



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07D 487/14; A61K 31/5025; C07D 498/14; A61K 31/4985; A61P 31/16 (13) B



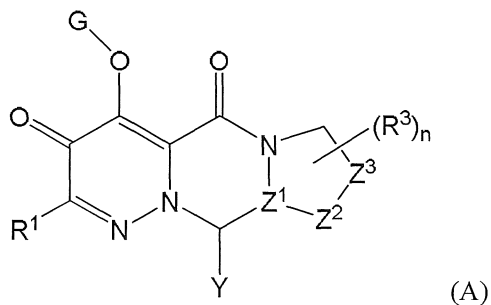
1-0048300

-
- (21) 1-2020-05324 (22) 26/02/2019
(86) PCT/IB2019/051549 26/02/2019 (87) WO2019/166950 06/09/2019
(30) 62/636,378 28/02/2018 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/12/2020 393A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland
(72) Maxime DAUPHINAIS (CA); Rama JAIN (US); Dennis Christofer KOESTER
(DE); James R. MANNING (US); Vanessa MARX (CA); Daniel POON (US); Lifeng
WAN (CN); Xiaojing Michael WANG (US); Aregahegn YIFRU (CA); Qian ZHAO
(CN).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

-
- (54) CÁC HỢP CHẤT ỨC CHẾ SỰ SAO CHÉP CỦA ORTHOMYXOVIRUT, DƯỢC
PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-05324

(57) Sáng chế đề xuất các chất dẫn xuất của 10-(đi(phenyl)metyl)-4-hydro-8,9,9a-10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2:4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion và các hợp chất liên quan có công thức (A) làm chất ức chế sao chép orthomyxovirut nhằm điều trị cúm:



Hợp chất cụ thể được ưu tiên ví dụ là (9aR,10S)-10-((S)-4-florophenyl)(3-triflorometyl)phenyl-metyl)-4-hydro-8,9,9a-10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2:4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (Ví dụ 1). Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm và tổ hợp chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[001] Sáng chế đề xuất các hợp chất mà ức chế sự sao chép của orthomyxovirut và các tiền được chất của chúng, và do đó có thể được dùng để điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirut. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất này và bộc lộ các phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirut.

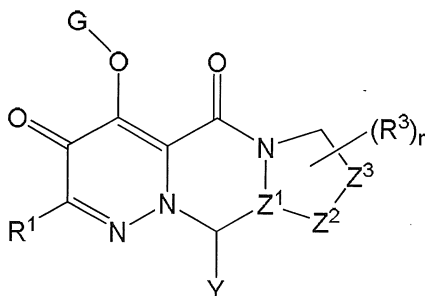
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[002] Orthomyxovirut có hệ gen ARN sợi đơn đối mã, và sao chép trong nhân của các tế bào đã bị nhiễm, vì chúng không có bộ máy để tạo ra cấu trúc chóp để tạo ra chính ARN thông tin của chúng. Các thành viên thuộc họ Orthomyxovirut có polymeraza của ARN phụ thuộc ARN với hoạt tính endonucleaza mà phân cắt đoạn FP1056 của đầu 5' có chóp của ARN thông tin của tế bào; tiếp đó, polymeraza ARN sử dụng sản phẩm phân cắt làm đoạn mồi để tổng hợp ARN thông tin của virus. Quy trình này được biết là dành giật chóp. Endonucleaza này đã được nhận biết là đích hứa hẹn cho việc phát triển của kháng virus có tác dụng đối với orthomyxovirut. *ACS Med. Chem. Letters*, 2014, vol. 5, 61-64. Các chất ức chế của endonucleaza này đã được bộc lộ, ví dụ, trong công bố đơn quốc tế số WO2015/038660, patent Mỹ số 8,987,441, WO2010/147068, và các đơn đăng ký sáng chế Mỹ số US2012/022251, US2013/0197219, US2014/256937, và US2015/0072982, mà thông báo rằng các chất ức chế này là hữu ích để điều trị nhiễm cúm ở động vật có vú.

[003] Họ orthomyxovirut bao gồm cúm A, cúm B và cúm C, tất cả đều có thể gây nhiễm ở người, cũng như vài giống virus khác mà nói chung không gây nhiễm ở người. Cúm A có độc lực mạnh nhất trong số các tác nhân gây bệnh này ở người, thường chiếm đại đa số ca cúm nghiêm trọng trong mùa cúm điển hình. Ước tính rằng bệnh cúm gây tử vong nhiều đến 40.000 người mỗi năm ở Mỹ, bất chấp việc sử dụng rộng rãi vaccin để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh cúm; do vậy có nhu cầu lớn đối với các liệu pháp kháng virus hữu hiệu để điều trị bệnh cúm, đặc biệt là cúm A. Sáng chế đề xuất các hợp chất mà ức chế sự sao chép của orthomyxovirut, kể cả cúm A, cúm B và cúm C. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng các hợp chất này đạt được hiệu quả kháng virus của chúng bằng cách ức chế chức năng endonucleaza của polymeaza của virus. Vì endonucleaza này được bảo toàn ở mức độ cao ở các chủng cúm A virus (id.), nên các hợp chất là đặc biệt hữu ích để điều trị cúm A.

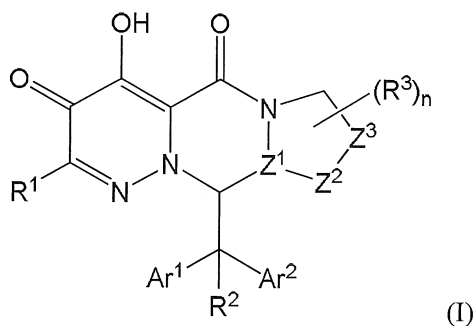
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

[004] Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất ức chế sự sao chép của orthomyxovirut, được phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A):



như được bộc lộ chi tiết trong bản mô tả này.

[005] Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là H, halo, CN, COOR*, -CONR*₂, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ -OR* và -NR*₂, C₁-C₄ haloalkyl;

mỗi lần R* xuất hiện độc lập là H hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng -OR hoặc -NR₂;

Z^1 là N, và Z^2 là C(R)₂;

hoặc Z^1 là CH, và Z^2 là NR, O, S, hoặc CH₂;

Z^3 là CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- hoặc CX₂ trong đó X là halo;

Q được chọn từ -NR-, O, S, SO, và SO₂;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C₁₋₄ alkyl, -OR, C₁₋₄ haloalkoxy, -NR₂ và C₁₋₄ haloalkyl;

mỗi nhóm R³ là phần tử thế tùy ý có mặt ở nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân chứa Z^2 và Z^3 , và được chọn một cách độc lập trong số -OR, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, oxo, CN, -NR₂, và C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C₁₋₄ alkyl, -OR, C₁₋₄ haloalkoxy, -NR₂, và C₁₋₄ haloalkyl;

n bằng 0 đến 2;

mỗi gốc Ar^1 và Ar^2 độc lập với nhau là phenyl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và mỗi gốc được thể một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

và Ar^1 và Ar^2 tùy ý được liên kết với nhau bằng cầu có công thức $-C(R^L)_2-L-$ để tạo ra nhóm ba vòng, trong đó mỗi nhóm Ar^1 và Ar^2 tùy ý được thể bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

mỗi lần R xuất hiện độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl tùy ý được thể bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{1-4} haloalkyl;

L được chọn từ S, S=O, SO₂, O, NR, $C(R^L)_2$ và CF₂; và

và mỗi nhóm R^L độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl;

như được bộc lộ chi tiết trong bản mô tả này.

[006] Sáng chế bao gồm các hợp chất này, các muối được dụng của chúng, và các chế phẩm và các tổ hợp gồm các hợp chất này (kể cả các muối được dụng), và các phương pháp sử dụng chúng như được bộc lộ chi tiết hơn trong bản mô tả này.

[007] Các hợp chất có công thức (A) là chất ức chế chức năng của endonucleaza của virus cúm như được thể hiện theo dữ liệu của sáng chế, và chúng ức chế sự sao chép của virus cúm. Do đó, các hợp chất này là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm orthomyxovirus ở các động vật có vú dễ bị nhiễm như vậy, và là đặc biệt hữu ích để điều trị nhiễm virus cúm ở người. Chúng còn có thể được dùng để ức chế sự sao chép của orthomyxovirus, kể cả virus cúm, ở tế bào.

[008] Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (A) đã được trộn với ít nhất là một chất mang được dụng hoặc tá dược, tùy ý đã được trộn với hai hoặc nhiều chất mang được dụng hoặc các tá dược. Các hợp chất có thể được dùng làm các muối được dụng.

[009] Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị đối tượng đã bị nhiễm cúm A, B hoặc C, mà bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu điều trị đó dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (A) hoặc phân nhóm hoặc loại bất kỳ của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Đối tượng có thể là động vật có vú, và tốt hơn nếu là người, mặc dù các hợp chất và các phương pháp theo sáng chế là thích hợp nhằm mục đích điều trị loài khác mà nhiễm phải cúm A, cúm B, hoặc cúm C, cũng như orthomyxovirus khác. Sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (A) và phân nhóm hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này, và tất cả các chất đồng phân lập thể (kể cả

các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh) trừ khi chất đồng phân cụ thể được nêu rõ ràng, cũng như các chất hồ biến và các phiên bản giàu về mặt đồng vị của chúng (kể cả các thay thế đơteri) cũng như các muối được dụng của các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các chất đa hình của các hợp chất có công thức (A) (hoặc công thức phụ của chúng) và các muối của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0010] Các định nghĩa dưới đây được áp dụng trừ khi được nêu rõ khác:

[0011] Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” được dùng trong bản mô tả này để chỉ flo, brom, clo hoặc iot, cụ thể là nó thường được dùng để chỉ flo hoặc clo khi đã được gắn vào nhóm alkyl, và còn bao gồm brom hoặc iot khi ở trên nhóm aryl hoặc heteroaryl.

[0012] Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” được dùng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, để chỉ nguyên tử nitơ (N), oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S).

[0013] Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ gốc hydrocarbon mạch không có nhánh hoặc mạch nhánh no hoàn toàn có đến 10 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ alkyl chỉ các gốc hydrocarbon có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl và các nhóm tương tự. Alkyl được thế là nhóm alkyl chứa một hoặc nhiều phần tử thế thay cho hydro, như một, hai, hoặc ba phần tử thế, đến số lượng hydro có mặt ở nhóm alkyl không được thế. Các phần tử thế thích hợp cho nhóm alkyl, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, có thể được chọn từ halogen, CN, oxo, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, amino, (C₁₋₄ alkyl)amino, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylsulfonyl, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, COOH, COO(C₁₋₄ alkyl), -O(C=O)-C₁₋₄ alkyl, nhóm -NHC(=O)C₁₋₄ alkyl và -NHC(=O)OC₁₋₄ alkyl, khi các phần tử thế cho xycloalkyl hoặc phenyl đã được thế là đến ba nhóm được chọn từ Me, Et, -OMe, -OEt, CF₃, halo, CN, OH, và NH₂.

[0014] Thuật ngữ “alkylen” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl hóa trị hai có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, và hai hóa trị mở để gắn vào các dấu hiệu khác. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ alkylen chỉ gốc có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, sec-butylen, iso-butylen, tert-butylen, n-pentylen, isopentylen, neopentylen, n-hexylen, 2,2-dimethylbutylen, và các nhóm tương tự. Alkylen được thế là nhóm alkylen chứa một hoặc nhiều, như một, hai hoặc ba phần tử thế; trừ khi có quy định khác, các phần tử thế thích hợp cho nhóm alkylen được chọn từ các phần tử thế liệt kê trên đây đối với nhóm alkyl.

[0015] Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ alkyl như được xác định trong bản mô tả này, mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo. Haloalkyl có thể là monohaloalkyl, đihaloalkyl, trihaloalkyl, hoặc polyhaloalkyl kể cả perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một clo hoặc flo trong nhóm alkyl. Clo và flo thường có mặt ở dạng phần tử thế trên các nhóm alkyl hoặc xycloalkyl; flo, clo và bromo thường có mặt ở nhóm aryl hoặc heteroaryl. Các nhóm đihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc tổ hợp gồm các nhóm halo khác nhau trên alkyl. Thông thường, polyhaloalkyl chứa đến 12, hoặc 10, hoặc 8, hoặc 6, hoặc 4, hoặc 3, hoặc 2 nhóm halo. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về haloalkyl bao gồm flometyl, điflometyl, triflometyl, clometyl, điclometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, pentaflloetyl, heptaflopropyl, điflocloetyl, đicloflometyl, đifloetyl, điflopropyl, đicloetyl và điclopropyl. Thuật ngữ perhalo-alkyl chỉ alkyl có tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng các nguyên tử halo, ví dụ, triflometyl.

[0016] Thuật ngữ “alkoxy” được dùng trong bản mô tả này để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl được xác định như nêu trên. Các ví dụ đại diện về alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, và các nhóm tương tự. Nói chung, các nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, thông thường hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

[0017] Thuật ngữ “alkoxy được thế” có nghĩa là nhóm alkoxy chứa một hoặc nhiều, như một, hai hoặc ba phần tử thế trên phần alkyl của alkoxy. Trừ khi có quy định khác, các phần tử thế thích hợp được chọn từ các phần tử thế liệt kê trên đây đối với nhóm alkyl, chỉ khác là hydroxyl và amino thường không có mặt trên cacbon mà được gắn một cách trực tiếp vào oxy của nhóm ‘alkyl-O’ đã được thế.

[0018] Tương tự, từng phần alkyl của các nhóm khác như “alkylaminocarbonyl”, “alkoxy-alkyl”, “alkoxycarbonyl”, “alkoxy-carbonylalkyl”, “alkylsulfonyl”, “alkylsulfoxy”, “alkylamino”, “haloalkyl” sẽ có cùng nghĩa như được bộc lộ trong định nghĩa nêu trên về “alkyl”. Khi được dùng theo cách này, trừ khi có quy định cụ thể khác, nhóm alkyl thường là alkyl có 1 đến 4 cacbon và không được thế tiếp bằng các nhóm khác với thành phần đã nêu tên. Khi các nhóm alkyl này được thế, thì các phần tử thế thích hợp là các phần tử đã được nêu tên trên đây cho các nhóm alkyl trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

[0019] Thuật ngữ “haloalkoxy” được dùng trong bản mô tả này để chỉ haloalkyl-O-, trong đó haloalkyl được xác định như nêu trên. Các ví dụ đại diện về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometoxy, điflometoxy, triflometoxy, triclometoxy, 2-cloetoxo, 2,2,2-trifloetoxo, 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propoxy, và các nhóm tương tự. Nói chung, các nhóm haloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

[0020] Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "xycloalkyl" để chỉ các nhóm hydrocarbon không thơm no hoặc không no một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc vòng spiro bao gồm 3 đến 12 nguyên tử cacbon: nhóm xycloalkyl có thể là không no, và có thể được ngưng tụ với nhân khác mà có thể là no, không no hoặc thơm, với điều kiện nguyên tử trên nhân của nhóm xycloalkyl mà được liên kết với công thức phân tử đang được quan tâm không là cacbon của nhân thơm. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ xycloalkyl chỉ các nhóm hydrocarbon vòng có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon trên nhân hoặc từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon trên nhân. Tốt hơn là, các nhóm xycloalkyl là các nhân no một vòng có 3 đến 7 nguyên tử trên nhân, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, trừ khi có quy định khác.

[0021] Xycloalkyl được thể là nhóm xycloalkyl được thể bằng một, hoặc hai, hoặc ba, hoặc nhiều hơn ba phần tử thể, đến số lượng hydro trên nhóm không được thể. Nói chung, xycloalkyl được thể có 1 đến 4 phần tử thể trừ khi có quy định khác. Các phần tử thể thích hợp, trừ khi có quy định khác, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, thiol, xyano, nitro, oxo, C₁-C₄-alkylimino, C₁-C₄-alkoximino, hydroxyimino, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-thioalkyl, C₂-C₄-alkenyloxy, C₂-C₄-alkynyloxy, C₁-C₄-alkylcarbonyl, carboxy, C₁-C₄-alkoxycarbonyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, đi-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, đi-C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonylamino, C₁-C₄-alkylcarbonyl(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₄-alkylsulfamoyl, và C₁-C₄-alkylaminosulfonyl, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocarbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) còn có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ danh mục gồm các phần tử thể cho các nhóm 'alkyl' trong bản mô tả này. Các phần tử thể được ưu tiên đối với nhóm xycloalkyl bao gồm C₁-C₄ alkyl và các phần tử thể liệt kê trên đây làm các phần tử thể thích hợp cho nhóm alkyl.

[0022] Các nhóm hydrocarbon một vòng làm ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl và các nhóm tương tự. Các nhóm hydrocarbon hai vòng làm ví dụ minh họa bao gồm bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphtyl, decahydronaphtyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-đimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl và các nhóm tương tự. các nhóm hydrocarbon ba vòng làm ví dụ minh họa bao gồm adamantyl và các nhóm tương tự.

[0023] Tương tự, mỗi phần xycloalkyl của các nhóm khác như "xycloalkyloxy", "xycloalkoxyalkyl", "xycloalkoxycarbonyl", "xycloalkoxy-carbonylalkyl", "xycloalkylsulfonyl", "haloxycloalkyl" sẽ có cùng nghĩa như được bộc lộ trong định nghĩa nêu trên về "xycloalkyl". Khi được dùng trong các thuật ngữ này, xycloalkyl thường là nhân một vòng gồm 3 đến 7 cacbon, mà

không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 nhóm. Khi được thế một cách tùy ý, các phần tử thế thường được chọn từ C₁-C₄ alkyl và those nêu trên là thích hợp đối với nhóm alkyl.

[0024] Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "aryl" để chỉ hydrocacbon thơm nhóm có 6 đến 14 nguyên tử cacbon trên phần nhân. Nói chung, aryl là một vòng, hai vòng hoặc ba vòng aryl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon, thường 6 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, phenyl hoặc naphtyl. Hơn thế nữa, thuật ngữ "aryl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ phần tử thế thơm mà có thể là một nhân thơm, hoặc nhiều nhân thơm mà được dung hợp với nhau. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm phenyl, naphtyl và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, với điều kiện tetrahydronaphtyl được liên kết với công thức mà được mô tả thông qua cacbon của nhân thơm của tetrahydronaphtyl nhóm. Trừ khi có quy định cụ thể khác, nhóm aryl được ưu tiên là phenyl.

[0025] Aryl được thế là nhóm aryl được thế bằng 1 đến 5 (như một, hoặc hai, hoặc ba) phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, thiol, xyano, nitro, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-thioalkyl, C₂-C₄-alkenyloxy, C₂-C₄-alkynyloxy, halogen, C₁-C₄-alkylcarbonyl, carboxy, C₁-C₄-alkoxycarbonyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, đi-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, đi-C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonylamino, C₁-C₄-alkylcarbonyl(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, sulfamoyl, C₁-C₄-alkylsulfamoyl, và C₁-C₄-alkylaminosulfonyl trong đó mỗi nhóm hydrocacbon trong số các nhóm hydrocacbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) còn có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ các nhóm liệt kê trên đây là các phần tử thế thích hợp cho nhóm alkyl. Các phần tử thế được ưu tiên cho nhóm aryl đã được thế là C₁₋₄ alkyl và các nhóm mà đã được nêu tên trên đây làm các phần tử thế thích hợp cho nhóm alkyl, không kể các nhóm hóa trị hai như oxo.

[0026] Tương tự, mỗi phần aryl của các nhóm khác như "aryloxy", "aryloxyalkyl", "aryloxycarbonyl", "aryloxy-carbonylalkyl" sẽ có cùng nghĩa như được bộc lộ trong định nghĩa nêu trên về "aryl".

