3 (Essen Bioscience-Sartorius, Ann Arbor, MI) được duy trì trong tủ ấm 37 °C + CO_2 5%, để cân bằng trong 2 giờ và được chụp ảnh sau mỗi 6 giờ trong 5 ngày. Sự kết tụ theo thời gian đối với các dung dịch pha loãng hợp chất có và không có IFNγ được đo. Giá trị ức chế tăng trưởng thu được khi đối chứng "DMSO/không có IFNγ" đạt đến mức hợp lưu >95%. Tại các thời điểm này, đối với mỗi hợp chất phần trăm ức chế tăng trưởng ở mọi mức độ liều hợp chất được tính toán so với đối chứng "DMSO/có IFNγ" và được sử dụng để xác định giá trị IC_{50}.

Tìm ra các chiến lược mới để ức chế sự phát triển của khối u là một lĩnh vực nghiên cứu tích cực trong việc khám phá thuốc điều trị ung thư. Sự phát triển của một số loại ung thư, trong số đó có u hắc sắc tố, có thể bị ngăn chặn bởi IFNγ, xytokin được sản xuất bởi các tế bào của hệ thống miễn dịch như tế bào T hoặc tế bào NK. Cắt bỏ sự truyền tín hiệu IFNγ thúc đẩy sự phát triển của khối u. Ngược lại, tăng cường sự truyền tín hiệu IFNγ sẽ khuếch đại sự ức chế sự phát triển của khối u. Do PTPN2 và PTPN1 là các chất điều hòa âm tính của tín hiệu xytokin bao gồm tín hiệu IFNγ thông qua sự khử phosphoryl hóa các protein JAK và STAT, hợp chất mạnh sẽ thúc đẩy sự ngăn chặn sự phát triển của khối u khi có mặt IFNγ.

Các hợp chất theo sáng chế khuếch đại sự ức chế tăng trưởng khối u hắc sắc tố B16F10 khi có mặt IFNγ. Quan trọng là, không có sự ức chế phát triển khối u nào được quan sát thấy nếu không có IFNγ chỉ ra cơ chế đúng mục tiêu của các hợp chất này.

Bảng 3 dưới đây tóm tắt các giá trị IC_{50} ức chế tăng trưởng tế bào do B16F10 IFNγ gây ra đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế. Trong bảng này, "A" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1μM; "B" giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 1μM đến 10μM; "C" giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 10μM đến 100μM; và "D" giá trị IC_{50} lớn hơn 100μM.

Bảng 3: Các giá trị IC_{50} của các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế trong thử nghiệm ức chế tăng trưởng (GI) tế bào do B16F10 IFNγ gây ra.

Hợp chất số	**IC50 của thử nghiệm B16F10 GI (μM)**	**Hợp chất số**	**IC50 của thử nghiệm B16F10 GI (μM)**
102	A	**103**	B
104	C	**106**	C

107	C	**108**	C
109	C	**111**	C
112	C	**116**	B
117	B	**118**	A
119	B	**120**	A
122	B	**123**	B
124	A	**125**	C
126	B	**127**	A
128	B	**129**	A
130	B	**131**	A
133	A	**134**	B
135	B	**136**	D
137	C	**139**	C
142	C	**143**	B
145	B	**146**	A
148	A	**150**	B
151	B	**153**	D
155	C	**156**	A
157	B	**161**	C
166	A	**169**	C
172	B	**173**	A

174	A	**175**	A
177	A	**178**	A
179	B	**180**	B
184	C	**185**	A
187	A	**188**	A
189	B	**190**	B
194	B	**196**	B
197	B	**199**	A
200	A	**202**	A
203	A	**205**	B
206	B	**208**	C
209	B	**211**	A
214	B	**217**	B
218	C	**221**	B
223	A	**225**	B
229	B	**231**	B
234	B	**235**	B
238	B	**241**	C
243	B	**245**	B
247	C	**250**	D
251	B	**252**	C

253	B	**254**	B
255	B	**257**	B
258	B	**259**	B
260	A	**262**	C
268	B	**269**	C
276	B	**286**	B
288	B	**291**	A
292	B	**293**	B
306	D	**307**	A
308	A		