[0027] Thuật ngữ "heterocyclyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ gốc dị vòng mà là no hoặc không no một phần nhưng không thơm, và có thể là nhân một vòng hoặc đa vòng (trong trường hợp của nhân đa vòng, thì cụ thể là hai vòng, ba vòng hoặc nhân vòng spiro); và có 3 đến 14, thông thường hơn là 4 đến 10, và tốt nhất là 5 hoặc 6 nguyên tử trên nhân; trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến bốn, đặc biệt là một hoặc hai nguyên tử trên nhân là các nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và N (do đó, các nguyên tử còn lại trên nhân là cacbon). Thậm chí nếu nó được mô tả, ví dụ, là nhân gồm 5 đến 6 nguyên tử C, thì dị vòng chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại như nguyên tử trên nhân và các nguyên tử còn lại trên nhân là cacbon, và có số lượng nguyên tử trên nhân đã nêu, ví dụ 5 đến 6 theo ví dụ này. Tốt hơn, nếu

nhóm heterocyclyl có một hoặc hai nguyên tử khác loại như vậy làm nguyên tử trên nhân, và tốt hơn nếu các nguyên tử khác loại không liên kết một cách trực tiếp với nhau. Tốt hơn, nếu nhân liên kết (tức là nhân nối với công thức đang được quan tâm) có 4 đến 12, đặc biệt là 5 đến 7, nguyên tử trên nhân trừ khi có quy định khác. Nhóm dị vòng có thể được dung hợp với nhân thơm, với điều kiện nguyên tử của nhóm dị vòng được gắn vào công thức đang được quan tâm là không thơm. Nhóm dị vòng có thể được gắn vào công thức đang được quan tâm thông qua nguyên tử khác loại (thông thường nitơ) hoặc nguyên tử cacbon của nhóm dị vòng. Heterocyclyl có thể bao gồm các nhân đã được dung hợp hoặc được bắc cầu cũng như các nhân vòng spiro, và chỉ một nhân đa vòng của nhóm dị vòng cần chứa nguyên tử khác loại làm nguyên tử trên nhân. Các ví dụ về dị vòng bao gồm tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1,4-dioxan, morpholin, 1,4-dithian, piperazin, piperidin, 1,3-dioxolan, imidazolidin, imidazolin, pyrolin, pyrrolidin, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithian, oxathian, thiomorpholin, và các nhóm tương tự.

[0028] Heterocyclyl được thể là nhóm heterocyclyl được thể một cách độc lập bằng 1 đến 5 (như một, hoặc hai, hoặc ba) phần tử thể được chọn từ các phần tử thể nêu trên đối với nhóm cycloalkyl.

[0029] Tương tự, mỗi phần heterocyclyl của các nhóm khác như “heterocycloxy”, “heterocycloxyalkyl”, “heterocycloxy carbonyl” sẽ có cùng nghĩa như được bộc lộ trong định nghĩa nêu trên về “heterocyclyl”.

[0030] Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ hệ nhân thơm có 5 đến 14 cạnh một vòng hoặc hai vòng hoặc ba vòng-hệ nhân thơm có 5 đến 14 cạnh một vòng- hoặc hai vòng- hoặc ba vòng, có 1 đến 8 nguyên tử khác loại làm thành phần trên nhân, với các nguyên tử còn lại trên nhân là cacbon, và các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Nói chung, heteroaryl là hệ nhân có 5 đến 10 cạnh, đặc biệt là một vòng có 5 đến 6 cạnh hoặc an nhóm hai vòng có 8 đến 10 cạnh. Các nhóm heteroaryl thường bao gồm 2- hoặc 3-thienyl, 2- hoặc 3-furyl, 2- hoặc 3-pyryl, 2-, 4-, hoặc 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-thiazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-oxazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl, 3- hoặc 5-1,2,4-triazolyl, 4- hoặc 5-1,2,3-triazolyl, 1- hoặc 2-tetrazolyl, 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, 3- hoặc 4-pyridazinyl, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, và 2-, 4-, hoặc 5-pyrimidinyl.

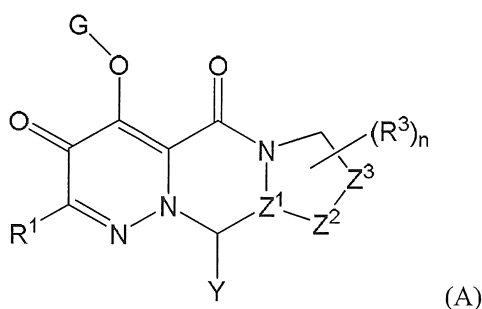
[0031] Thuật ngữ “heteroaryl” còn được dùng để chỉ nhóm, trong đó nhân dị thơm được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhân aryl, cycloalkyl, hoặc heterocyclyl. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinoliny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazolyl, và 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl.

[0032] Heteroaryl được thể là nhóm heteroaryl chứa một hoặc nhiều phần tử thể, thường là một hoặc hai phần tử thể, chọn trong số các phần tử thể nêu trên là thích hợp đối với nhóm aryl.

[0033] Tương tự, mỗi phần heteroaryl của các nhóm khác như “heteroaryloxy”, “heteroaryl-oxyalkyl”, “heteroaryloxycarbonyl” sẽ có cùng nghĩa như được bộc lộ trong định nghĩa nêu trên về “heteroaryl”.

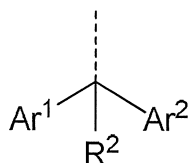
[0034] Các phương án khác nhau theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này. Sẽ nhận ra được rằng các dấu hiệu đã nêu trong từng phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu đã nêu khác để tạo ra các phương án khác nữa theo sáng chế. Các phương án được liệt kê dưới đây là đại diện cho các khía cạnh của sáng chế:

[0035] Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (A):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Y là nhóm bao gồm công thức



trong đó đường nét đứt thể hiện liên kết nối Y với lõi gồm ba vòng có công thức (A);

G là H hoặc nhóm được chọn từ R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, và $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, trong đó mỗi nhóm R^0 độc lập là H hoặc nhóm được chọn từ C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_7 xycloalkyl, và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân; và mỗi nhóm R^0 mà không là H tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CN, -OH, amino, C_{1-4} alkyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CN, -OH, oxo, amino, C_{1-4} alkyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

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

R^1 là H, halo, CN, $COOR^*$, $-CONR^*_2$, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-OR^*$ và $-NR^*_2$, C_1-C_4 haloalkyl;

mỗi lần R^* xuất hiện độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng $-OR$ hoặc $-NR_2$;

Z^1 là N, và Z^2 là $C(R)_2$;

hoặc Z^1 là CH, và Z^2 là NR, O, S, hoặc CH_2 ;

Z^3 là CH_2 , Q, $-CH_2-CH_2-$, $-Q-CH_2-$, $-CH_2-Q-$, $-CH_2-Q-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ hoặc CX_2 trong đó X là halo, ví dụ, F;

Q được chọn từ $-NR-$, O, S, SO, và SO_2 ;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-4} alkyl, $-OR$, C_{1-4} haloalkoxy, $-NR_2$, và C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 là phần tử thế tùy ý có mặt ở nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân chứa Z^2 và Z^3 , và được chọn một cách độc lập trong số $-OR$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, oxo, CN, $-NR_2$, và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-4} alkyl, $-OR$, C_{1-4} haloalkoxy, $-NR_2$, và C_{1-4} haloalkyl;

n bằng 0 đến 2;

mỗi gốc Ar^1 và Ar^2 độc lập với nhau là phenyl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và mỗi gốc được thế một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

và Ar^1 và Ar^2 tùy ý được liên kết với nhau bằng cầu có công thức $-C(R^L)_2-L-$ để tạo ra nhóm ba vòng, trong đó mỗi nhóm Ar^1 và Ar^2 tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

mỗi lần R xuất hiện độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{1-4} haloalkyl;

L được chọn từ S, S=O, SO_2 , O, NR, $C(R^L)_2$ và CF_2 ; và

và mỗi nhóm R^L độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl.

[0036] Theo một phương án, các hợp chất có công thức (A) không bao gồm hợp chất được chọn từ:

- 1 12-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]-triazin-3,5-dion;
- 2 12-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 3 12-(bis(4-clophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;

- 4 12-(bis(3-clophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 5 12-(bis(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 6 13-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,10,11-tetrahydro-7H,13H-pyridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazin-o[1,2-a][1,2]diazepin-3,5-dion;
- 7 13-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,10,11-tetrahydro-7H,13H-pyridazino[1',6':4,5]-[1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepin-3,5-dion;
- 8 (R)-12-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 9 (S)-12-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 10 (9aR,10S)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino-[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 11 (9aR,10R)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino-[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 12 (9aS,10R)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino-[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 13 (9aS,10S)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino-[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 14 (9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 15 (9aR,10R)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 16 (9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 17 (9aS,10R)-10-((S)-(3-clophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 18 (10aS,11R)-11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]pyr-azino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion;
- 19A 12-benzhydryl-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-b]-[1,3]oxazin-6,8-dion;
- 19B 12-benzhydryl-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-b]-[1,3]oxazin-6,8-dion;

- 20 11-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9-dihydro-7H,11H-pyrazolo[1,2-a]pyridazino[1,6-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 21 12-(1,1-diphenyletyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 22 12-(bis(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 23A 12-benzhydryl-4-hydroxy-10-metyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 23B 12-benzhydryl-4-hydroxy-10-metyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 24 12-benzhydryl-4-hydroxy-7-metyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 25A 12-benzhydryl-4-hydroxy-7,10-dimetyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 25B 12-benzhydryl-4-hydroxy-7,10-dimetyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 26A 12-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 26B 12-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 27A 12-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 27B 12-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 28A 12-(7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 28B 12-(7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 29 (S)-12-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 30 (S)-12-(bis(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;
- 31 (R)-12-(bis(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

- 32 (9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 33 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 34 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 35 (9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 36 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 37 (9aR,10S)-10-((S)-(4-flo-2-metylphenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 38 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 39 (9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 40 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 41 (9aR,10S)-10-((R)-(4-flo-2-metylphenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 42 (9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(2-metoxyphephenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 43 (9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(o-tolyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 44 (9aR,10S)-10-(bis(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5-
]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 45 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 46 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 47 (9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 48 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

- 49 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 50 (9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(3,4,5-triflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 51 (9aR,10S)-10-((S)-(2-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 52 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 53 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 54 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 55 (9aR,10S)-10-((S)-(2-flophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 56 (9aR,10S)-10-((S)-(4-flo-2-metylphenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 57 (9aR,10S)-10-((S)-(2-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 58 (9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 59 (9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 60 (9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 61 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 62 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 63 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 64 (9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(3,4,5-triflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro
7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 65 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

- 66 (9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(o-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 67 (9aR,10R)-10-((S)-(4-flophenyl)(o-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 68 (9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
o[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 69 (9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5-
]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 70 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 71 (9aR,10S)-10-((S)-(4-flo-2-methylphenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 72 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(2,4-diflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 73 (9aR,10R)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5-
]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 74 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 75 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 76 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(3,5-diflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 77 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 78 (9aR,10S)-10-(bis(3,4-diflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 79 (9aR,10S)-10-(bis(2,4-diflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 80 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-
pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 81 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-
7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 82 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetra-
hydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

- 83 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 84 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 85 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 86 (9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(o-tolyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 87 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 88 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 89 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 90 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 91 (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 92 (9aR,10S)-10-((R)-(4-flo-2-metylphenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 93 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 94 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 95 (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 96 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(3,5-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 97 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 98 (9aR,10S)-10-((S)-(2,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 99 (9aR,10S)-10-((S)-(2,5-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

- 100 (9aR,10S)-10-((S)-(2,5-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 101 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 102 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 103 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 104 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 105 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 106 10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 107 4-((R)-(3-flophenyl)((9aR,10S)-4-hydroxy-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-10-yl)metyl)benzonitril;
- 108 (9aR,10S)-10-((S)-(4-clophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 109 (9aR,10S)-10-((R)-(3-clophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 110 (9aR,10S)-10-((S)-(2-bromophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 111 (9aR,10S)-10-((R)-(2-bromophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 112 (9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(o-tolyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 113 (9aR,10S)-10-((S)-(3-clophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 114 (9aR,10S)-10-((R)-(3-clophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 115 (9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,7-dimetyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 116 (9aR,10R)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,7-dimetyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

- 117 (7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7-metyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 118 (7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7-metyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 119 (7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7-metyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 120 (7R,9aR,10R)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7-metyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 121 (8S,9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8-metoxo-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 122 (8R,9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8-metoxo-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 123 (10aR,11S)-11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion;
- 124A 11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10,10a,11-hexahdropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dion;
- 124B 11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10,10a,11-hexahdropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dion;
- 125A 11-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10,10a,11-hexahdropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 125B 11-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10,10a,11-hexahdropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 126 11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-c]-[1,4]oxazin-3,5-dion;
- 127 11-benzhydryl-4-hydroxy-7-metyl-7,8,9,10,10a,11-hexahdropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;
- 128 (9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metylbutanoat;
- 129 (9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metylbutanoat;
- 130 (9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl axetat;
- 131 (9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrat;

- 132 (9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl cacbonat;
- 133 1-(((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)etyl etyl cacbonat;
- 134 (S)-((12-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,7,8,9,10-hexahydro-12H-dipiridazino[1,2-
a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)metyl etyl cacbonat;
- 135 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (2-metoxetyl) cacbonat;
- 136 1-(((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)etyl etyl cacbonat;
- 137 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat;
- 138 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl etyl cacbonat;
- 139 (((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat;
- 140 (((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl etyl cacbonat;
- 141 (((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl isopropyl cacbonat;
- 142 (((9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat;
- 143 (((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl pivalat;
- 144 (S)-((12-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,7,8,9,10-hexahydro-12H-dipiridazino[1,2-
a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat;
- 145 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl L-valinat;
- 146 (9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl dimetylcarbamat;
- 147 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo-
[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl etyl(metyl)carbamat;
- 148 metyl 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-diòxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)(etoxy)phosphoryl)oxy)axetat;
và

149 methyl 2-((((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-di-oxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metoxy)carbonyl)oxy)-2-metylpropanoat; và các muối được dụng của các hợp chất này.

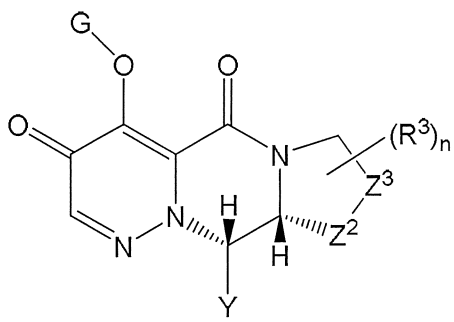
[0037] Các hợp chất có công thức (A) trong đó G không là H có thể hoạt động như các tiền thuốc mà có thể dễ dàng được chuyển hóa *in vivo* thành các hợp chất trong đó G là H.

[0038] Theo một phương án của các hợp chất có công thức (A), G là H.

[0039] Theo phương án khác của các hợp chất có công thức (A), G được chọn từ R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, và $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, trong đó mỗi nhóm R^0 độc lập là H hoặc nhóm được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân; và mỗi nhóm R mà không là H tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CN, -OH, amino, C_{1-4} alkyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân.

[0040] Theo một số phương án nhất định trong số các phương án nêu trên, G được chọn từ R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, và $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, trong đó mỗi nhóm R^0 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, và mỗi nhóm R^G là H hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo một vài phương án trong số các phương án này, mỗi nhóm R^G là H và R^0 là C_1 - C_4 alkyl.

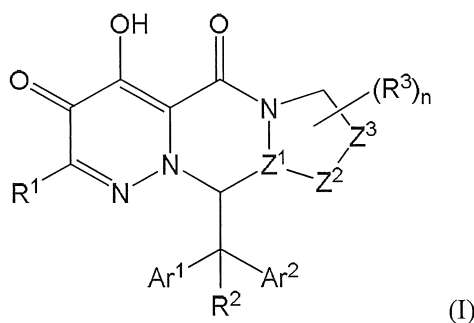
[0041] Theo một số phương án nhất định trong số các phương án nêu trên, hợp chất có công thức (A) có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

[0042] Ở một số hợp chất có công thức này, Z^2 là CH_2 , Z^3 là CH_2 hoặc CX_2 trong đó X là halo, ví dụ, F, n bằng 0, 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^3 là Me.

[0043] Theo phương án khác (phương án 1), sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là H, halo, CN, COOR*, -CONR*₂, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ -OR* và -NR*₂, C₁-C₄ haloalkyl;

mỗi lần R* xuất hiện độc lập là H hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng -OR hoặc -NR₂;

Z^1 là N, và Z^2 là C(R)₂;

hoặc Z^1 là CH, và Z^2 là NR, O, S, hoặc CH₂;

Z^3 là CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- hoặc CX₂ trong đó X là halo, ví dụ, F;

Q được chọn từ -NR-, O, S, SO, và SO₂;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C₁₋₄ alkyl, -OR, C₁₋₄ haloalkoxy, -NR₂, và C₁₋₄ haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 là phần từ thế tùy ý có mặt ở nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân chứa Z^2 và Z^3 , và được chọn một cách độc lập trong số -OR, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, oxo, CN, -NR₂, và C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C₁₋₄ alkyl, -OR, C₁₋₄ haloalkoxy, -NR₂, và C₁₋₄ haloalkyl;

n bằng 0 đến 2;

mỗi gốc Ar¹ và Ar² độc lập với nhau là phenyl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và mỗi gốc được thế một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₂₋₄ alkyn, và CN;

và Ar¹ và Ar² tùy ý được liên kết với nhau bằng cầu có công thức -C(R^L)₂-L- để tạo ra nhóm ba vòng, trong đó mỗi nhóm Ar¹ và Ar² tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₂₋₄ alkyn, và CN;

mỗi lần R xuất hiện độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, và C₁₋₄ haloalkyl;

L được chọn từ S, S=O, SO₂, O, NR, C(R^L)₂ và CF₂; và

và mỗi nhóm R^L độc lập là H hoặc C₁₋₂ alkyl.

[0044] Theo phương án được ưu tiên của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (G) hoặc công thức (I) theo các phương án nêu trên, nếu Z^2 là NR, O hoặc S, thì Z^3 là CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ hoặc CX_2 trong đó X là halo, ví dụ, F.

[0045] Các phương án được liệt kê dưới đây bộc lộ và minh họa một số khía cạnh của sáng chế.

[0046] 2. Hợp chất theo phương án 1, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z^1 là CH.

[0047] 3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc phương án 2, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z^1 là N.

[0048] 4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z^2 là CH_2 hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

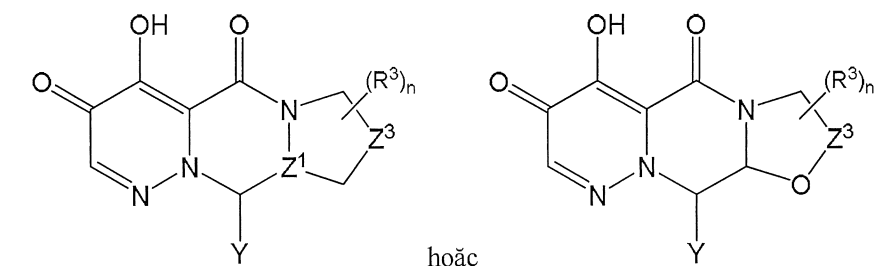
[0049] 5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z^3 là CH_2 , $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, O-, O, hoặc CX_2 trong đó X là halo, ví dụ, F.

[0050] 6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H.