Ví dụ 230: Thử nghiệm dược lực học gần (PD) pSTAT1 máu toàn phần của người

Mẫu máu người được lấy thông qua chương trình hiến máu nội bộ của AbbVie Inc theo các quy trình chuẩn của Cơ quan Quản lý Sức khỏe và An toàn Nghề nghiệp của AbbVie. Máu được thu thập bằng cách châm qua tĩnh mạch vào các ống hút có tráng natri heparin và giữ ở nhiệt độ phòng không quá 1 giờ trước khi bắt đầu thí nghiệm. Mẫu máu người (90 µL) được thêm vào các giếng riêng lẻ của đĩa 96 giếng chứa 10 µL của 10 × dung dịch gốc làm việc với nồng độ các hợp chất tăng dần để đạt được nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,025 µM đến 500 µM và được ủ trong 3 giờ ở 37 °C. Để gây ra sự phosphoryl hóa STAT1, các mẫu sau đó được xử lý bằng IFNγ tái tổ hợp của người (R&D Systems, Catalog# 285-IF, Minneapolis, MN; nồng độ cuối cùng là 100 nM) trong 20 phút, và kháng thể bề mặt kháng CD14 được đánh dấu BV421 3µL/giếng (Biolegend, San Diego, CA, Catalog# 301830) được thêm vào trong 45 phút trước khi cố định và ly giải tế bào hồng cầu được thực hiện với dung dịch đệm cố định/dung giải BD Phosflow (BD Biosciences, San Jose, CA, Catalog# 558049). Các tế bào sau đó được thấm qua nước đá bằng cách bổ sung dung dịch đệm BD Perm III (BD Biosciences, San Jose, CA, Catalog# 558050) và được bảo quản ở -80 °C cho đến khi sử dụng. Trước khi nhuộm, các tế bào được rửa bằng PBS

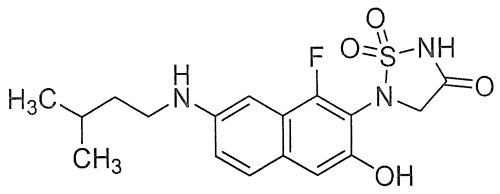
chứa BSA 0,1%. Nồng độ tối ưu của các kháng thể kháng CD45 được dán nhãn BUV395 (BD Biosciences, San Jose, CA, Catalog# 563792) và kháng thể kháng phospho-STAT1 được dán nhãn PE (pY701; Invitrogen, Carlsbad, CA, Catalog# 12-9008-42) được thêm vào huyền phù tế bào và ủ trong 2 giờ. Các tế bào được rửa bằng PBS chứa BSA 0,1% và được phân tích trên máy đo tế bào dòng BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA) bằng cách sử dụng phần mềm BD FACSDiva™. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích FlowJo V10 (Flow Jo LLC, Ashland, OR). Lượng phosphoryl hóa STAT được đo bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của pSTAT1 trong tế bào đơn nhân CD14+. Các đường cong đáp ứng liều hợp chất được xác định bằng cách sử dụng mô hình hồi quy logitic-phi tuyến bốn tham số, từ đó tính được một nửa nồng độ hiệu quả tối đa (EC_{50}). Tất cả các phân tích thống kê đều sử dụng phần mềm GraphPad (San Diego, CA).

Các protein tyrosin phosphataza PTPN2 và PTPN1 là chất điều hòa âm của một số con đường tế bào trong số đó là tín hiệu xytokin qua trung gian JAK/STAT (ví dụ: IFNγ, IFNα, IL2). Sự ức chế PTPN2/N1 được cho là làm tăng quá trình phosphoryl hóa STAT bằng cách trì hoãn quá trình khử phosphoryl hóa của các protein STAT. Tác động của các hợp chất đối với tín hiệu IFNγ được đánh giá thông qua việc đo lường sự phosphoryl hóa của đích PTPN2/N1 trực tiếp, STAT1, như là các dấu hiệu dược lực học dịch chuyển gần trong máu toàn phần của người. Các tế bào chứa trong máu toàn phần cung cấp một thiết lập gần gũi về mặt sinh lý học cũng như tạo điều kiện đánh giá các đặc điểm liên kết protein phân tử nhỏ và lượng thuốc tự do có sẵn để tác động lên mục tiêu của nó. Trong máu toàn phần của người tăng đột biến các hợp chất hoạt tính, sự tăng cường phosphoryl hóa STAT1 phụ thuộc liều sau khi kích thích bằng IFNγ đã được quan sát thấy. Các hợp chất theo sáng chế khuếch đại quá trình phosphoryl hóa STAT1 do IFNγ gây ra. Bảng 4 dưới đây tóm tắt các giá trị EC_{50} của pSTAT đối với các hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế.

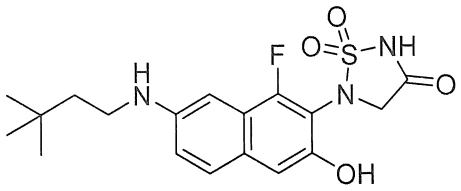
Các protein tyrosin phosphataza PTPN2 và PTPN1 là chất điều hòa âm của một số con đường tế bào trong số đó là tín hiệu xytokin qua trung gian JAK/STAT (ví dụ: IFNγ, IFNα, IL2). Sự ức chế PTPN2/N1 được cho là làm tăng quá trình phosphoryl hóa STAT bằng cách trì hoãn quá trình khử phosphoryl hóa của các protein STAT. Tác động của các hợp chất đối với tín hiệu IFNγ được đánh giá thông qua việc đo lường sự phosphoryl hóa của đích PTPN2/N1 trực tiếp, STAT1, như là các dấu hiệu dược lực học dịch chuyển gần trong máu toàn phần của người. Các tế bào chứa trong máu toàn phần cung cấp một thiết lập gần

gũi về mặt sinh lý học cũng như tạo điều kiện đánh giá các đặc điểm liên kết protein phân tử nhỏ và lượng thuốc tự do có sẵn để tác động lên mục tiêu của nó. Trong máu toàn phần của người tăng đột biến các hợp chất hoạt tính, sự tăng cường phosphoryl hóa STAT1 phụ thuộc liều sau khi kích thích bằng IFNγ đã được quan sát thấy. Các hợp chất theo sáng chế khuếch đại quá trình phosphoryl hóa STAT1 do IFNγ gây ra. Bảng 4 dưới đây tóm tắt các giá trị EC_{50} của pSTAT đối với các hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế.

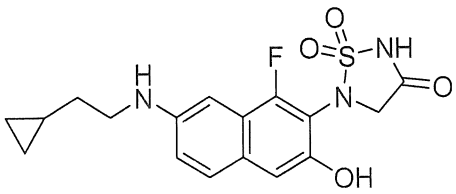
Bảng 4: So sánh giá trị IC_{50} của các hợp chất được chọn trong thử nghiệm ức chế sinh trưởng B16F10 và giá trị EC_{50} trong quá trình phosphoryl hóa STAT1 do IFNγ máu toàn phần người gây ra.



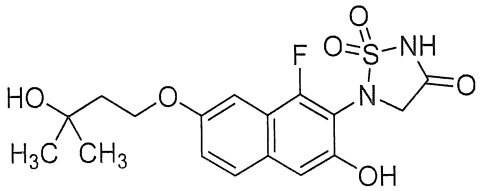
Hợp chất V



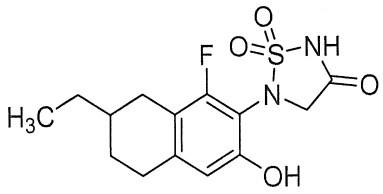
Hợp chất W



Hợp chất X



Hợp chất Y



Hợp chất Z

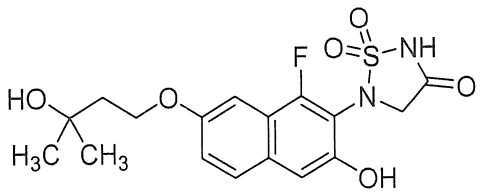
Hợp chất	IC_{50} của thử nghiệm ức chế phát triển B16F10 (μM)	EC_{50} của của thử nghiệm pSTAT1 do IFNγ máu toàn phần của người gây ra (μM)
Hợp chất V	3,2	
Hợp chất W	4,1	
Hợp chất X	4,1	
Hợp chất Y	5,8	38
Hợp chất Z	17,8	>500
118	0,11	0,58
133	0,22	1,6
146	<0,05	0,4
177	0,14	2
199	<0,05	0,83
200	<0,05	2,4
259	1,5	14,2
260	0,18	4,4

Ví dụ 231: Thử nghiệm chức năng tế bào T

Tế bào Pan T được phân lập từ các tế bào lách C57BL6 bằng bộ kit phân lập tế bào Pan T MACS II (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tế bào T đã phân lập (200.000 tế bào/giếng trong đĩa đáy phẳng 96 giếng) được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 có bổ sung FBS 10%, 2-mercaptoetanol 50 nM, penicillin 100 U/mL, và streptomyxin 100 μg/mL, và ủ với hợp chất hoặc DMSO 0,3 μM trong các bản sao. Sau 1 giờ, các hạt hoạt hóa tế bào T chuột CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) đã được thêm vào với tỷ lệ 1:5 hạt trên tế bào để kích thích tế bào T trong 3 ngày. Tế bào T có hoặc không có hợp chất được ủ trong trường hợp không có hạt hoạt hóa tế bào T. Sau 3 ngày kích thích, dịch nổi được thu thập và IFNγ và TNFα trong dịch nổi được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm MSD V-plex (Meso Scale Discovery, Rockville, MD).

Sự gia tăng hoạt hóa tế bào T và quan trọng nhất là chức năng tế bào T là một chiến lược chính cho các phương pháp tiếp cận ung thư miễn dịch mới để thúc đẩy miễn dịch khối u. Các xét nghiệm in vitro sử dụng tế bào T sơ cấp thường được sử dụng để đánh giá tác động của hợp chất đối với sự hoạt hóa và chức năng của tế bào T.

Kết quả đọc được về chức năng quan trọng của tế bào T đối với khả năng miễn dịch của khối u là sản xuất các xytokin chống viêm, chống khối u như IFNγ và TNFα. Điều này có thể được đánh giá thông qua việc phát hiện các xytokin trong dịch nổi của tế bào T được kích thích in vitro. Hợp chất kích thích miễn dịch được cho là sẽ làm tăng sản xuất IFNγ và TNFα. Các hợp chất theo sáng chế thúc đẩy sản xuất IFNγ và TNFα của các tế bào T được kích thích. Điều quan trọng là, các hợp chất không làm tăng sản xuất IFNγ và TNFα một cách không đặc hiệu khi không có sự kích thích của TCR. Bảng 5 dưới đây tóm tắt lượng IFNγ và TNFα được tạo ra từ tế bào T hoặc được kích thích thông qua TCR (kháng CD3/CD28) hoặc không được kích thích (không kích thích) trong 3 ngày đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.