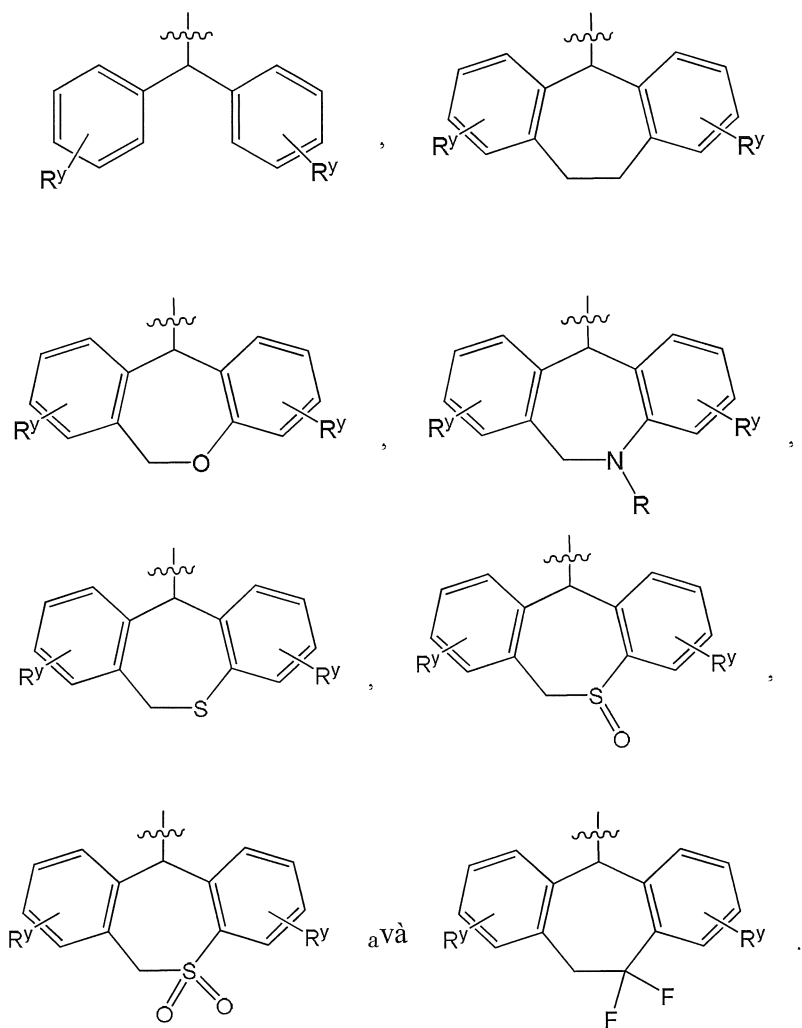
[0051] 7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là H.

[0052] 8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 và Ar^2 đều là phenyl và mỗi gốc được thế một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyne, và CN.

[0053] 9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, mà có công thức:

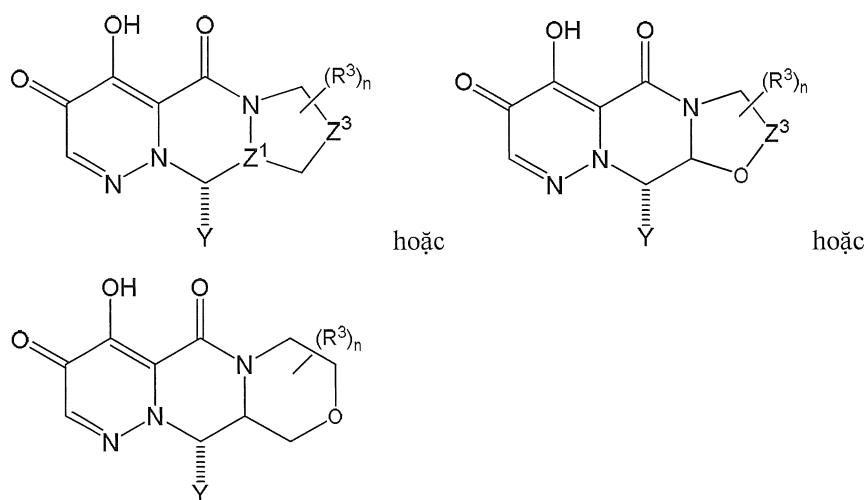


trong đó Y thể hiện nhóm được chọn từ



trong đó mỗi nhóm R^y độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN, hoặc muối được dụng của nó.

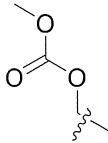
[0054] 10. Hợp chất theo phương án 9, hoặc muối được dụng của chúng, mà có công thức

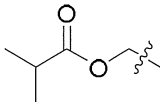
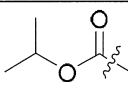


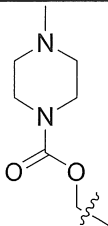
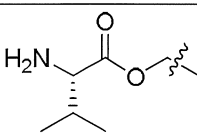
trong đó Z^1 là N hoặc CH; và

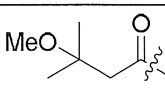
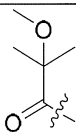
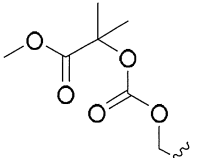
Z^3 là CH_2 , $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc CX_2 trong đó X là halo, ví dụ, F.

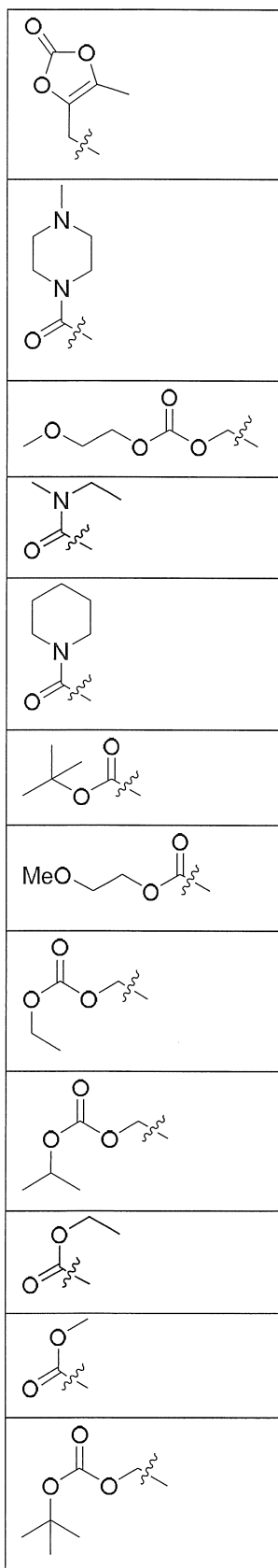
[0055] 11. Hợp chất theo phương án 1, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), trong đó G được chọn từ:

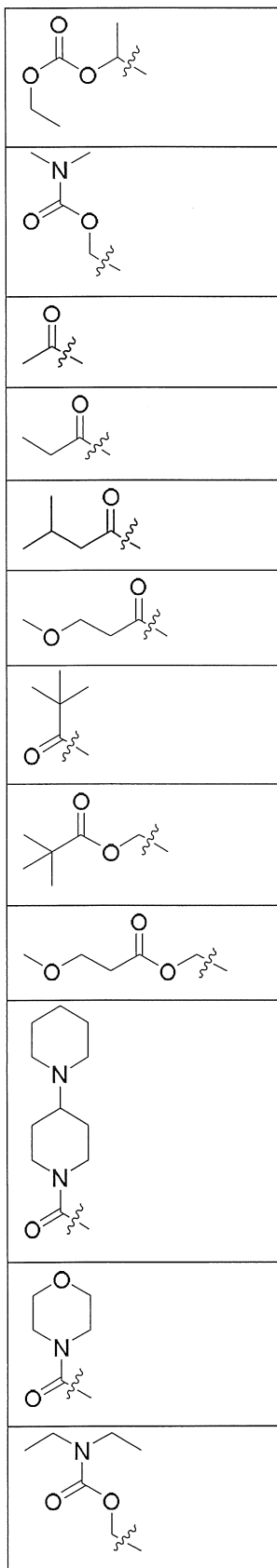
Cấu trúc


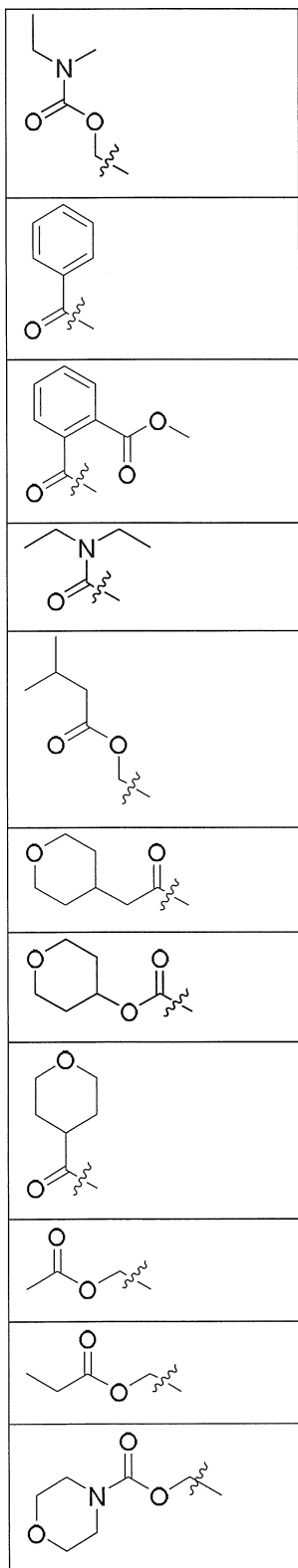



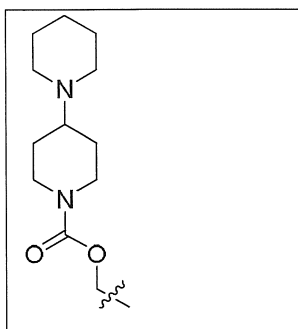







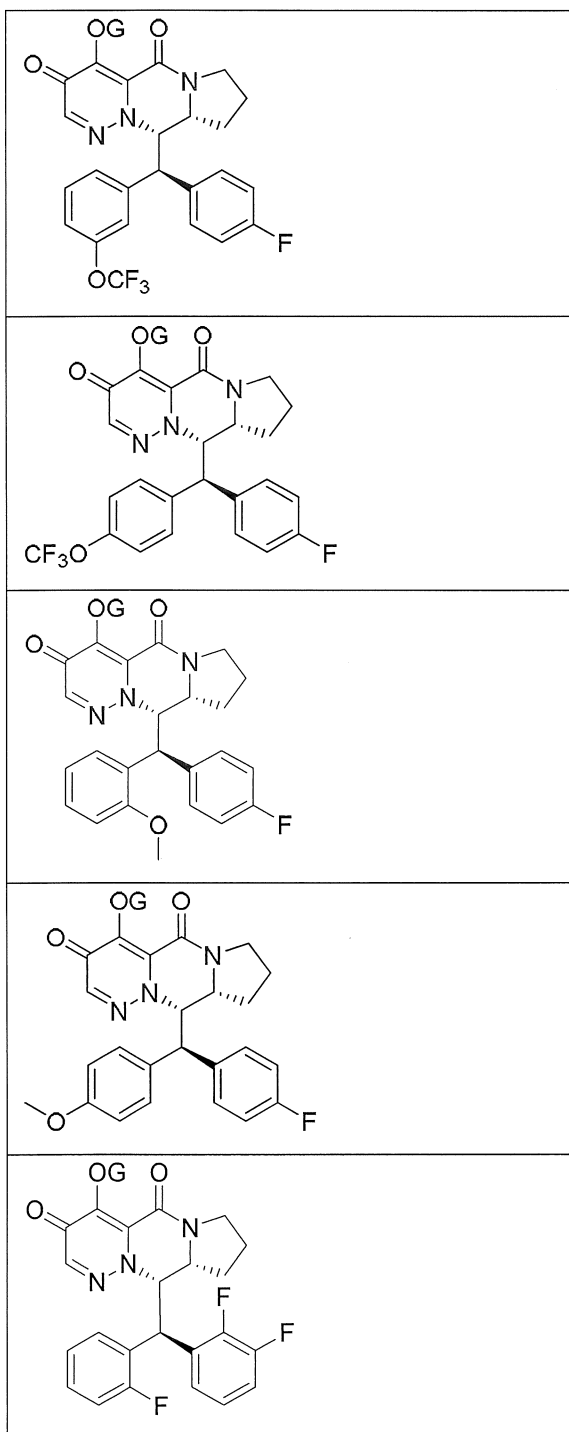


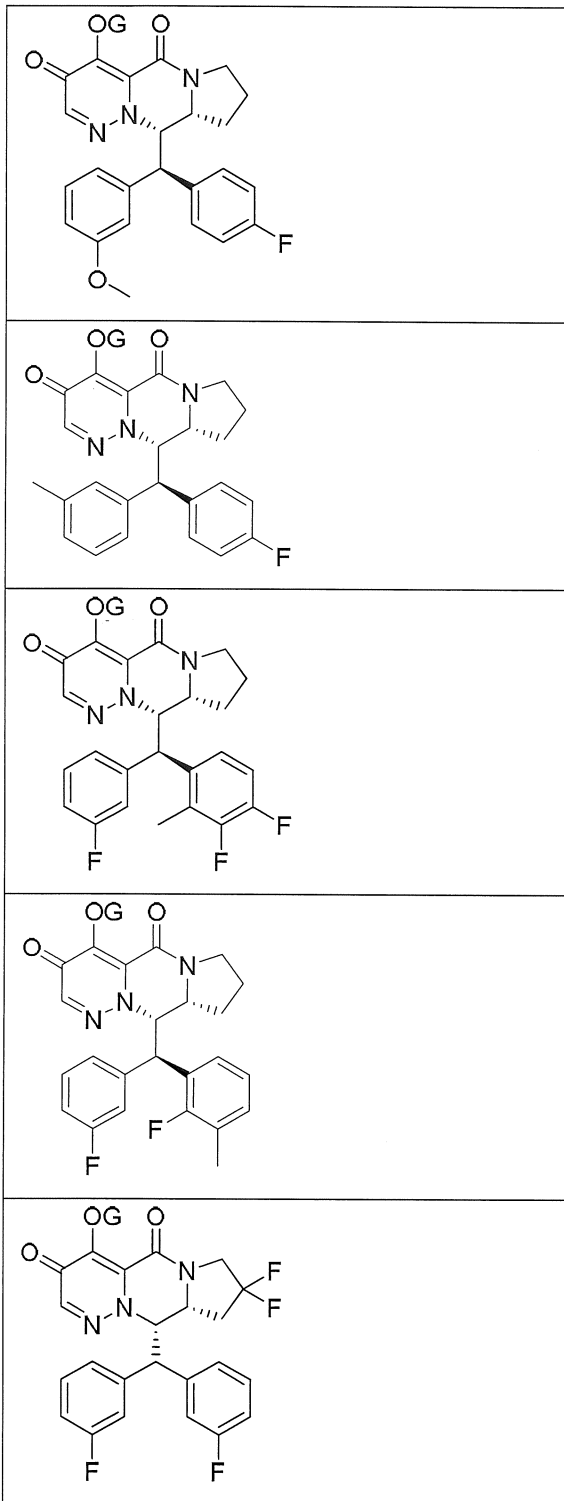


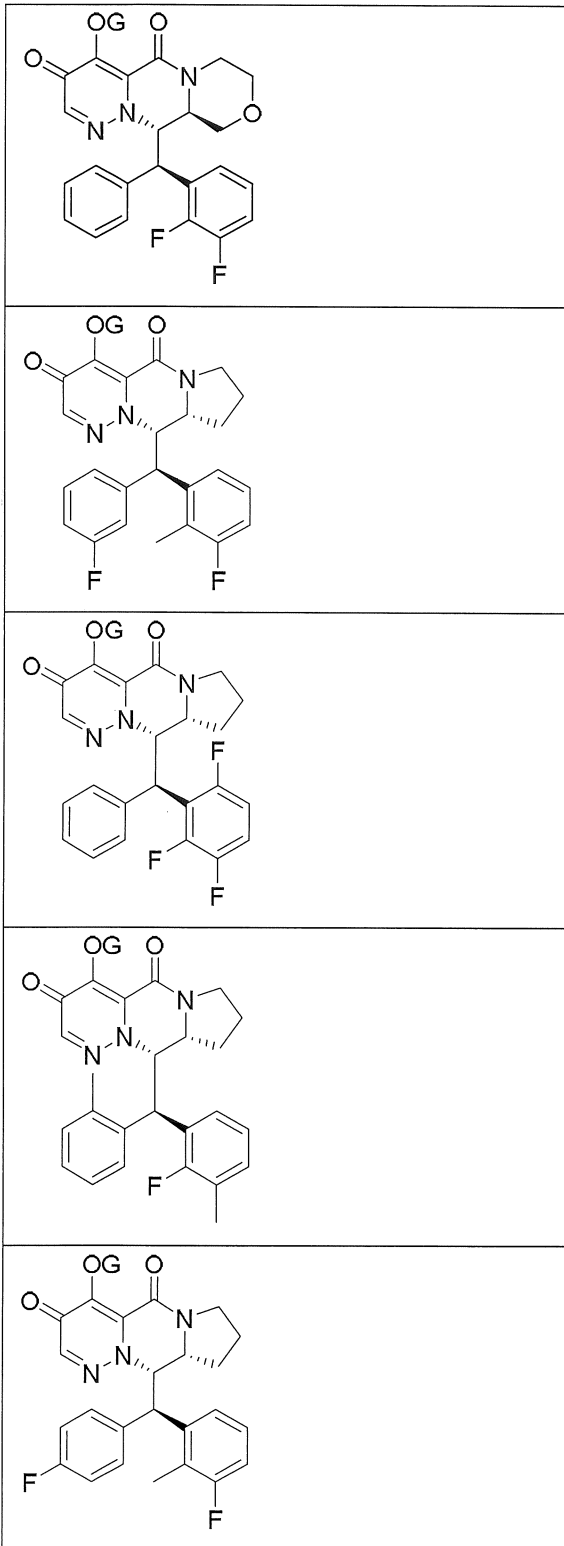
và muối được dùng của các hợp chất này.

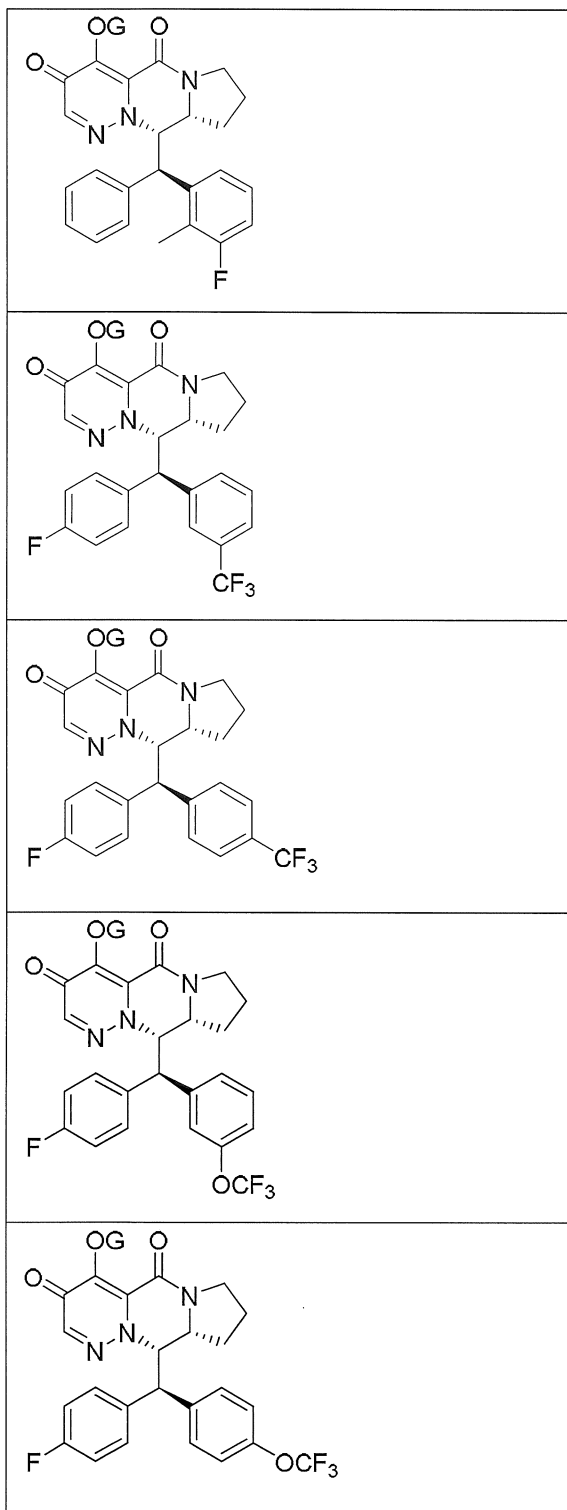
[0056] 12. Hợp chất theo phương án 1, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), trong đó hợp chất này được chọn từ:

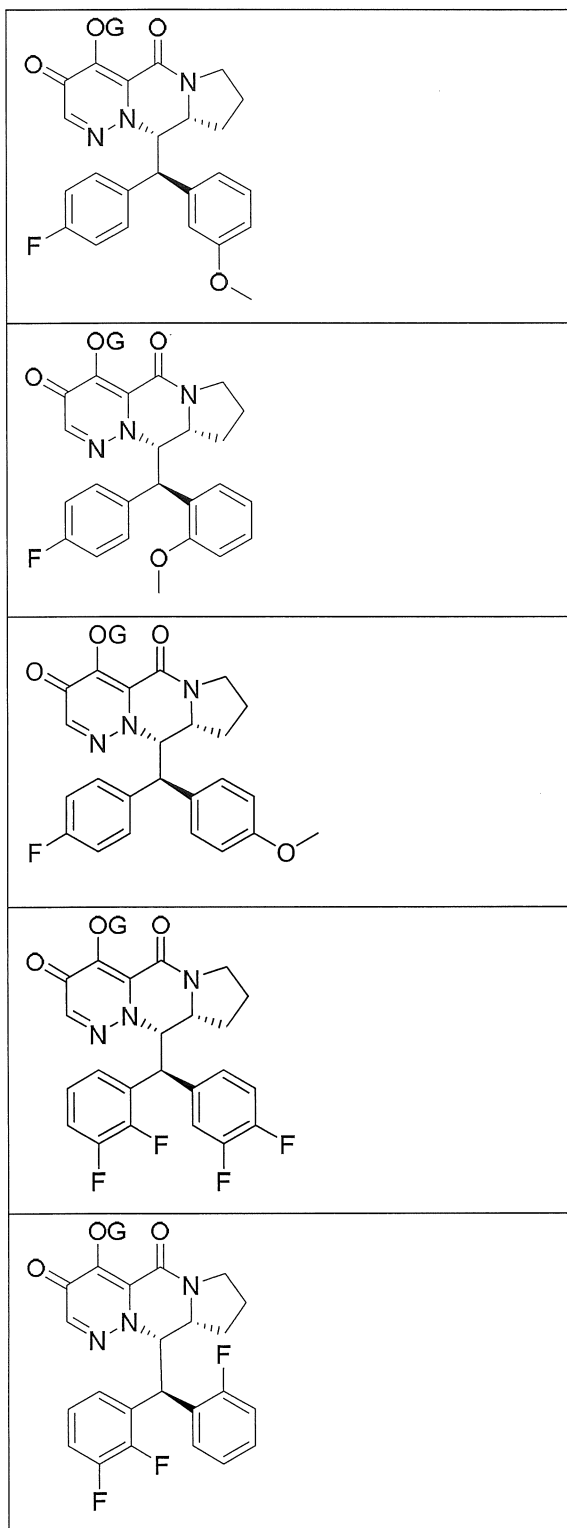
Cấu trúc

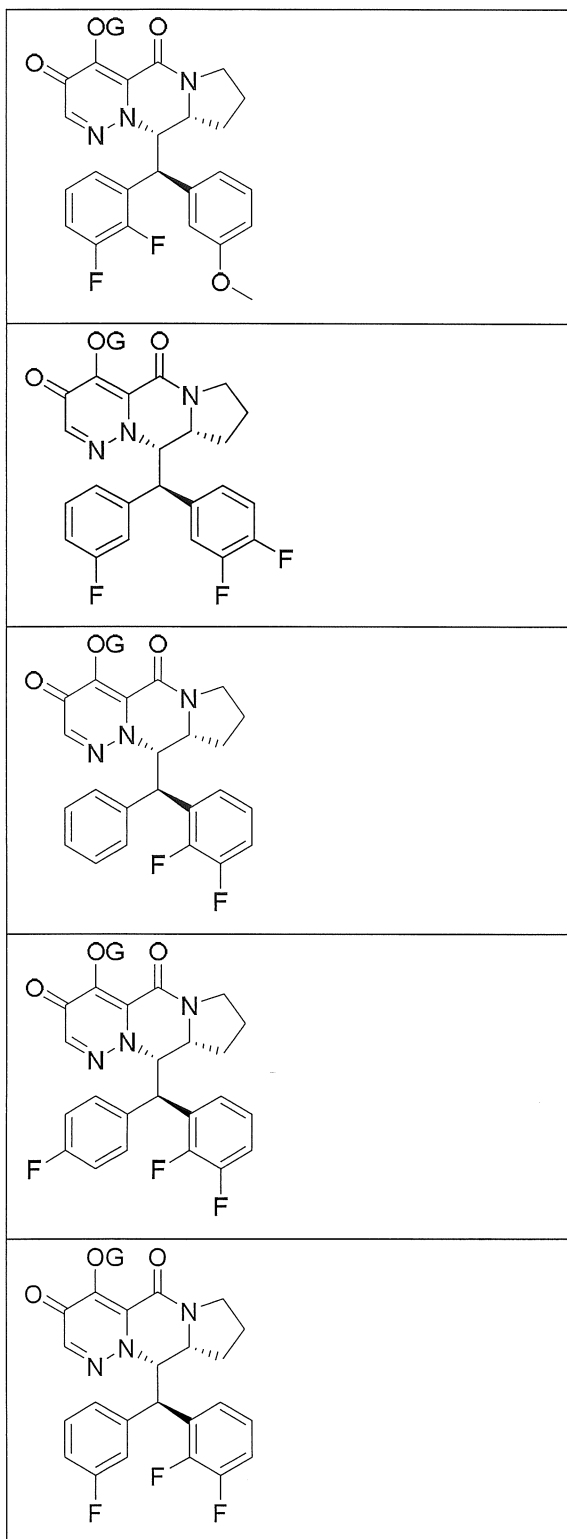












và các muối được dựng của các hợp chất này.

[0057] 13. Hợp chất theo phương án 1, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), mà được chọn từ nhóm bao gồm các ví dụ 1 đến 116, hoặc muối được dựng của nó.

Mỗi hợp chất trong số các hợp chất theo các Ví dụ này là phương án cụ thể của sáng chế, do đó sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số:

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
1		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethyl)-phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
2		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethyl)-phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
3		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(3-(trifluoromethyl)-phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
4		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethoxy)-phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
5		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

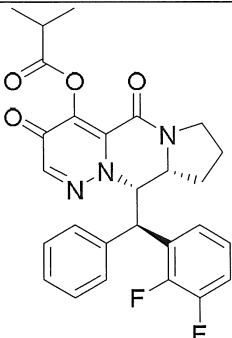
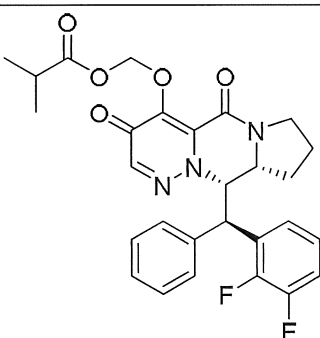
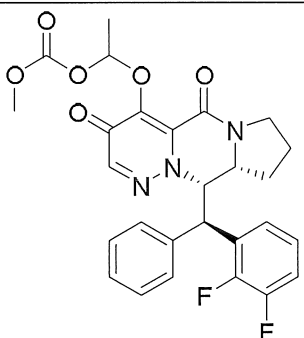
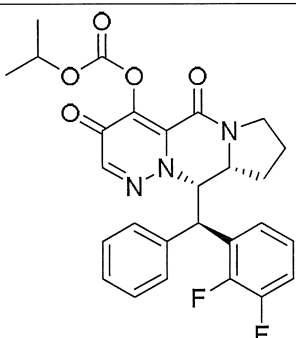
6		(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(2-metoxyphenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
7		(9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(4-metoxyphenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
8		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
9		(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(3-metoxyphenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
10		(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(m-tolyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

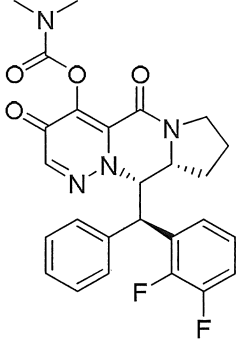
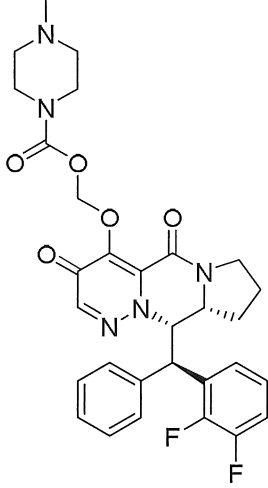
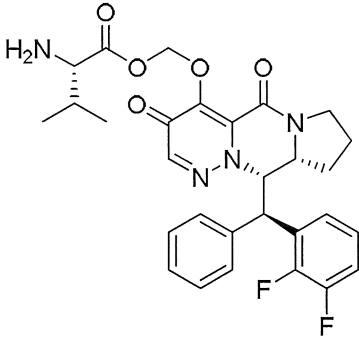
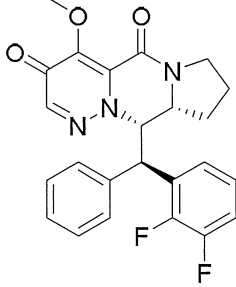
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflo-2-metylphenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-flo-3-metylphenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
13		(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-8,8-diflo-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-flo-2-metylphenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

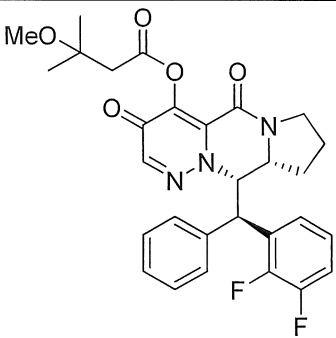
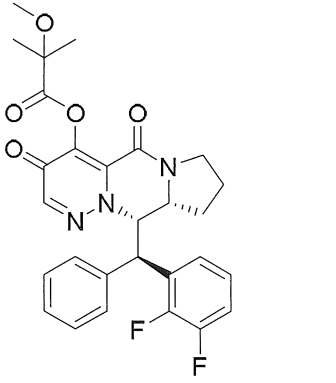
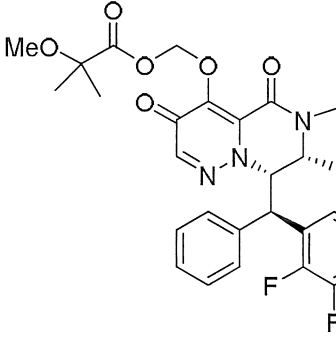
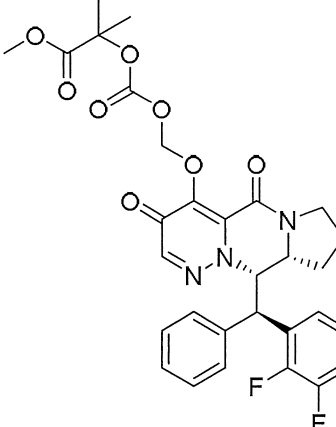
16		(9aR,10S)-4-hydroxy-10-((R)-phenyl(2,3,6-trifluorophenyl)methyl)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluoro-3-methylphenyl)(o-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-methylphenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
19		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-methylphenyl)(phenyl)methyl)-4-(11-oxidanyl)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
20		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

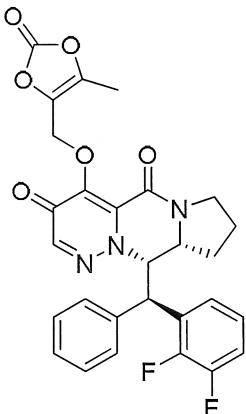
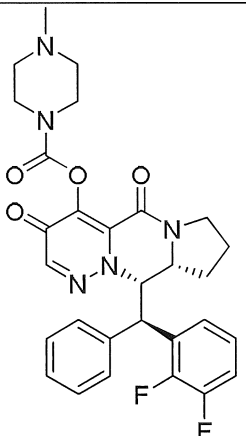
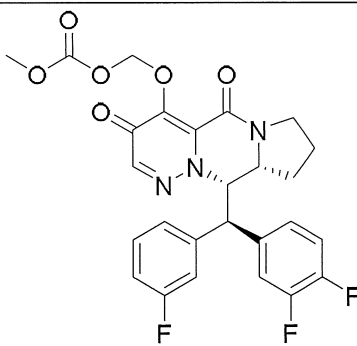
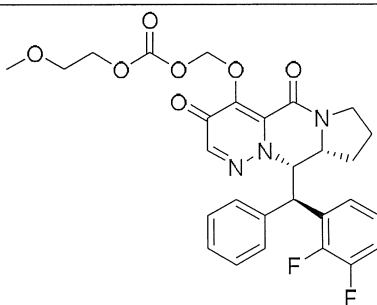
21		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
22		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
23		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
24		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(3-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
25		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(2-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

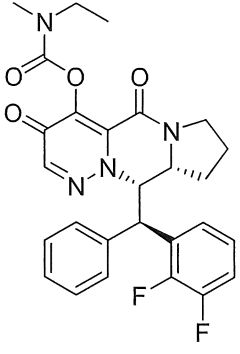
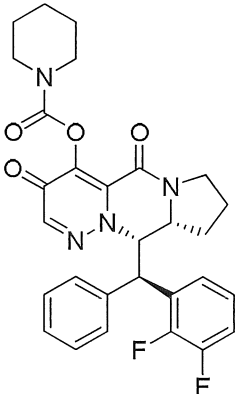
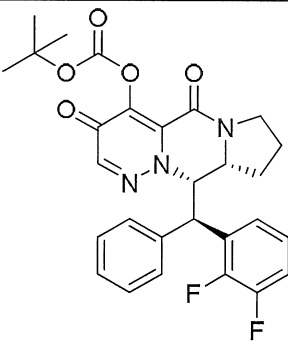
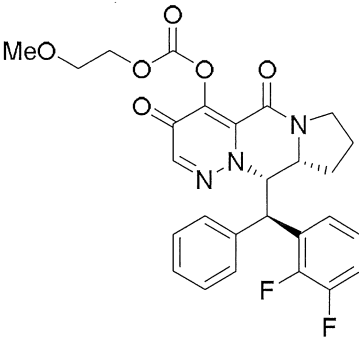
26		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
27		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorophenyl)(3,4-difluorophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
28		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorophenyl)(2-fluorophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
29		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorophenyl)(3-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
30		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl methyl carbonate

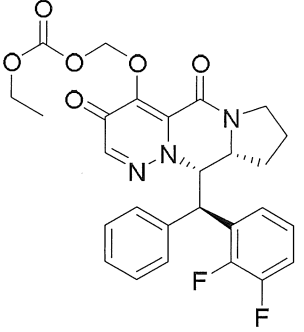
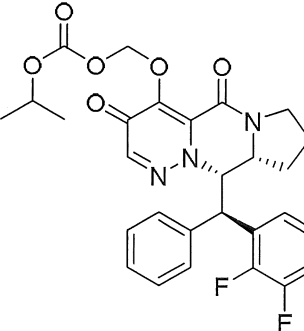
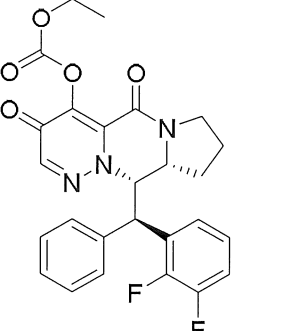
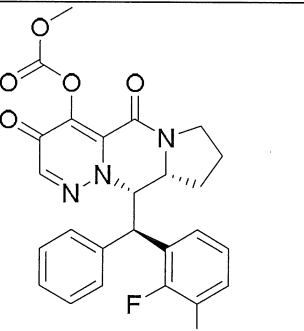
31		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrate
32		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl isobutyrate
33		1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)ethyl methyl carbonate
34		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl carbonate

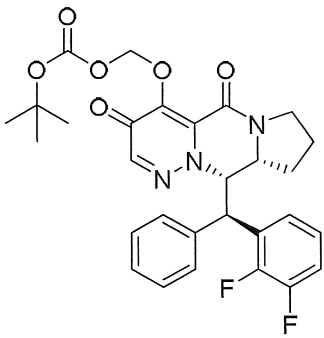
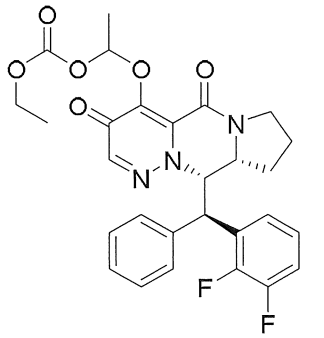
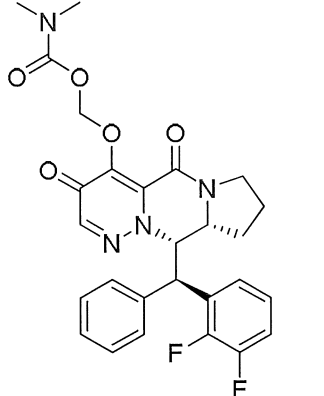
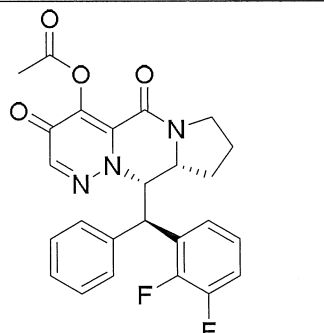
35		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl dimethylcarbamate
36		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl 4-methylpiperazin-1-carboxylate
37		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl L-valinate
38		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-4-methoxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

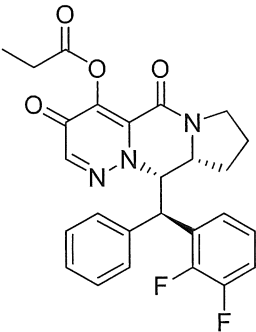
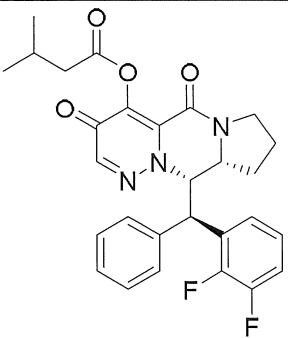
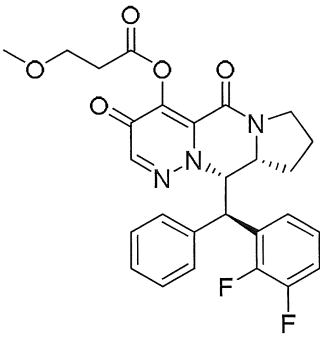
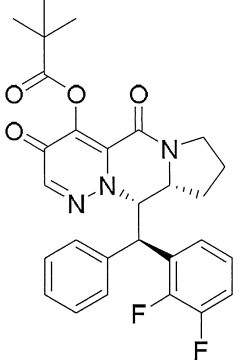
39		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-methoxy-3-methylbutanoat
40		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-methoxy-2-methylpropanoat
41		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl 2-methoxy-2-methylpropanoat
42		methyl 2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methoxycarbonyl)oxy)-2-methylpropanoat

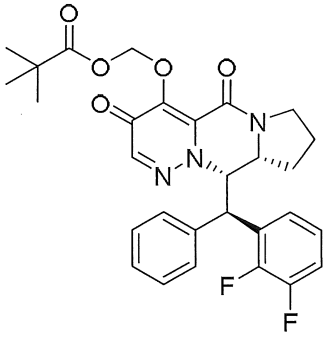
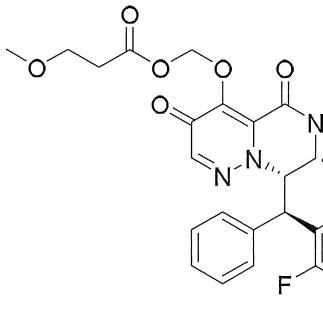
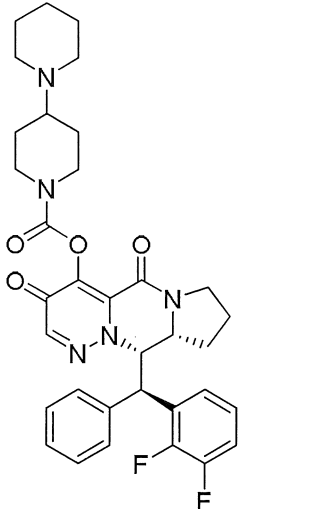
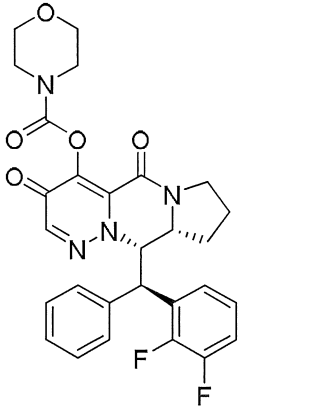
43		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
44		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 4-metyl piperazin-1-carboxylat
45		(((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat
46		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (2-metoxymetyl) cacbonat