Hợp chất Y

Bảng 5: Dữ liệu xytokin từ thử nghiệm chức năng tế bào T.

Hợp chất số	IFNγ [pg/mL] không có kích thích	IFNγ [pg/mL] kháng-CD3/CD28	TNFα[pg/mL] không có kích thích	TNFα[pg/mL] kháng-CD3/CD28
DMSO	1,1	49	1,1	73,7
118	1,8	261,3	1,1	159,1
133	1,0	204,1	0,8	142,0
148	1,0	168,4	0,8	123,4
177	1,0	168,2	0,7	113,7
199	1,8	212,9	1,1	147,8
204	1,8	148,8	1,1	105,4

254	0,7	97,0	1,1	91,2
260	0,8	139,6	1,1	100,0
291	0,7	83,3	1,1	91,2
307	1,2	66,7	1,1	89,5
Hợp chất Y	1,2	67,2	1,0	32,5

Ví dụ 232. Hiệu quả in vivo của chất ức chế PTPN2 trong mô hình khối u MC38 của chuột và tác động lên các dấu hiệu dược lực học

Chuột

Tất cả các thí nghiệm đều được tiến hành tuân theo Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật của tổ chức AbbVie và hướng dẫn của Viện Y tế Quốc gia về Chăm sóc và Sử dụng Động vật Phòng thí nghiệm trong một cơ sở được Hiệp hội Đánh giá và Công nhận Chăm sóc Động vật Phòng thí nghiệm công nhận. Chuột cái C57Bl/6 được lấy từ Charles River (Wilmington, MA). Các con chuột được nhốt theo nhóm 10 con mỗi lồng. Lấy thức ăn và nước uống tùy ý. Các con vật được làm quen với các cơ sở động vật trong thời gian ít nhất một tuần trước khi bắt đầu thí nghiệm. Các con vật được thử nghiệm trong pha sáng theo lịch trình sáng 12 giờ: tối 12 giờ (bật đèn trong 0600 giờ).

Điều trị và chủng ngừa tế bào khối u.

Tế bào được nuôi cấy đến đoạn 3 in vitro. Tổng số 1×10^5 tế bào MC-38 có thể sống được đã được cấy dưới da vào sườn phải của chuột cái C57Bl/6 (7-12 tuần tuổi) vào ngày 0. Thể tích tiêm là 0,1 mL và bao gồm hỗn hợp 1: 1 của S-MEM và Matrigel® (Corning, NY, USA). Các khối u có kích thước phù hợp vào ngày 14 và các con chuột có trọng lượng cơ thể trung bình là ~ 21 g. Thể tích khối u trung bình (TV) ở kích thước phù hợp là khoảng 196 ± 64 mm^3. Sau khi so khớp kích thước, các phương pháp điều trị được bắt đầu vào cùng ngày. Liều lượng của chuột được tiến hành qua đường miệng, hai lần một ngày (BID) vào lúc 7 giờ sáng và 5 giờ chiều trong 21 ngày. Chuột được định liều (10 mg/kg/liều) với hợp chất 118 hoặc đối chứng sử dụng chất dẫn thuốc (n = 15 con chuột/nhóm). Hợp chất 118 được đưa vào công thức chế phẩm trong etanol 10%, PEG-400 30% và Phosal-50PG 60% và được cho dùng theo liều ở 10 mL/kg. Thể tích khối u được tính ba lần mỗi tuần. Các phép đo chiều dài (L) và chiều rộng (W) của khối u được thực hiện thông qua thước

cặp điện tử và thể tích được tính theo phương trình sau: $V = L \times W^2/2$ sử dụng phần mềm Study Director Phiên bản 3.1.399.22 (Studylog Systems, Inc, CA, Hoa Kỳ). Chuột đã chết khi thể tích khối u $\leq 3000\ mm^3$ hoặc xuất hiện vết loét trên da. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính bằng TGI = 1-(Trung bình $TV_{\text{thời điểm (điều trị)}}$/ Trung bình $TV_{\text{thời điểm (chất dẫn thuốc)}}$) cho mỗi thời điểm đo thể tích khối u. TGI_{Max} được báo cáo là giá trị TGI lớn nhất cho thời điểm bất kỳ mà thể tích khối u được thu thập cho nhóm điều trị đó.

Thử nghiệm đếm tế bào theo dòng chảy pSTAT5 trong máu toàn phần của chuột.