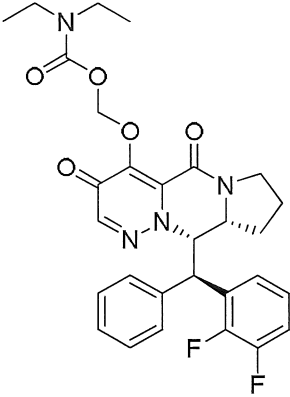
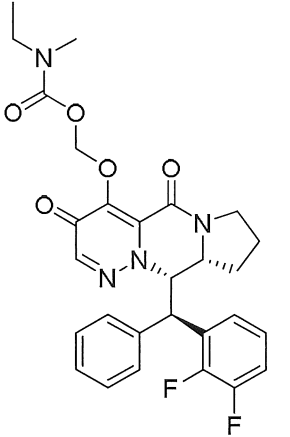
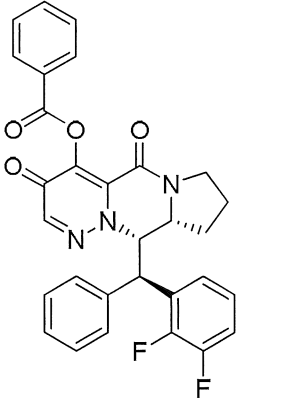
47		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl ethyl(metyl)carbamate
48		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl piperidin-1-carboxylat
49		tert-butyl ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl) cacbonat
50		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl (2-metoxetyl) cacbonat

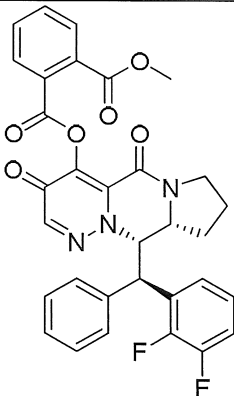
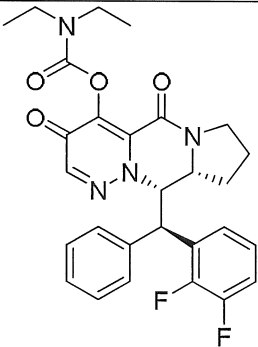
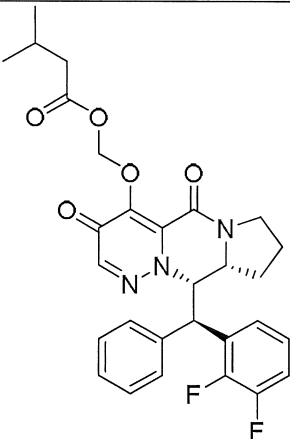
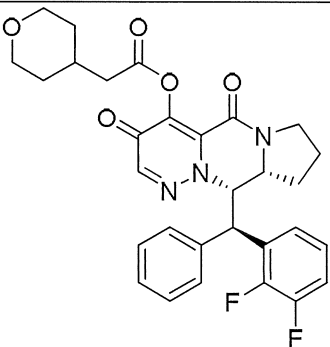
51		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl etyl cacbonat
52		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)metyl isopropyl cacbonat
53		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl etyl cacbonat
54		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl metyl cacbonat

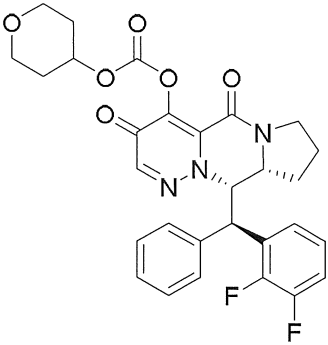
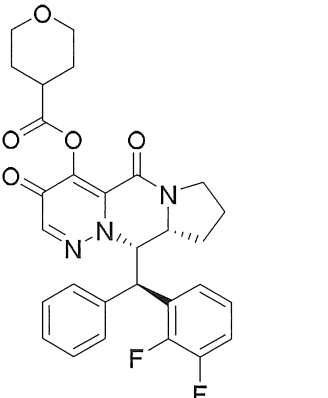
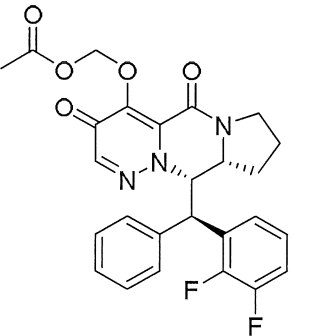
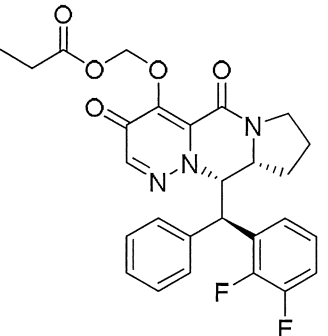
55		tert-butyl (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl) cacbonat
56		1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)etyl etyl cacbonat
57		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)metyl đimetylcarbamát
58		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl axetat

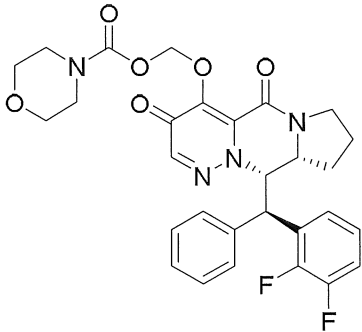
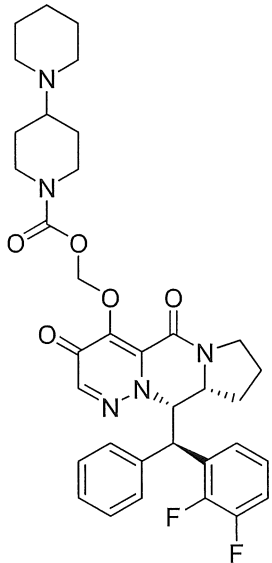
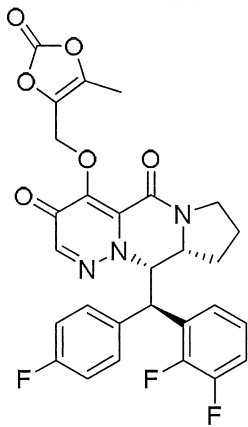
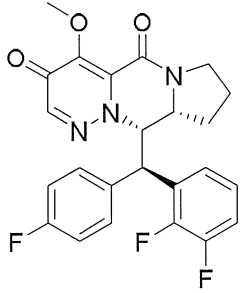
59		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl propionat
60		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-methylbutanoat
61		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxypromanoat
62		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl pivalat

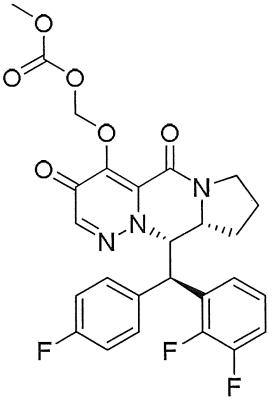
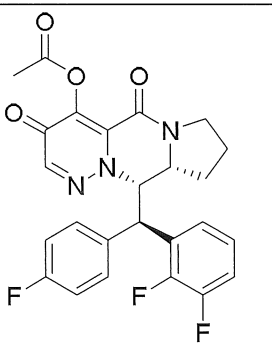
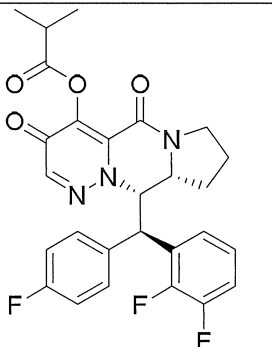
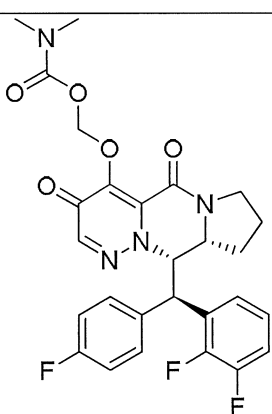
63		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl pivalat
64		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl 3-methoxypropanoat
65		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl [1,4'-bipiperidin]-1'-carboxylat
66		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl morpholin-4-carboxylat

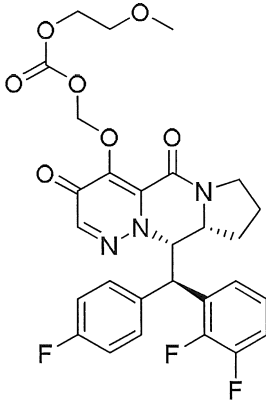
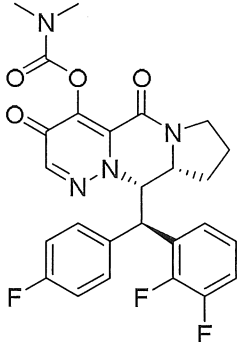
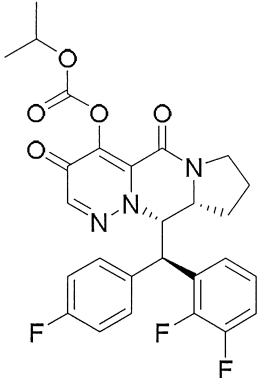
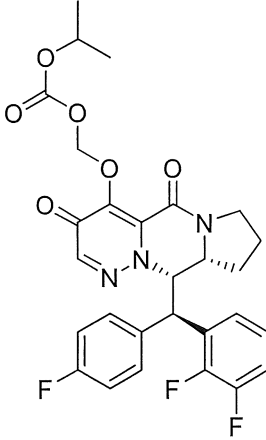
67		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl diethylcarbamate
68		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl ethyl(methyl)carbamate
69		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl benzoate

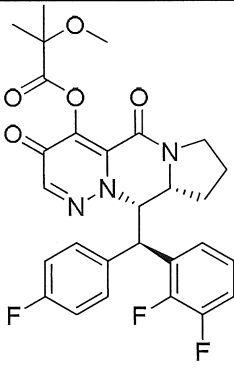
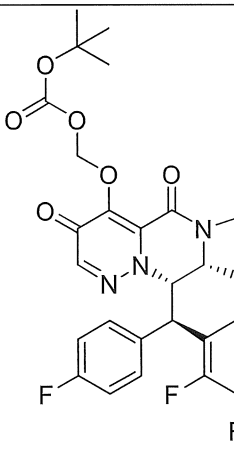
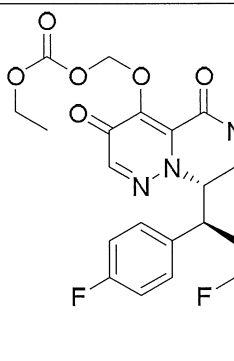
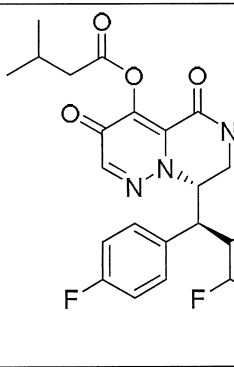
70		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl methyl phtalat
71		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl diethylcarbamate
72		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)methyl 3-methylbutanoate
73		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetate

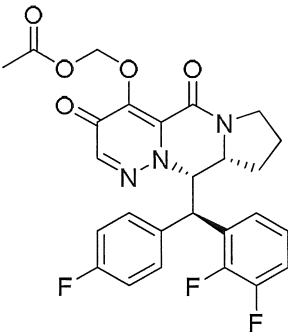
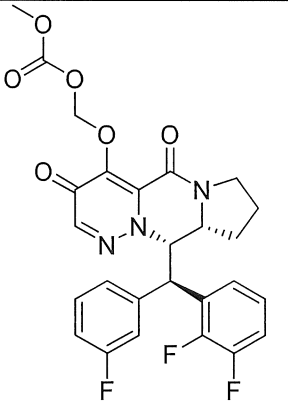
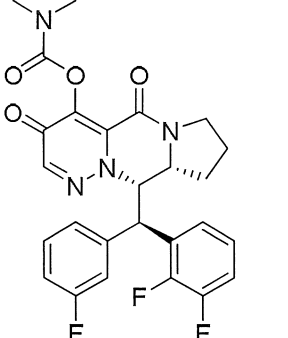
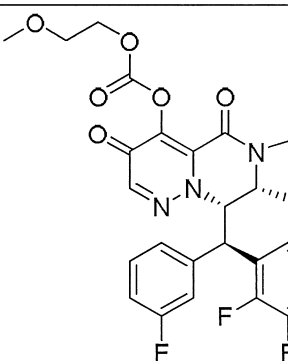
74		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl) cacbonat
75		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylat
76		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl axetat
77		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)metyl propionat

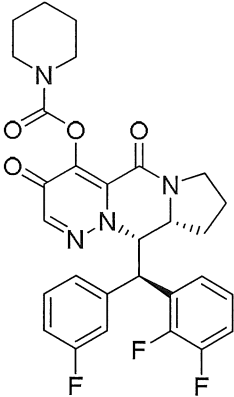
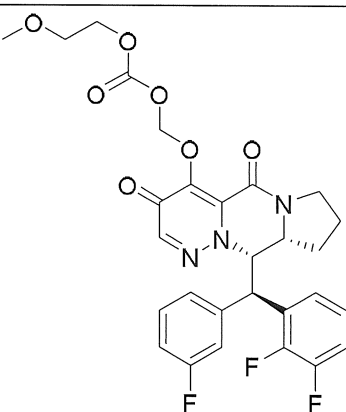
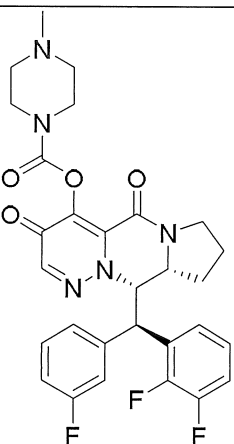
78		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)metyl morpholin-4-carboxylat
79		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)-oxy)metyl [1,4'-bipiperidin]-1'-carboxylat
80		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
81		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-4-metoxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

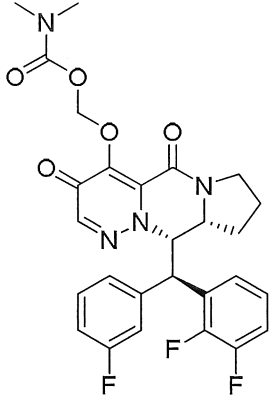
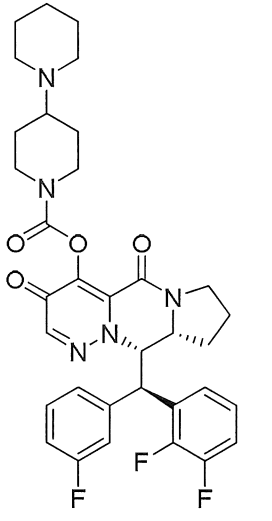
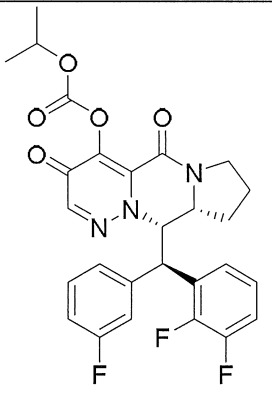
82		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat
83		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl axetat
84		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrat
85		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl dimetylcarbamat

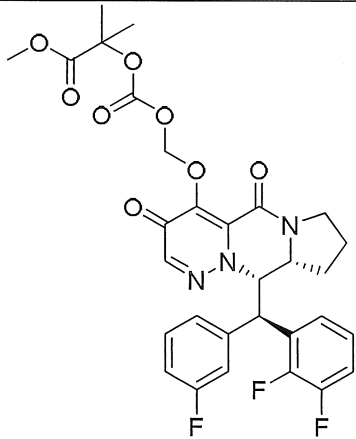
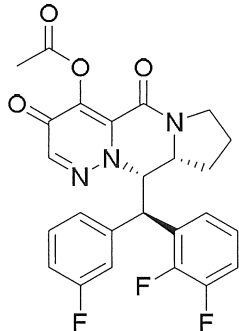
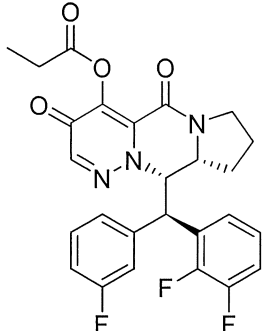
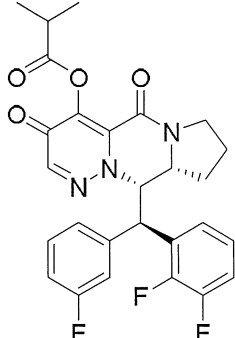
86		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl (2-methoxyethyl) carbonate
87		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl dimethylcarbamate
88		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl carbonate
89		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl isopropyl carbonate

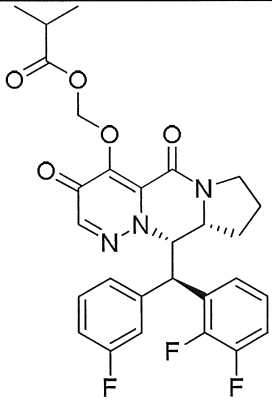
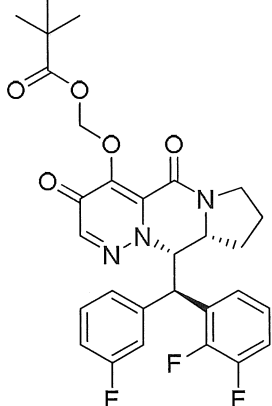
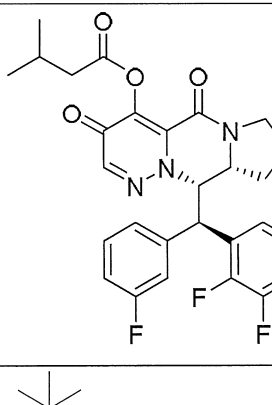
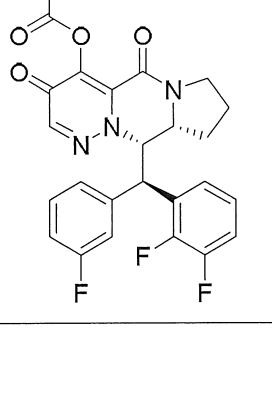
90		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-metoxo-2-metylpropanoat
91		tert-butyl (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl) cacbonat
92		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl etyl cacbonat
93		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metylbutanoat

94		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl axetat
95		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat
96		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl dimetylcarbamat
97		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl (2-metoxyetyl) cacbonat

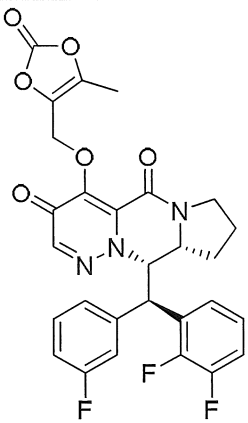
98		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl piperidin-1-carboxylat
99		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (2-metoxyetyl) cacbonat
100		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 4-metylpiperazin-1-carboxylat

101		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(3-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl dimethylcarbamate
102		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(3-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl [1,4'-bipiperidin]-1'-carboxylate
103		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(3-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl carbonate

104		metyl 2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)-(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat
105		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)-(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl axetat
106		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)-(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl propionat
107		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)-(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutytrat

108		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl isobutyrat
109		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl pivalat
110		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metylbutanoat
111		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl pivalat

112		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxipropanoat
113		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 3-metoxipropanoat
114		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl axetat
115		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl metyl cacbonat

116		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophen-yl)metyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-điokol-4-yl)-metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-điokol
-----	---	--

và các muối được dụng của các hợp chất này.

[0058] 14. Được phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

[0059] 15. Tổ hợp chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều đồng tác nhân có được tính.