Máu toàn phần được hút vào các ống phủ bột EDTA bằng cách chọc tim chuột vào ngày thứ 8 khi cho dùng theo liều với hợp chất 118 (2 giờ sau liều thứ 16). 90 µL máu toàn phần được kích thích với IL-2 của chuột 10 µL để đạt được nồng độ cuối cùng là 100 ng IL-2/mL (R&D Systems, Minneapolis, MN, cat# 402-ML) trong 20 phút ở 37 °C, CO_2 5%. Sau khi kích thích, thêm 1,8 mL dung dịch đệm cố định/dung giải Phosflow BD (BD Biosciences, San Jose, CA) đã được làm ấm trước vào trong 20 phút ở 37 °C. Tế bào được rửa hai lần trong đệm FACS (PBS của Dulbecco có BSA 0,2%) và ủ trong 30 phút trên băng trong dung dịch đệm Perm III lạnh (BD Biosciences, San Jose, CA). Tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS và tạo huyền phù lại trong 50 µL dung dịch đệm FACS có kháng thể và nhuộm trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng cùng với lắc nhẹ. Các kháng thể được thêm vào là dạng kết hợp của các chất sau: kháng thể kháng CD3- AF647, dòng 145-2C11 (Biolegend, Cat# 564279); kháng thể kháng CD4-FITC, dòng GK1.5 (Biolegend, San Diego, CA, Cat# 100406); kháng thể kháng pSTAT5 (pY694)-PE, dòng 47 (BD Biosciences, San Jose, CA, Cat # 562077); kháng thể kháng CD45-BUV395, dòng 30-F11 (BD Biosciences, San Jose, CA, cat # 564279). Sau khi nhuộm, các tế bào được rửa hai lần bằng đệm FACS và các mẫu được thu nhận trên máy đếm tế bào theo dòng chảy BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA) và được phân tích bằng phần mềm FLowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của pSTAT5 là đơn vị đo lượng STAT5 được phosphoryl hóa trong quần thể tế bào T CD3+ từ các con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 118 được báo cáo.

Bước nhuộm Granzym B của thử nghiệm đếm tế bào theo dòng chảy của các tế bào T CD8 ở lá lách của chuột.

Các con chuột được làm chết vào ngày thứ 8 của liều dùng hợp chất 118 (2 giờ sau liều thứ 16) và lá lách được cắt bỏ. Lá lách được phân ly bằng máy phân ly gentleMACS (Miltenyi

Biotec, Bergisch Gladbach, Đức), các tế bào hồng cầu được ly giải và huyền phù đơn bào được chuẩn bị. Tế bào lách được nhuộm bằng bộ kit khả kiến có thể cố định Zombie UV™ (Biolegend, San Diego, CA) được pha loãng trong PBS của Dulbecco trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để loại trừ tế bào chết, sau đó nhuộm các chất đánh dấu bề mặt trong 45 phút trên băng bằng cách sử dụng các kháng thể đếm tế bào theo dòng chảy sau đây được pha loãng trong dung dịch đệm chạy autoMACS (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Đức): kháng thể kháng CD45 được dán nhãn Brilliant Violet 510, kháng thể kháng CD3 được dán nhãn Brilliant Ultraviolet 395, kháng thể kháng CD4 được dán nhãn Brilliant Violet 786, kháng thể kháng CD8 được dán nhãn APC/Cy7. Tế bào được rửa hai lần với dung dịch đệm chạy autoMACS, được làm thấm với dung dịch đệm Cố định/Làm thấm (bộ đệm nhuộm FoxP3/yếu tố phiên mã; eBioscience) và nhuộm nội bào bằng kháng thể kháng Granzym B được dán nhãn PE được pha loãng trong dung dịch đệm thấm (Bộ đệm nhuộm FoxP3/yếu tố phiên mã; eBioscience, San Diego, CA) trong 1 giờ trên băng. Sau khi nhuộm, các tế bào được rửa hai lần bằng dung dịch đệm chạy autoMACS, và các mẫu được lấy trên máy đếm tế bào theo dòng chảy BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA) và được phân tích bằng phần mềm FLowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Tần số của tế bào Granzym B+ trong quần thể tế bào T CD8+ ở các con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 118 đã được báo cáo.

Đo xytokin trong huyết tương chuột.

Máu toàn phần được đưa vào các ống được phủ bột EDTA bằng cách chọc tim chuột vào ngày thứ 8 khi cho dùng theo liều hợp chất 118 (2 giờ sau liều thứ 16) và huyết tương được chuẩn bị bằng cách ly tâm. Xytokin trong huyết tương được đo bằng cách sử dụng Th1/Th2 Cytokine & Chemokine 20-Plex Mouse ProcartaPlex™ Panel 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Mức IP10 (pg/mL) ở các con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 118 đã được báo cáo.