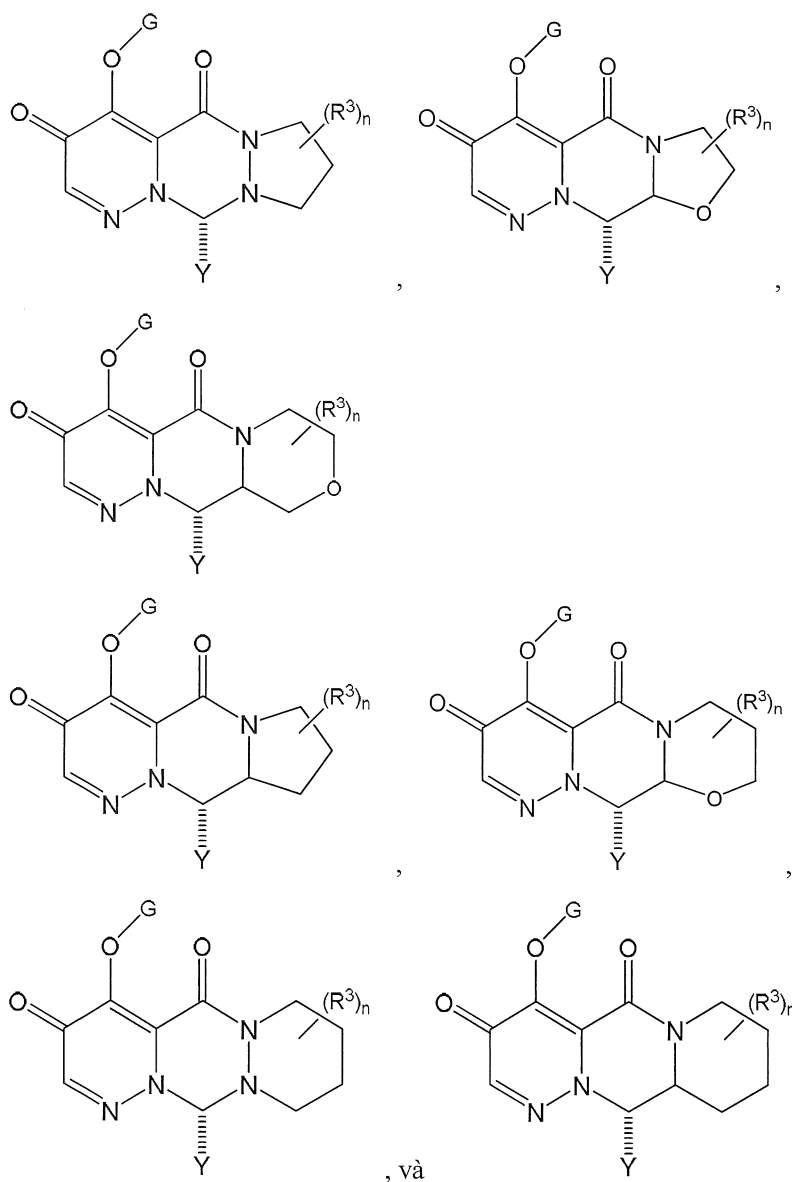
[0060] 16. Phương pháp điều trị bệnh cúm, bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 13, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó.

[0061] 17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó, để dùng làm thuốc.

[0062] 18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong việc điều trị cúm.

[0063] 19. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (A), hoặc muối được dụng của nó để bào chế được phẩm dùng để điều trị cúm.

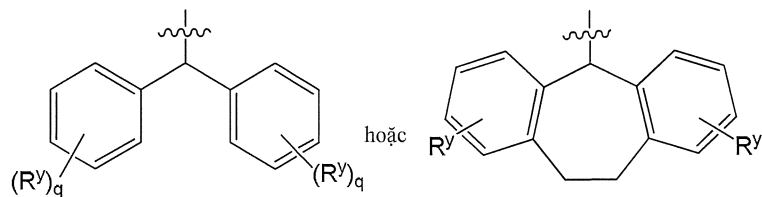
[0064] Theo một số phương án, hợp chất có công thức (A) là hợp chất có một trong số công thức dưới đây:



trong đó G là H, hoặc G được chọn từ R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)R⁰, và -C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰, trong đó mỗi nhóm R⁰ độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và mỗi nhóm R^G là H hoặc C₁-C₄ alkyl. Theo một vài phương án trong số các phương án này, mỗi nhóm R^G là H và R⁰ là C₁-C₄ alkyl;

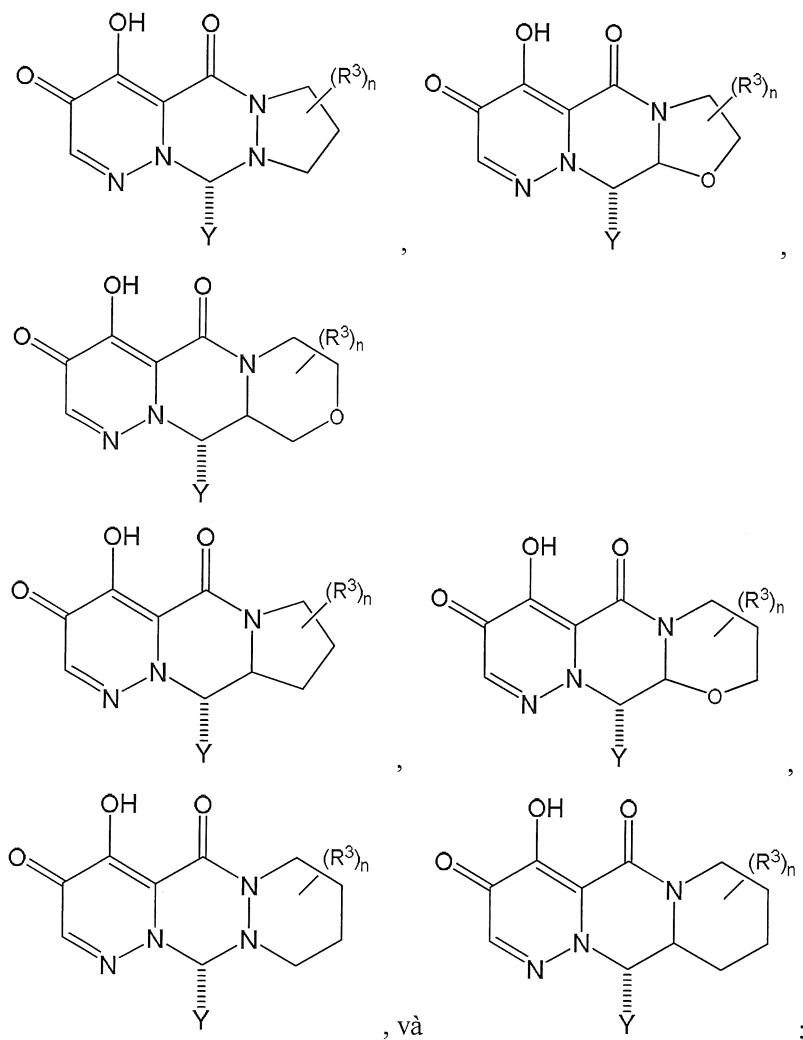
n bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R³ thể hiện Me, OH, OMe, hoặc halo; và Y thể hiện



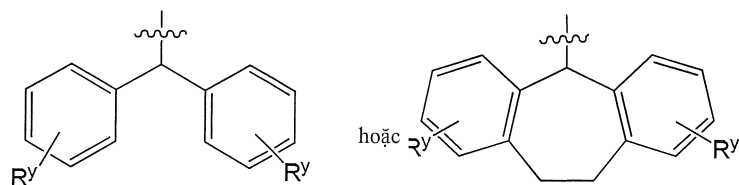
trong đó mỗi nhóm R^y độc lập được chọn từ F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 , và CN; và mỗi q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

[0065] Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức trong số các công thức dưới đây:



trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^3 thể hiện Me, OH, OMe, hoặc halo; và Y thể hiện



trong đó mỗi nhóm R^y độc lập được chọn từ H, F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 , và CN.

[0066] Thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” được dùng trong bản mô tả này để chỉ cấu hình bất kỳ trong số các cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có

thể tồn tại đối với hợp chất nhất định theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân dị hình. Cần phải hiểu rằng phần tử thể có thể được gắn ở nguyên tử cacbon làm tâm không đối xứng. Thuật ngữ "không đối xứng" được dùng để chỉ các phân tử mà có tính chất không chồng chập lên ảnh của chúng qua gương, trong khi thuật ngữ "phi bất đối xứng" được dùng để chỉ các phân tử mà có thể chồng chập với ảnh của chúng qua gương. Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất triệt quang của hợp chất này. Các "chất đồng phân đối ảnh" là cặp chất đồng phân lập thể mà là ảnh không chồng chập qua gương của nhau. Hỗn hợp cặp chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 1:1 là hỗn hợp "triệt quang". Thuật ngữ này được dùng để chỉ hỗn hợp triệt quang khi thích hợp. "Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể mà có ít nhất là hai nguyên tử bất đối xứng, nhưng không là ảnh qua gương của nhau. Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ rõ theo hệ Cahn-Ingold-Prelog 'R-S'. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, thì hóa học lập thể ở từng nguyên tử cacbon không đối xứng có thể được chỉ rõ là R hoặc S. Các hợp chất đã được phân giải mà cấu hình tuyệt đối là chưa biết có thể được chỉ định (+) hoặc (-) tùy theo hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng quay mặt phẳng phân cực ánh sáng ở bước sóng của đường natri D. Một số hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm hoặc trục bất đối xứng và do đó có thể tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là (R)- hoặc (S)-.

[0067] Tùy theo việc lựa chọn các nguyên liệu ban đầu và tổng hợp các quy trình, các hợp chất có thể có mặt ở dạng một trong số các chất đồng phân có thể hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ, ở dạng chất đồng phân quang học tinh khiết, hoặc ở dạng hỗn hợp chất đồng phân, như hỗn hợp chất triệt quang và hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, tùy theo số nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, bao gồm các hỗn hợp triệt quang, đồng phân không đối quang hỗn hợp và dạng tinh khiết quang. Các chất đồng phân quay quang (R)- và (S)- 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 cách áp dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, thì phần tử thể có thể là cấu hình E hoặc cấu hình Z trừ khi được nêu cụ thể. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thể hai lần, thì phần tử thể xycloalkyl có thể có cấu hình cis hoặc cấu hình trans, trừ khi có quy định khác. Tất cả các dạng hỗn hợp cũng được dự kiến bao trùm.

[0068] Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit hoặc muối bazơ nhờ sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc các nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự chúng. Thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" được dùng trong bản mô tả này để chỉ muối cộng axit hoặc cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. Cụ thể, "các muối" bao gồm "các muối được dùng". Thuật ngữ "các muối được dùng" được dùng để chỉ các muối mà giữ được

hiệu quả và các tính chất sinh học của các hợp chất theo sáng chế, mà thường không là không mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt khác.

[0069] Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra với các axit vô cơ và các axit hữu cơ, ví dụ, axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, long nãosulfonat, clorua/hydroclorua, clotheophylinat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octađecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydrophosphat/dihydrophosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và các muối trifloaxetat. Danh mục các muối thích hợp bổ sung có thể được thấy, ví dụ, trong tài liệu: “*Remington's Pharmaceutical Sciences*”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong tài liệu: “*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*” của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Đức, 2002).

[0070] Các axit vô cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự.

[0071] Các axit hữu cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và các axit tương tự.

[0072] Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra với các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và có thể có ion trái dấu vô cơ hoặc hữu cơ.

[0073] Các ion trái dấu vô cơ cho các muối này bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các kim loại từ các cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, ion trái dấu được chọn từ natri, kali, amoni, alkylamoni có một đến bốn nhóm C₁-C₄ alkyl, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt thích hợp bao gồm các muối của amoni, kali, natri, canxi và magie.

[0074] Các bazơ hữu cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin đã được thế bao gồm các amin có trong tự nhiên đã được thế, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion kiềm, và các nhóm tương tự. Các amin hữu cơ thích hợp bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

[0075] Các muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc gốc axit, theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với dạng axit tự do của các hợp chất này với lượng tỷ lượng của bazơ thích

hợp (như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicarbonat hoặc dạng tương tự), hoặc bằng cách cho phản ứng với dạng bazơ tự do của các hợp chất này với lượng tỷ lệ của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này. Nói chung, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, tetrahydrofuran, toluen, clorofom, điclorometan, metanol, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được mong muốn, khi khả thi.

[0076] Công thức bất kỳ nêu trong bản mô tả này còn nhằm biểu thị dạng không được đánh dấu (tức là các hợp chất, trong đó tất cả các nguyên tử có mặt ở mức dư thừa đồng vị tự nhiên, và không được làm giàu về mặt đồng vị) cũng như các dạng làm giàu hoặc đánh dấu về mặt đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất đã được làm giàu hoặc đánh dấu về mặt đồng vị có các cấu trúc được thể hiện bằng công thức nêu trong bản mô tả này chỉ khác là ít nhất là một nguyên tử của hợp chất này được thể bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc phân bố nguyên tử lượng mà xảy ra một cách tự nhiên. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế đã được làm giàu hoặc đánh dấu bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , và ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất khác nhau đã được đánh dấu bằng đồng vị như được xác định trong bản mô tả này, ví dụ các hợp chất mà trong đó các đồng vị phóng xạ, như ^3H và ^{14}C , hoặc các hợp chất mà trong đó các đồng vị không có tính phóng xạ, như ^2H và ^{13}C , có mặt ở mức độ đáng kể cao hơn mức dư thừa tự nhiên đối với các đồng vị này. Các hợp chất này đã được đánh dấu bằng đồng vị có thể được dùng trong các nghiên cứu chuyển hóa (ví dụ, với ^{14}C), các nghiên cứu động học của phản ứng (ví dụ, với ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật hiện hình, như chụp X quang phát xạ positron (PET) hoặc chụp X quang phát xạ photon đơn theo tính toán (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân phối thuốc hoặc thử nghiệm phân phối mô cơ chất, hoặc trong việc điều trị bệnh theo phương pháp phóng xạ ở bệnh nhân. Cụ thể, hợp chất được đánh dấu ^{18}F có thể là đặc biệt mong muốn đối với thử nghiệm PET hoặc thử nghiệm SPECT. Nói chung, các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị có công thức (I) có thể được điều chế được theo các kỹ thuật thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết hoặc theo các quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong các ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng đã được đánh dấu bằng đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu nói cách khác được sử dụng.

[0077] Ngoài ra, việc thể bằng các đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri (tức là 2H hoặc D) có thể tạo ra ưu điểm về mặt điều trị bệnh từ mức độ ổn định cao hơn trong chuyển hóa, ví dụ, thời gian bán rã *in vivo* dài hơn hoặc giảm liều lượng yêu cầu hoặc cải thiện về chỉ số điều trị. Nồng độ của như đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố giàu

đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố giàu đồng vị" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỷ lệ giữa mức dư thừa đồng vị và mức dư thừa tự nhiên của đồng vị đã được chỉ định. Nếu phần tử thể trong hợp chất theo sáng chế được biểu thị là đơteri, thì hợp chất này có yếu tố giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri đã được chỉ định ít nhất là 3500 (kết hợp 52,5% đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri đã được chỉ định), ít nhất là 4000 (kết hợp 60% đơteri), ít nhất là 4500 (kết hợp 67,5% đơteri), ít nhất là 5000 (kết hợp 75% đơteri), ít nhất là 5500 (kết hợp 82,5% đơteri), ít nhất là 6000 (kết hợp 90% đơteri), ít nhất là 6333,3 (kết hợp 95% đơteri), ít nhất là 6466,7 (kết hợp 97% đơteri), ít nhất là 6600 (kết hợp 99% đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (kết hợp 99,5% đơteri).

[0078] Các solvat được dụng theo sáng chế bao gồm dạng mà trong đó dung môi của bước kết tinh có thể được thể đồng vị, ví dụ D₂O, d₆-axeton, d₆-DMSO, cũng như các solvat với các dung môi không được làm giàu.

[0079] Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như thể cho và/hoặc thể nhận đối với liên kết hydro có thể có khả năng tạo ra đồng tinh thể với thành phần thích hợp tạo ra đồng tinh thể. Các đồng tinh thể này có thể được chế biến từ các hợp chất có công thức (I) theo các quy trình tạo ra đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, làm nóng, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch các hợp chất có công thức (I) với thành phần tạo ra đồng tinh thể trong các điều kiện kết tinh và phân tách các đồng tinh thể được tạo thành bằng cách đó. Các thành phần thích hợp tạo ra đồng tinh thể bao gồm các loại đã được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2004/078163. Do vậy, sáng chế còn đề xuất đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

[0080] Thuật ngữ "chất mang được dụng" được dùng trong bản mô tả này bao gồm mọi và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, lớp bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, tác nhân diệt vi khuẩn, tác nhân diệt nấm), chất đẳng trương, tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất làm ổn định thuốc, chất kết dính, tá dược, tác nhân phân rã, chất làm trơn, chất tạo ngọt, tác nhân tạo vị, chất màu, và loại tương tự và hỗn hợp của chúng, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết để dùng trong dược phẩm để dùng cho đối tượng là người (ví dụ, xem tài liệu: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed.). Việc sử dụng chất mang thông thường bất kỳ trong chế phẩm trị liệu hoặc dược phẩm được dự tính, trừ khi nó là không tương thích với hoạt chất.

[0081] Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế được dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng về mặt y học ở đối tượng, ví dụ, lượng đủ để làm giảm của một hoặc nhiều triệu chứng, làm thuyên giảm tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn diễn tiến của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Theo một phương án không giới hạn phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà khi được cho đối tượng dùng thì là hữu hiệu

để làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến nhiễm virus cúm, hoặc để rút ngắn khoảng thời gian của giai đoạn triệu chứng của hiện tượng nhiễm virus cúm, hoặc để làm chậm tiến triển của hiện tượng nhiễm virus cúm, hoặc để làm giảm hoặc dừng sự nghiêm trọng của tình trạng nền tảng của hiện tượng nhiễm virus cúm.

[0082] Theo phương án khác không mang tính giới hạn phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc nguyên liệu sinh học phi tế bào, hoặc môi trường, là hữu hiệu để làm giảm đáng kể về mặt thống kê tốc độ sao chép hoặc tăng sinh của orthomyxovirus.

[0083] Thuật ngữ “đối tượng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ động vật. Nói chung, đối tượng là người.

[0084] Thuật ngữ “việc ức chế”, “ức chế” hoặc “bị ức chế” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc làm giảm hoặc ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc làm giảm đáng kể về hoạt tính gốc của hoạt tính hoặc quy trình sinh học.

[0085] Thuật ngữ “việc điều trị”, “điều trị bệnh” hoặc “quá trình điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được dùng trong bản mô tả này để chỉ theo một phương án, việc làm thuyên giảm hoặc rối loạn bệnh này (tức là làm chậm hoặc ngăn chặn hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh này hoặc ít nhất là một trong số các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo một phương án khác, “việc điều trị”, “điều trị bệnh” hoặc “quá trình điều trị” để chỉ việc làm giảm hoặc cải thiện ít nhất là một thông số vật lý kể cả các loại mà có thể chính bệnh nhân không thể nhận thấy rõ bởi. Theo một phương án khác nữa, “việc điều trị”, “điều trị bệnh” hoặc “quá trình điều trị” được dùng để chỉ điều biến bệnh hoặc rối loạn bệnh lý, về mặt thực thể, (ví dụ, làm ổn định triệu chứng có thể nhận thấy rõ), về mặt sinh lý học, (ví dụ, làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo một phương án khác nữa, các thuật ngữ “việc điều trị”, “điều trị bệnh” hoặc “quá trình điều trị” được dùng để chỉ phòng bệnh hoặc trì hoãn sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn bệnh lý.

[0086] Thuật ngữ đối tượng “có nhu cầu” điều trị được dùng trong bản mô tả này khi đối tượng đó sẽ được hưởng lợi về mặt sinh học, y học hoặc về chất lượng sống từ việc điều trị đó.

[0087] Thuật ngữ “một”, “nó” và các thuật ngữ tương tự được dùng trong bản mô tả này trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao trùm cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác hoặc mâu thuẫn một cách rõ ràng theo ngữ cảnh.