Kết quả

Sự biểu hiện bên trong các tế bào khối u của PTPN2 phosphataza và bản sao tương đồng mức cao của nó, PTPN1, gần đây đã được mô tả là những chất điều hòa âm tính các đáp ứng miễn dịch hướng khối u. Hoạt tính chức năng của PTPN2 để ức chế các dòng tín hiệu của các yếu tố bên ngoài trong tế bào khối u, đặc biệt là khử phosphoryl hóa các phân tử STAT xuôi dòng của thụ thể IFNγ được xác định là một yếu tố góp phần quan trọng vào khả năng tế bào khối u né tránh hoặc ngăn chặn các đáp ứng miễn dịch chống khối u. Để

xác nhận những tuyên bố này, các chất ức chế PTPN2/N1 cụ thể đã được tạo ra và thử nghiệm về khả năng ức chế sự phát triển của khối u và gây viêm chống khối u trong mô hình khối u chuột cùng loài in vivo. Các con chuột được cấy ung thư biểu mô tuyến ruột kết của chuột, MC-38 vào sườn sau của chúng. Sau hai tuần phát triển tế bào khối u, chuột bắt đầu điều trị qua đường miệng BID trong 21 ngày với chất dẫn thuốc hoặc Hợp chất 118 đã tạo chế phẩm. Hợp chất 118 được dung nạp tốt, không có các tác dụng phụ rõ ràng về sức khỏe. Tuy nhiên, trong vòng 7-10 ngày điều trị, khối u ứ đọng và co rút rõ ràng đã được quan sát thấy ở động vật được cho dùng Hợp chất 118. Cuối cùng, 70% số chuột được điều trị bằng Hợp chất 118 đã khỏi hoàn toàn và TGI_{Max} tổng là 94% (Bảng 6). Hiệu quả đáng kể đối với khối u được quan sát thấy ở Hợp chất 118 được theo sau bằng cách kiểm tra thêm về sự tham gia trực tiếp vào mục tiêu của các hợp chất này in vivo cũng như tác động của chúng đối với các đáp ứng miễn dịch chống khối u.

Sự truyền tín hiệu IL2 trong tế bào T thúc đẩy sự cân bằng nội môi và tăng sinh tế bào T. STAT5 là phân tử truyền tín hiệu trong con đường IL2 và là mục tiêu trực tiếp của PTPN2 và PTPN1, chúng đóng vai trò là chất điều hòa âm tính của tín hiệu IL2. Chất ức chế PTPN2/N1 được cho là sẽ làm tăng quá trình phosphoryl hóa STAT5 khi được kích thích với IL2. Để chứng minh độ gắn kết đích in vivo, tác giả sáng chế đo nồng độ pSTAT5 trong tế bào T từ máu toàn phần của động vật được dùng liều chất ức chế PTPN2/N1 sau khi kích thích ex vivo máu toàn phần với IL2. Ở các con chuột được điều trị bằng Hợp chất 118, mức pSTAT5 trong tế bào T trong máu toàn phần cao hơn 1,6 lần (MFI = 1261 ± 97) so với các con vật được điều trị bằng đối chứng chất dẫn thuốc (MFI = 802 ± 52) (Bảng 6).

Một hiệu quả mong muốn của liệu pháp miễn dịch là cảm ứng các tế bào T gây độc tế bào chức năng có thể cải thiện khả năng miễn dịch khối u. Ở các con chuột được điều trị bằng Hợp chất 118, tần suất các tế bào sản xuất chức năng, granzym B (GzB) trong quần thể T CD8 + gây độc tế bào trong lá lách cao hơn 3,9 lần (4,3 ± 0,9%) so với các con vật được điều trị bằng bằng đối chứng chất dẫn thuốc (1,1 ± 0,1%) (Bảng 6).

Do chất ức chế PTPN2/N1 thúc đẩy sự truyền tín hiệu IFNγ bằng cách tăng quá trình phosphoryl hóa các phân tử tín hiệu JAK và STAT và IP10 là protein cảm ứng IFNγ, chất ức chế PTPN2/N1 được kỳ vọng sẽ làm tăng sản xuất IP10. Nồng độ IP10 trong huyết tương của chuột được điều trị bằng Hợp chất 118, cao hơn 1,7 lần (256 ± 30 pg/mL) so với các con vật được điều trị bằng đối chứng chất dẫn thuốc (153 ± 15 pg/mL) (Bảng 6).

Bảng 6: Tác động của liều BID qua đường miệng với sự điều trị được chỉ định lên sự phát triển của khối u và sự di chuyển của chất đánh dấu PD trong mô hình khối u cùng loài MC-38. TGI_{Max} đã được xác định trong toàn bộ nghiên cứu. Chất đánh dấu PD được đánh giá vào ngày thứ 8 cho dùng liều (2 giờ sau liều thứ 16). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị ±SEM.

Hợp chất	Mức ức chế tăng trưởng khối u (Max) so với chất dẫn thuốc [%]	% tế bào GzB+ trong các tế bào T CD8+ trong lá lách	Nồng độ pSTAT5 [MFI] trong các tế bào T CD3+ từ máu toàn phần IL2 được kích thích	IP10 trong huyết tương [pg/mL]
Chất dẫn thuốc	-	1,1 ± 0,1	802 ± 52	153 ± 15
118	94	4,3 ± 0,9	1261 ± 97	256 ± 30

CÁC PHƯƠNG ÁN TƯƠNG ĐƯƠNG VÀ PHẠM VI CỦA SÁNG CHẾ

Trong phần yêu cầu bảo hộ, các mạo từ trong tiếng Anh như "a", "an" và "the" có thể có nghĩa là một hoặc lớn hơn một trừ khi được chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Các yêu cầu bảo hộ hoặc phần mô tả bao gồm "hoặc" giữa một hoặc nhiều thành phần trong nhóm được coi thỏa mãn nếu một, lớn hơn một hoặc tất cả thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc cách khác có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định trừ khi chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó chính xác một thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó nhiều hơn một hoặc tất cả các thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định.

Hơn nữa, sáng chế bao gồm tất cả các dạng biến thể, dạng kết hợp và các dạng hoán vị trong đó một hoặc nhiều giới hạn, yếu tố, mệnh đề và các thuật ngữ mô tả từ một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ được liệt kê được đưa vào điểm yêu cầu bảo hộ khác. Ví dụ, điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ phụ thuộc vào điểm yêu cầu bảo hộ khác có thể được sửa đổi để bao gồm một hoặc nhiều giới hạn được tìm thấy trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ khác phụ thuộc vào cùng điểm yêu cầu bảo hộ gốc. Trong đó các yếu tố được trình bày dưới

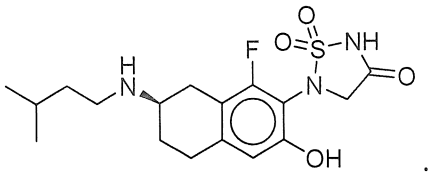
dạng danh sách, ví dụ, trong định dạng nhóm Markush, mỗi phân nhóm của các yếu tố này cũng được bộc lộ, và (các) yếu tố bất kỳ có thể bị loại bỏ khỏi nhóm. Nói chung, cần phải hiểu rằng, khi sáng chế, hoặc các khía cạnh của sáng chế, được đề cập đến là bao gồm các yếu tố và/hoặc đặc điểm cụ thể, các phương án nhất định của sáng chế hoặc các khía cạnh của sáng chế bao gồm, hoặc về cơ bản bao gồm, các yếu tố và/hoặc đặc điểm như vậy. Để cho đơn giản, các phương án đó chưa được nêu cụ thể ở đây. Cũng lưu ý rằng các thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" được dự định để mở và cho phép bao gồm các yếu tố hoặc các bước bổ sung. Khi các khoảng được đưa ra, các điểm đầu cuối được bao gồm trong khoảng này. Hơn nữa, trừ khi có quy định khác hoặc ngữ cảnh thể hiện rõ ràng khác người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu là khác, các giá trị được thể hiện bởi các khoảng có thể giả định là giá trị cụ thể bất kỳ hoặc khoảng nhỏ bất kỳ nằm trong khoảng đã nêu trong các phương án khác nhau của sáng chế, đến một phần mười của đơn vị giới hạn dưới của khoảng này, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra khác.

Đơn sáng chế này đề cập đến các bằng độc quyền sáng chế đã được cấp, các đơn sáng chế được công bố, các bài báo và các ấn phẩm khác, tất cả đều được đưa vào bản mô tả này này bằng cách viện dẫn. Nếu có xung đột giữa tài liệu tham khảo bất kỳ được viện dẫn ở đây và bản mô tả của sáng chế, thì cần phải hiểu theo bản mô sáng chế. Ngoài ra, phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế thuộc tình trạng kỹ thuật có thể được loại trừ một cách rõ ràng khỏi một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ. Bởi vì các phương án như vậy được coi là được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các phương án này có thể được loại trừ ngay cả khi việc loại trừ này không được nêu rõ trong bản mô tả này. Phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế có thể được loại trừ khỏi điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ, vì bất kỳ lý do gì, cho dù có hoặc không liên quan đến sự tồn tại của tình trạng kỹ thuật.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể xác định được bằng cách sử dụng các thử nghiệm thông thường không nhiều hơn các phương án tương đương so với các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Phạm vi của các phương án được mô tả trong bản mô tả này không nhằm mục đích giới hạn ở phần mô tả trên đây, mà được nêu trong phần Yêu cầu bảo hộ dưới đây. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng những phương án thay đổi và sửa đổi khác nhau đối với phần mô tả này có thể được thực hiện mà không trệch khỏi tinh thần hoặc phạm vi của sáng chế, như được xác định trong phần Yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



2. Hợp chất trong đó hợp chất này là 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion, hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là muối dược dụng của 5-{(7*R*)-1-flo-3-hydroxy-7-[(3-metylbutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl}-1λ^6,2,5-thiadiazolidin-1,1,3-trion.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Calico and AbbVie Inc

<120> CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TYROSIN PHOSPHATAZA

<130> CLS-016WO

<150> US62/818447
<151> 14-03-2019

<160> 3

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 404
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<400> 1

Met Ala Met Pro Thr Thr Ile Glu Arg Glu Phe Glu Glu Leu Asp Thr
1 5 10 15

Gln Arg Arg Trp Gln Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Arg Asn Glu Ser His
20 25 30