[0088] Tất cả các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp trừ khi có quy định khác hoặc mâu thuẫn một cách rõ ràng theo ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ làm ví dụ (ví dụ, “như”) theo sáng

chế chỉ nhằm để minh họa rõ hơn sáng chế và không nhằm để giới hạn phạm vi của sáng chế được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ.

[0089] Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình triệt quang hoặc giàu đồng phân đối ảnh, ví dụ, cấu hình (R), (S) hoặc (R,S). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 50%, mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 60%, mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 70%, mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 80%, mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 90%, mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95%, hoặc mức dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99% của cấu hình (R) hoặc (S); tức là đối với các hợp chất quay quang, thì thường được ưu tiên sử dụng một chất đồng phân đối ảnh so với việc loại bỏ đáng kể chất đồng phân đối ảnh còn lại, nên độ tinh khiết về chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95% thường được ưu tiên. Các phân tử thể ở các nguyên tử có liên kết đôi không no có thể, nếu có khả năng, có mặt ở dạng cis-(Z) hoặc trans-(E).

[0090] Do đó, hợp chất theo sáng chế, như được dùng trong bản mô tả này, có thể ở dạng một trong số các chất đồng phân, các chất đồng phân hình học, các chất đồng phân lập thể quay, các chất hỗn hợp có khả năng hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, ở dạng các chất đồng phân hình học (cis hoặc trans) hầu như tinh khiết, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân quang học (thể đối quang), các chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng. Các thuật ngữ chất đồng phân ‘hầu như tinh khiết’ hoặc ‘hầu như không chứa chất đồng phân khác’ như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là sản phẩm chứa ít hơn 5%, và tốt hơn nếu ít hơn 2%, các chất đồng phân khác so với lượng chất đồng phân được ưu tiên, theo trọng lượng.

[0091] Các hỗn hợp chất đồng phân thu được thường có thể được tách dựa trên các khác biệt về mặt hóa lý của các thành phần cấu thành, thành các chất đồng phân hình học hoặc các chất đồng phân dị cấu quang học tinh khiết hoặc hầu như tinh khiết, các chất đồng phân không đối quang, các chất triệt quang, ví dụ, theo phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

[0092] Các dạng triệt quang của các thành phẩm hoặc các chất trung gian thường có thể được phân giải thành các chất đồng phân lập thể đối quang theo các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách muối của chất đồng phân không đối quang của chúng, thu được với axit hoặc bazơ quay quang, và giải phóng hợp chất quay quang có tính axit hoặc tính bazơ. Cụ thể, gốc bazơ do đó có thể được sử dụng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang của chúng, ví dụ, bằng cách kết tinh theo phân đoạn các muối được tạo ra với axit quay quang, ví dụ, axit tartric, axit đibenzoyl tartric, axit điaxetyl tartric, axit đi-O,O'-p-toluoyl tartric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm triệt quang cũng có thể được phân giải theo phương pháp sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp (HPLC) bằng cách sử dụng pha tĩnh không đối xứng.

[0093] Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế, kể cả muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được dùng để kết tinh chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể vốn tạo ra hoặc theo thiết kế tạo ra các solvat với các dung môi được dụng (kể cả nước); do đó, dự định rằng sáng chế bao hàm cả dạng solvat hóa được và các dạng không solvat hóa được. Thuật ngữ "solvat" để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (kể cả muối được dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử này dung môi này thường được dùng trong lĩnh vực dược, mà đã biết là không độc đối với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và các loại tương tự. Thuật ngữ "hydrat" được dùng để chỉ phức khi phân tử dung môi là nước.

[0094] Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất là một chất mang được dụng. Theo một số phương án, được phẩm này chứa ít nhất là hai tá dược hoặc chất mang được dụng. Các chất mang được dụng và các tá dược khác là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể được chọn, ví dụ, từ các chất mang và các tá dược được dùng trong các tác nhân trị bệnh đã được bào chế và đã được cấp phép (đăng ký) mà được dùng thông qua đường dùng tương tự. Dược phẩm có thể được bào chế cho đường dùng cụ thể như dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, và dùng qua đường trực tràng, và đường dùng tương tự. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các viên nang, các viên nén, các viên tròn, hạt, bột hoặc viên đặt hậu môn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Các dược phẩm có thể được áp dụng các phương pháp bào chế được thông thường như tiết trùng và/hoặc có thể chứa các chất pha loãng, tác nhân làm trơn, hoặc chất đệm trợ thông thường, cũng như các tá dược, như chất bảo quản, chất làm ổn định, tác nhân thẩm ướt, chất nhũ hóa và dung dịch đệm, v.v.

[0095] Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được điều chế để phân phối qua đường miệng. Thông thường, các dược phẩm này là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa hoạt chất (ít nhất là một hợp chất có công thức (I)) cùng với một hoặc nhiều tá dược được chọn từ:

- a) các chất pha loãng, ví dụ, lactoza, đextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;
- b) các chất làm trơn, ví dụ, silic đioxit, talc, axit stearic, muối magie hoặc muối canxi của nó và/hoặc polyetylen glycol; cho cả các viên nén
- c) các chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silic đioxit, bột nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) các chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sulfi; và/hoặc

e) các chất hấp thụ, các chất tạo màu, các chất tạo vị và các chất làm ngọt.

[0096] Viên nén có thể được bao màng hoặc được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

[0097] Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc siro hoặc cồn ngọt. Các chế phẩm nhằm dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bào chế các dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo vị, các tác nhân tạo màu và các chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm dễ chịu và dễ dùng làm dược phẩm. Các viên nén có thể chứa hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược được dụng không độc mà là thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này, ví dụ, là các chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các tác nhân nghiền hạt và các chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các tác nhân liên kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các tác nhân làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc talc. Các viên nén không được bao hoặc được bao theo các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong dải dạ dày-ruột non và bằng cách đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, chất liệu trì hoãn thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được trình bày ở dạng viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

[0098] Các chế phẩm nhất định có thể được dùng để tiêm là dung dịch nước đẳng trương hoặc huyền phù, và viên đặt hậu môn được bào chế một cách có lợi từ các loại nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các chế phẩm này có thể được tiết trùng và/hoặc chứa các tá dược, như chất bảo quản, chất làm ổn định, tác nhân thẩm ướt hoặc tác nhân nhũ hóa, các tác nhân trợ xúc tác dung dịch, các muối để điều tiết áp suất thẩm thấu và/hoặc các dung dịch đệm. Ngoài ra, chúng còn có thể chứa các dược chất có giá trị khác. Các chế phẩm này được điều chế lần lượt theo các phương pháp trộn, nghiền tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa khoảng 0,1% đến 75%, hoặc chứa khoảng 1% đến 50%, hoạt chất.

[0099] Các chế phẩm thích hợp để dùng qua da chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Các chất mang thích hợp để phân phối qua da bao gồm các dung môi được dụng để bị hút để hỗ trợ việc đi qua da của vật chủ. Ví dụ, thiết bị để dùng qua da là ở dạng băng dán có phần lót, nguồn chứa chứa hợp chất này tùy ý với các chất mang, tùy ý hàng

rào kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất này của da của vật chủ ở mức độ định trước và được kiểm soát trong khoảng thời gian dài, và phương tiện để giữ thiết bị này vào da.

[00100] Các chế phẩm thích hợp để dùng khu trú, ví dụ, đến da và mắt, bao gồm dung dịch nước, huyền phù, dầu bôi, kem bôi, gel hoặc các chế phẩm xịt, ví dụ, để phân phối nhờ sol khí hoặc dạng tương tự. Hệ phân phối khu trú này có thể liên quan đến khí dung hoặc dùng trong mũi mà có thể là thích hợp dùng để điều trị cúm, ví dụ, và có thể chứa các chất hòa tan, các chất làm ổn định, các tác nhân làm gia tăng tương lực, các dung dịch đệm và chất bảo quản. chúng có thể được phân phối một cách thuận tiện ở dạng bột khô (riêng rẽ, ở dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp khô với lactoza, hoặc hạt thành phần trộn lẫn, ví dụ, với các phospholipit) từ máy khí dung bột khô hoặc dạng phun sol khí từ vật chứa có áp, bơm, bụi nước, máy phun hoặc máy khí dung, có hoặc không có sử dụng chất đẩy thích hợp.

[00101] Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm và các dạng liều khan chứa các hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, vì nước có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự thoái biến của một số hợp chất.

[00102] Các dược phẩm và các dạng liều lhan theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc các thành phần có hàm lượng ẩm thấp và các điều kiện có ít hơi ẩm hoặc các điều kiện có độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho tính khan của nó được duy trì. Do đó, các chế phẩm khan được bao gói bằng cách sử dụng các nguyên liệu đã biết để ngăn ngừa tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được đưa vào các kit sản xuất thích hợp. Các ví dụ về việc bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lá kim loại bọc kín khí, các chất dẻo, vật chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ), gói vi thuốc, và gói dải.

[00103] Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm và các dạng liều mà bao gồm một hoặc nhiều tác nhân mà làm giảm tốc độ phân hủy của hoạt chất là hợp chất theo sáng chế. Các tác nhân đó được gọi là "chất làm ổn định" trong bản mô tả này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, các dung dịch đệm độ pH, hoặc các dung dịch đệm muối, v.v..

[00104] Các hợp chất có công thức (I), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối, thể hiện các tính chất dược lý quan trọng, ví dụ chúng ức chế hoặc ngăn ngừa sự sao chép của orthomyxovirut như đã được chỉ thị bởi dữ liệu thử nghiệm nêu ở các phần tiếp theo, và do đó được chỉ định để điều trị hoặc để dùng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ làm các hợp chất công cụ như đối với nghiên cứu về sự sao chép của orthomyxovirut, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị nhiễm orthymyxovirut, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C, đặc biệt là ở đối tượng là người. Theo một số phương án, đối tượng cần được điều trị là người có hoặc có nguy cơ nhiễm virut cúm. Ví dụ, đối tượng có tình trạng đã có trước như bệnh hen hoặc COPD mà có thể bị trở nặng đáng kể do nhiễm cúm có thể được điều trị bằng

các phương pháp hoặc các hợp chất theo sáng chế trước khi thể hiện các triệu chứng nhiễm cúm, đặc biệt là khi họ có nguy cơ cao nhiễm phải cúm do tiếp xúc gần với người như thành viên gia đình mà đã hoặc dường như mắc cúm. Theo các phương án khác, đối tượng để điều trị theo các phương pháp và các chế phẩm theo sáng chế là người đã được chẩn đoán là có các triệu chứng phù hợp với nhiễm cúm. Theo các phương án khác, đối tượng có thể là người mà đã được xét nghiệm theo các phương pháp chẩn đoán đã biết như các phương pháp xét nghiệm nhanh chẩn đoán cúm (RIDT) hoặc PCT transcriptaza nghịch (RT-PCR) phát hiện sự có mặt của virus cúm, và được thấy là đã nhiễm cúm, dù có các triệu chứng cúm điển hình hay không.

[00105] Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án trong phạm vi của công thức (I) như được bộc lộ trong bản mô tả này, trong việc điều trị bệnh. Cụ thể, các hợp chất là thích hợp dùng để điều trị đối tượng đã hoặc có nguy cơ đặc biệt cao nhiễm orthomyxovirut, đặc biệt là cúm A, cúm B, hoặc cúm C.

[00106] Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh mà được gây ra bởi orthomyxovirut, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án trong phạm vi của công thức (I) như được bộc lộ trong bản mô tả này, cho đối tượng có nhu cầu điều trị đó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được dùng qua đường miệng. Theo một phương án khác nữa, bệnh này được chọn từ cúm A, cúm B, và cúm C. Phương pháp thường chứa dùng lượng hữu hiệu của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc được phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất này, cho đối tượng có nhu cầu điều trị đó. Hợp chất này có thể được dùng theo phương pháp thích hợp bất kỳ như được bộc lộ trong bản mô tả này, và việc dùng có thể được lặp lại cách khoảng thời gian mà có thể được chọn bởi bác sỹ điều trị. Theo một số phương án, hợp chất hoặc được phẩm này được dùng qua đường miệng.

[00107] Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về các hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc. Theo một phương án cụ thể, thuốc là để điều trị nhiễm orthomyxovirut, đặc biệt là cúm A, cúm B, hoặc cúm C.

[00108] Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều đồng tác nhân trị liệu. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, theo cùng một đường dùng hoặc theo đường dùng khác nhau, hoặc trong cùng một được phẩm với (các) đồng tác nhân. Các đồng tác nhân thích hợp để sử dụng với các hợp chất theo sáng chế bao gồm hoạt chất kháng virus có hoạt tính đối với virus cúm, như các chất ức chế neuraminidaza bao gồm oseltamivir, peramivir, zanamivir và laninamivir, laninamivir octanoat, và các adamantan như amantadin và rimantadin. Các đồng tác nhân bổ sung để dùng trong các phương pháp này

bao gồm chất ức chế protein M2, chất ức chế polymeraza, chất ức chế PB2, favipiravir, fludaza, ADS-8902, beraprost, Neugene®, ribavirin, CAS Reg. No. 1422050-75-6, VX-787, Flu Mist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® và FluBlok®.

[00109] Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất là một đồng tác nhân trị liệu khác ở dạng chế phẩm kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tục trong việc điều trị bệnh. Theo một phương án, việc điều trị là điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C. Các sản phẩm được cấp ở dạng chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất là một trong số (các) đồng tác nhân trị liệu khác trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và ít nhất là một đồng tác nhân trị liệu khác ở dạng riêng rẽ, ví dụ ở dạng kit để dùng nhằm điều trị đối tượng theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

[00110] Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) đồng tác nhân trị liệu khác. Các đồng tác nhân thích hợp bao gồm hoạt chất kháng virus có hoạt tính đối với virus cúm, như các chất ức chế neuraminidaza bao gồm oseltamivir, peramivir, zanamivir và laninamivir, và các adamantan như amantadin và rimantadin. Tùy ý, dược phẩm có thể chứa chất mang dược dụng, như nêu trên.

[00111] Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất là một gốc trong số các gốc mà chứa hợp chất có công thức (I). Dược phẩm còn lại có thể chứa một trong số các đồng tác nhân thích hợp. Theo một phương án, kit chứa bộ phận để duy trì riêng rẽ các chế phẩm này, như vật chứa, chai chia liều, hoặc gói lá kim chia liều. Ví dụ về kit là gói vỉ thuốc, như thường được dùng để bao gói các viên nén, các viên nang và các dạng tương tự.

[00112] Kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng các chế phẩm riêng rẽ với khoảng cách thời gian khác nhau giữa các liều, hoặc để chuẩn độ các chế phẩm riêng rẽ với nhau. Để hỗ trợ việc tuân thủ, kit theo sáng chế thường bao gồm hướng dẫn sử dụng.

[00113] Trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và đồng tác nhân trị liệu có thể được sản xuất và/hoặc được bào chế bởi cùng một nhà sản xuất hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn thế nữa, hợp chất theo sáng chế và đồng tác nhân trị liệu có thể được đưa vào liệu pháp điều trị kết hợp: (i) trước khi đưa sản phẩm hỗn hợp đến thầy thuốc (ví dụ, trong trường hợp kit chứa hợp chất theo sáng chế và dược chất khác này); (ii) bởi chính thầy thuốc (hoặc theo hướng dẫn của thầy thuốc) ngay trước khi dùng; (iii) ở chính bệnh nhân, ví dụ khi dùng liên tục hợp chất theo sáng chế và đồng tác nhân trị liệu.

[00114] Do đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm, mà có thể là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong

đó thuốc được bào chế để dùng với đồng tác nhân trị liệu. Thông thường, ở các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế, typ huyết thanh cúm không được xác định trước khi điều trị. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng đồng tác nhân trị liệu để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, trong đó thuốc được dùng với hợp chất có công thức (I).

[00115] Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để dùng với đồng tác nhân trị liệu. Sáng chế còn đề xuất đồng tác nhân trị liệu khác để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm, ví dụ, cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó đồng tác nhân trị liệu được điều chế để dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng với đồng tác nhân trị liệu. Sáng chế còn đề xuất đồng tác nhân trị liệu để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó đồng tác nhân trị liệu được dùng với hợp chất có công thức (I).

[00116] Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm, ví dụ, cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó bệnh nhân đã được điều trị (ví dụ, trong vòng 24 giờ) bằng tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng được chất khác để điều trị bệnh để điều trị nhiễm virus gây ra bởi orthomyxovirus, đặc biệt là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó bệnh nhân đã được điều trị (ví dụ, trong vòng 24 giờ) bằng hợp chất có công thức (I).

[00117] Theo một phương án, đồng tác nhân trị liệu được chọn từ các loại kháng virus được dự tính là hữu ích để điều trị nhiễm virus cúm, như các chất ức chế neuraminidaza bao gồm oseltamivir, peramivir, zanamivir và laninamivir, và các adamantan như amantadin và rimantadin.

[00118] Dược phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị chứa khoảng từ 1mg đến 1000mg (các) hoạt chất cho đối tượng là người nặng khoảng 50kg đến 70kg, hoặc khoảng 1mg đến 500mg, hoặc khoảng 1mg đến 250mg, hoặc khoảng từ 1mg đến 150mg, hoặc khoảng 0,5mg đến 100mg, hoặc khoảng 1mg đến 50mg hoạt chất. Liều lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất, dược phẩm, hoặc tổ hợp của chúng, phụ thuộc vào loại đối tượng, thể trọng, lứa tuổi và tình trạng của cá thể đó, rối loạn bệnh lý này hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng cần được điều trị. Bác sĩ, thầy thuốc hoặc bác sĩ thú y có chuyên môn trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu mỗi hoạt chất trong số các hoạt chất cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến triển của rối loạn bệnh lý hoặc bệnh.

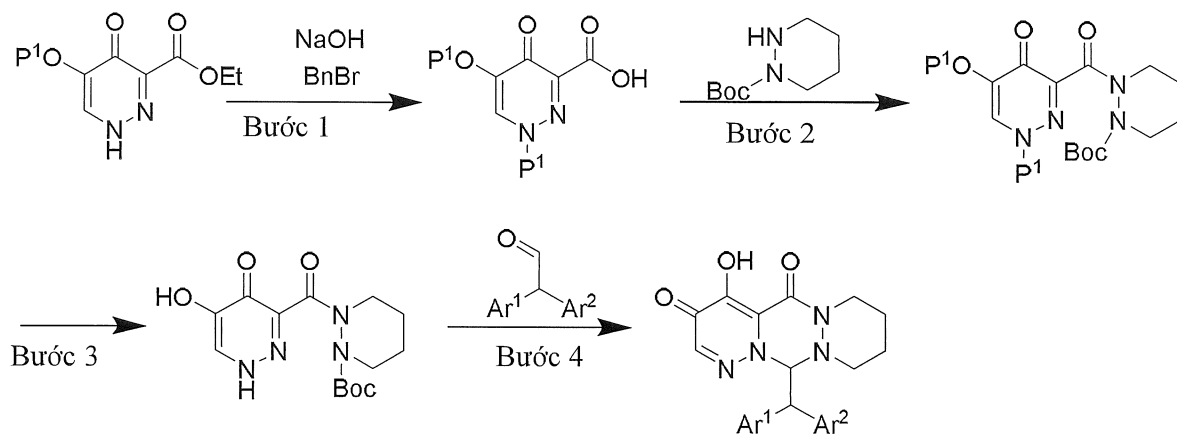
[00119] Các tính chất của liều lượng nêu trên có thể giải thích được nhờ các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* bằng cách sử dụng theo cách có lợi các động vật có vú, ví dụ, chuột nhắt, chuột to, chó, khỉ hoặc các cơ quan, các mô và các chế phẩm đã được phân lập của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch nước, và *in vivo* qua đường ruột, ngoài đường tiêu hóa, theo cách có lợi qua đường tĩnh mạch, ví dụ, ở dạng huyền phù hoặc trong dung dịch nước. Liều lượng *in vitro* có thể nằm trong khoảng từ 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh *in vivo* có thể thay đổi tùy theo đường dùng, nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 500mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 50mg/kg.