Asp Tyr Pro His Arg Val Ala Lys Phe Pro Glu Asn Arg Asn Arg Asn
35 40 45

Arg Tyr Arg Asp Val Ser Pro Tyr Asp His Ser Arg Val Lys Leu Gln
50 55 60

Asn Ala Glu Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Val Asp Ile Glu Glu
65 70 75 80

Ala Gln Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys
85 90 95

Cys His Phe Trp Leu Met Val Trp Gln Gln Lys Thr Lys Ala Val Val
100 105 110

Met Leu Asn Arg Ile Val Glu Lys Glu Ser Val Lys Cys Ala Gln Tyr
115 120 125

Trp Pro Thr Asp Asp Gln Glu Met Leu Phe Lys Glu Thr Gly Phe Ser
130 135 140

Val Lys Leu Leu Ser Glu Asp Val Lys Ser Tyr Tyr Thr Val His Leu
145 150 155 160

Leu Gln Leu Glu Asn Ile Asn Ser Gly Glu Thr Arg Thr Ile Ser His
165 170 175

Phe His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala
180 185 190

Ser Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Asn
195 200 205

Pro Asp His Gly Pro Ala Val Ile His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg
210 215 220

Ser Gly Thr Phe Ser Leu Val Asp Thr Cys Leu Val Leu Met Glu Lys
225 230 235 240

Gly Asp Asp Ile Asn Ile Lys Gln Val Leu Leu Asn Met Arg Lys Tyr
245 250 255

Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Pro Asp Gln Leu Arg Phe Ser Tyr Met
260 265 270

Ala Ile Ile Glu Gly Ala Lys Cys Ile Lys Gly Asp Ser Ser Ile Gln
275 280 285

Lys Arg Trp Lys Glu Leu Ser Lys Glu Asp Leu Ser Pro Ala Phe Asp
290 295 300

His Ser Pro Asn Lys Ile Met Thr Glu Lys Tyr Asn Gly Asn Arg Ile
305 310 315 320

Gly Leu Glu Glu Glu Lys Leu Thr Gly Asp Arg Cys Thr Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Lys Met Gln Asp Thr Met Glu Glu Asn Ser Glu Ser Ala Leu Arg
340 345 350

Lys Arg Ile Arg Glu Asp Arg Lys Ala Thr Thr Ala Gln Lys Val Gln
355 360 365

Gln Met Lys Gln Arg Leu Asn Glu Asn Glu Arg Lys Arg Lys Arg Pro
370 375 380

Arg Leu Thr Asp Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser His His His His
385 390 395 400

His His His His

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<220>
<221> X
<222> (1)..(1)
<223> (Oregon xanh lá)-(NH-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-CO)-L-threonin

<220>
<221> X
<222> (5)..(5)
<223> O-phospho-L-tyrosin

<220>
<221> X
<222> (13)..(13)
<223> L-lysin-NH2

<400> 2

Xaa Arg Asp Ile Xaa Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Xaa
1 5 10

<210> 3
<211> 339

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<400> 3

Met Ala His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg Gly
1 5 10 15

Ser His Met Glu Met Glu Lys Glu Phe Glu Gln Ile Asp Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Trp Ala Ala Ile Tyr Gln Asp Ile Arg His Glu Ala Ser Asp Phe
35 40 45

Pro Cys Arg Val Ala Lys Leu Pro Lys Asn Lys Asn Arg Asn Arg Tyr
50 55 60

Arg Asp Val Ser Pro Phe Asp His Ser Arg Ile Lys Leu His Gln Glu
65 70 75 80

Asp Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Ile Lys Met Glu Glu Ala Gln
85 90 95

Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys Gly His
100 105 110

Phe Trp Glu Met Val Trp Glu Gln Lys Ser Arg Gly Val Val Met Leu
115 120 125

Asn Arg Val Met Glu Lys Gly Ser Leu Lys Cys Ala Gln Tyr Trp Pro
130 135 140

Gln Lys Glu Glu Lys Glu Met Ile Phe Glu Asp Thr Asn Leu Lys Leu
145 150 155 160

Thr Leu Ile Ser Glu Asp Ile Lys Ser Tyr Tyr Thr Val Arg Gln Leu
165 170 175

Glu Leu Glu Asn Leu Thr Thr Gln Glu Thr Arg Glu Ile Leu His Phe
180 185 190

His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala Ser
195 200 205

Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Ser Pro
210 215 220

Glu His Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser
225 230 235 240

Gly Thr Phe Cys Leu Ala Asp Thr Cys Leu Leu Leu Met Asp Lys Arg
245 250 255

Lys Asp Pro Ser Ser Val Asp Ile Lys Lys Val Leu Leu Glu Met Arg
260 265 270

Lys Phe Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Ala Asp Gln Leu Arg Phe Ser
275 280 285

Tyr Leu Ala Val Ile Glu Gly Ala Lys Phe Ile Met Gly Asp Ser Ser
290 295 300

Val Gln Asp Gln Trp Lys Glu Leu Ser His Glu Asp Leu Glu Pro Pro
305 310 315 320

Pro Glu His Ile Pro Pro Pro Pro Arg Pro Pro Lys Arg Ile Leu Glu
325 330 335

Pro His Asn