[00120] Sáng chế còn bao gồm các quy trình tạo ra các hợp chất có công thức (I) như được bộc lộ trong bản mô tả này, và biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được trong giai đoạn bất kỳ của chúng được dùng làm nguyên liệu ban đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó các nguyên liệu ban đầu được tạo ra tại chỗ trong các điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc chất liệu tinh khiết quang.

[00121] Các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa thành lẫn nhau theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thường đã biết.

[00122] Phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức (I) được thể hiện trên các Sơ đồ A đến D và được minh họa bằng các ví dụ trong bản mô tả này. Sơ đồ A thể hiện cách điều chế các hợp chất, trong đó Z1 là N, Z2 là C(R)2, và Z3 là -CR2-CR2-, và còn cho phép tổng hợp các hợp chất với các liên kết Z3 khác. Bắt đầu với hợp chất axit 5-hydroxypyridazin-4-on-3-carboxylic, khi cả 5-hydroxy và nhân NH được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà có thể dễ dàng được loại ra. Axit carboxylic được ngưng tụ với liên kết hydrazin vòng để tạo ra hai nhân ngoài. Sau khi khử bảo vệ đối với nhân nito, nhân trung tâm được tạo ra bằng cách ngưng tụ với aldehyt.

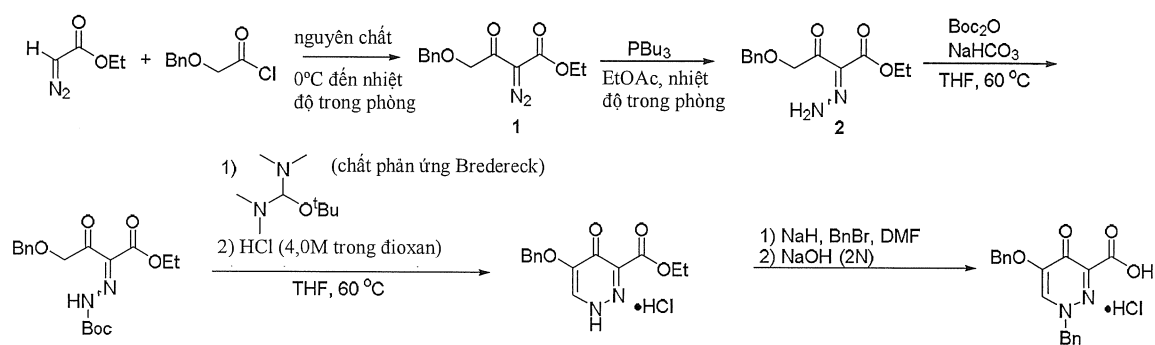
Sơ đồ A.



Sơ đồ B thể hiện phương pháp thay thế khác để tạo ra chất trung gian sau bước 1 của Sơ đồ

A.

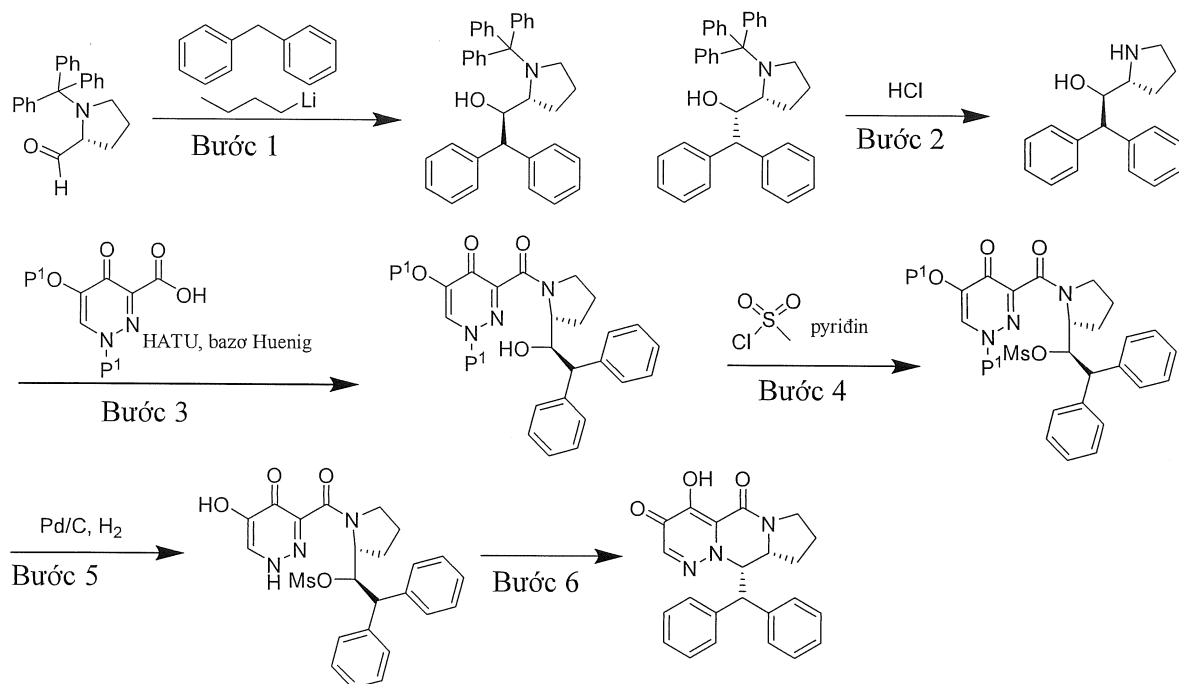
Sơ đồ B.



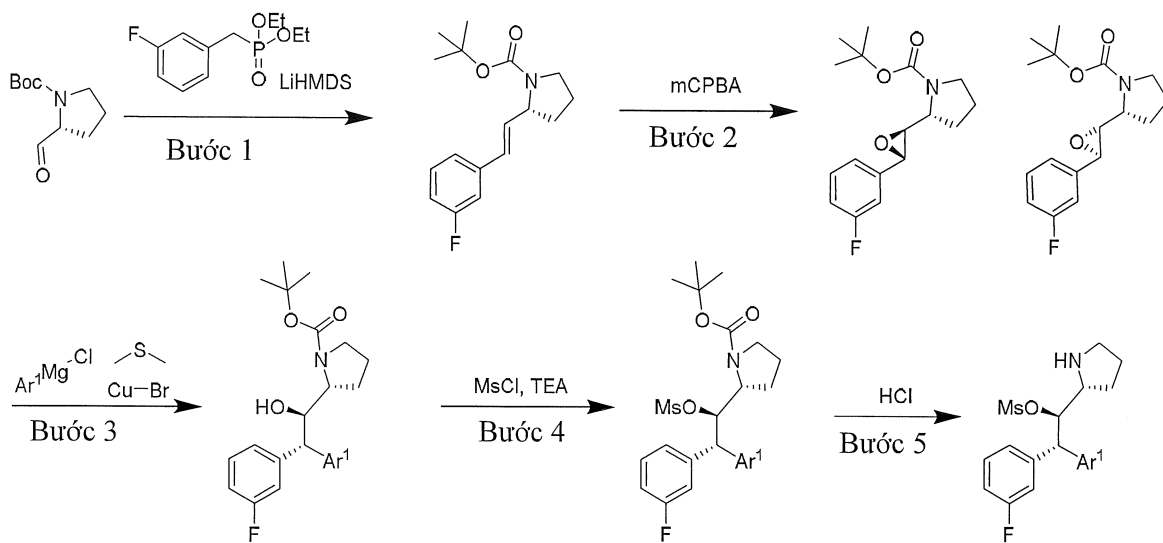
US 2015/0072982 A1 [trang 34-35]

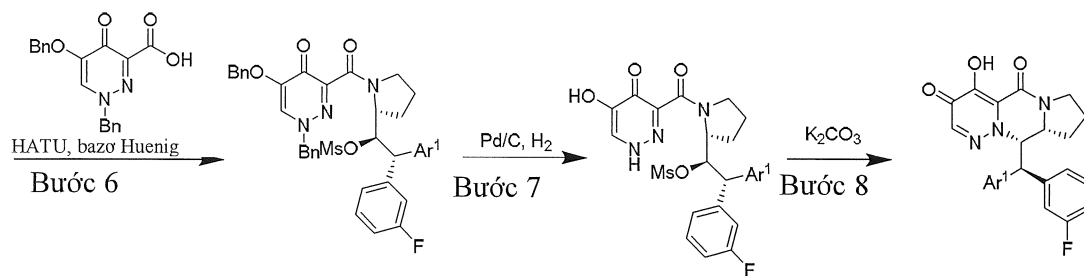
Các sơ đồ C và D thể hiện các phương pháp sản xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó Z^1 là CR , Z^2 là CR_2 , và Z^3 là CR_2 .

Sơ đồ C.



Sơ đồ D.





[00123] Bằng cách áp dụng các quy trình tổng hợp này và các ví dụ đã nêu, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể điều chế các hợp chất có công thức (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

[00124] Các ví dụ dưới nhằm để minh họa sáng chế và không nên được hiểu là giới hạn nó. Nhiệt độ được nêu theo độ Bách phân. Nếu không có quy định khác, toàn bộ bước làm bay hơi được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, thường là nằm trong khoảng từ 15mm Hg đến 100mm Hg (khoảng 20mbar đến 133mbar). Cấu trúc của các thành phẩm, các chất trung gian và nguyên liệu ban đầu được xác nhận theo các phương pháp phân tích chuẩn, ví dụ, các đặc tính vi phân tích và các đặc tính quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Các chữ viết tắt được sử dụng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

[00125] Tất cả nguyên liệu ban đầu, các khối dựng, các chất phản ứng, các axit, các bazơ, các tác nhân loại nước, các dung môi, và các chất xúc tác được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế đều có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết khi tham khảo các ví dụ dưới đây.

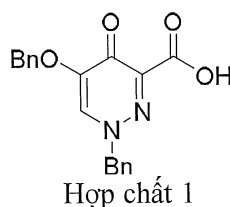
Các chữ viết tắt

ATP	adenosin 5'-triphosphat
Bn	benzyl
BOC	bậc ba butyl carboxy
br	rộng
BSA	albumin huyết thanh bò
d	vạch đôi
dd	vạch đôi kép
DCM	điclometan
DEAD	diethyl azodicarboxylat
DBAD	đi-tert-butyl azodicarboxylat

DIBAL-H	điisobutylnhôm hydrua
DIEA	đietylisopropylamin
DME	1,4-đimetoxyetan
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	đimetylsulfoxit
DTT	đithiothreitol
EDTA	axit etylendiamin tetraaxetic
ESI	ion hóa phun điện
EtOAc	etyl axetat
FCC	sắc ký cột cực nhanh
h	giờ
HBTU	1-[bis(đimetylamino)metylen]-1H-benzotriazolihexaflophosphat(1-) 3-oxit
HOBt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
IR	phổ hồng ngoại
LCMS	sắc ký lỏng và phép đo phổ khối
MeOH	metanol
MS	phổ khối
MW	vi sóng
m	đa vạch
min	phút
mL	mililit
m/z	tỷ lệ khối lượng so với điện tích
NBS	N-bromosuccinimit
NCS	N-closuccinimit
NMP	N-metyl pyrrolidinon
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
ppm	phần triệu
PyBOP	benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat
rac	triệt quang
rt	nhiệt độ trong phòng
s	vạch đơn
SEM	(2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl
t	vạch ba
TBDMS	t-butyldimetylsilyl

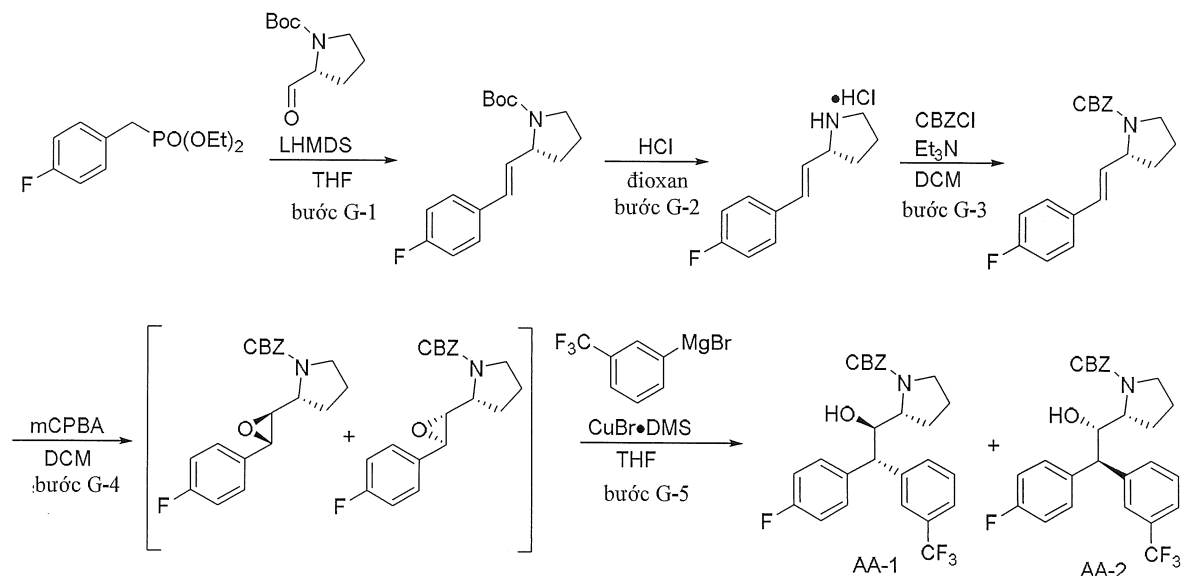
TBDPS t-butyldiphenylsilyl
 TFA axit trifloaxetic
 THF tetrahydrofuran
 Tris·HCl aminotris(hydroxymetyl)metan hydroclorua

Hợp chất 1. hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic



[00126] NaOH (26,4g, 660mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa etyl 5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat hydroclorua (50g, 161mmol: xem công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số US 2015/0072982 A1) trong MeOH (800ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Benzyl bromua (99g, 579mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, tiếp theo nước được bổ sung vào cặn. Sau đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 2M đến độ pH=2, gây ra chất kết tủa màu trắng để tạo ra. Chất rắn màu trắng được gom bằng cách lọc chân không và rửa bằng nước. Chất rắn màu trắng được gom trên bộ lọc này được làm khô trong chân không để tạo ra hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (57,5g, 154mmol, hiệu suất 96%), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS m/z 337,3 (M+1).

Quy trình chung tổng hợp rượu N-CBZ amino không đối xứng



Bước G-1: tert-butyl (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00127] Dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 78ml, 78mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa diethyl (4-flobenzyl)phosphonat (19,5g, 79mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó dung dịch chứa (R)-tert-butyl 2-formylpyrrolidin-1-carboxylat (15g, 75mmol) trong THF (40ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó từ từ được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được khuấy trong thời gian 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (hai lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra tert-butyl (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (11,65g, dầu không màu) với hiệu suất 53%. MS m/z 236,3 (M-tBu+H).

Bước G-2: (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin hydroclorua

[00128] Dung dịch chứa HCl (4,0M trong đioxan, 29,6ml, 118mmol) được bổ sung vào tert-butyl (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (11,5g, 39,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 192,1 (MH⁺).

Bước G-3: benzyl (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00129] Benzyl clorofomat (6,8ml, 47,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa tri-ethylamin (13,8ml, 99,9mmol) và (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin hydroclorua (8,99g, 39,5mmol) trong DCM (200ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM bổ sung, sau đó được rửa bằng nước, tiếp đó bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (11,6g, dầu không màu) với hiệu suất 90% sau hai bước. MS m/z 348,2 (M+Na)⁺.

Bước G-4: benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(4-flophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(4-flophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

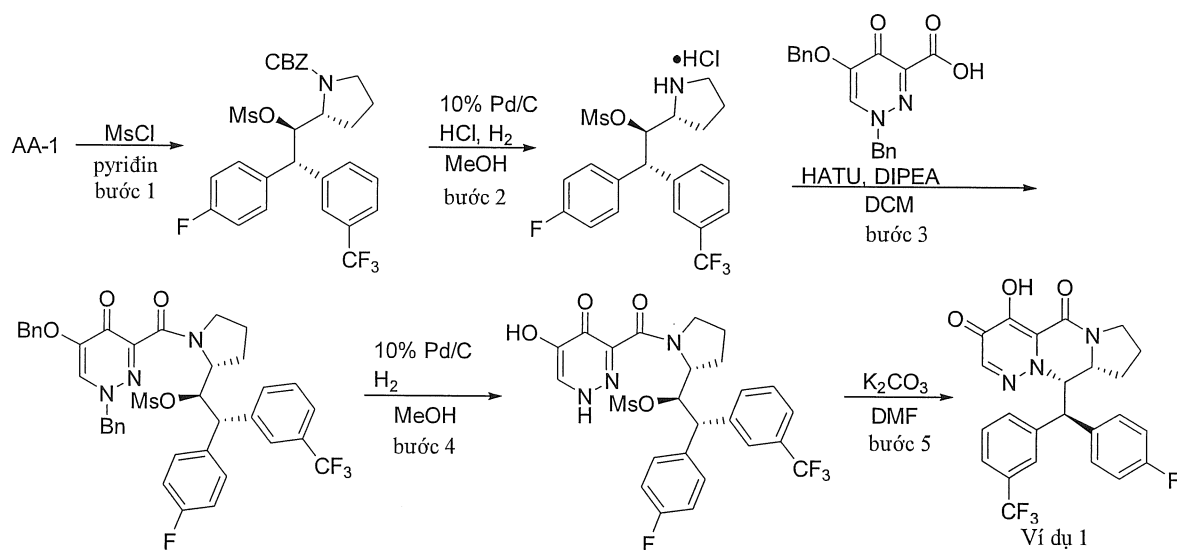
[00130] Natri bicacbonat (4,52g, 53,8mmol) và mCPBA (70%, 13,3g, 53,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (R,E)-2-(4-flostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,5g, 10,8mmol) trong DCM (200ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Thêm DCM (50ml) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng DCM (hai lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa liên tục bằng dung dịch nước bão hòa Na₂S₂O₃, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra hỗn hợp không phân tách được gồm benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(4-flophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(4-flophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,25g, dầu không màu) với hiệu suất 61%. Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 342,4 (MH⁺).

Bước G-5: benzyl (R)-2-((1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((1S,2R)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00131] Phức đồng(I) bromua-đimetyl sulfua (452mg, 2,20mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(4-flophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(4-flophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (750mg, 2,20mmol) trong THF (12ml) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C trong bể axeton có bổ sung định kỳ nước đá khô. Dung dịch chứa (3-(triflometyl)phenyl)magie bromua (0,25M trong THF, 35,2ml, 8,79mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Khuấy trong thời gian 10 phút và được để ấm đến nhiệt độ 0°C. Thêm 2 đương lượng (3-(triflometyl)phenyl)magie bromua được bổ sung vào và khuấy thêm trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột

silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat (195mg, dầu không màu, được rửa giải ra đầu tiên) với hiệu suất 18% và benzyl (R)-2-((1S,2R)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat (440mg, được rửa giải ra thứ hai) với hiệu suất 41%. MS m/z 488,4 (MH⁺).

Ví dụ 1. (9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



Bước 1: benzyl (R)-2-((1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00132] Metansulfonyl clorua (0,47ml, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat (195mg, 0,400mmol) trong pyridin (6ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 5 phút, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp DCM được tách và được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl 1N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat (130mg) với hiệu suất 58%. MS m/z 566,4 (MH⁺).

Bước 2: (1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat hydroclorua

[00133] Dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat (130mg, 0,23mmol) trong metanol (6ml) và HCl (4,0M trong đioxan, 0,12ml, 0,46mmol) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (98mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 432,4 (MH⁺).

Bước 3: (1R,2S)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(4-flophenyl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat

[00134] Bazo Huenig (0,16ml, 0,91mmol) và HATU (112mg, 0,29mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (84mg, 0,25mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó dung dịch chứa (1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat hydroclorua (98mg, 0,23mmol) thô trong DCM (2ml) và 2 đương lượng bazo Huenig được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/EtOH/heptan) tạo ra (1R,2S)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(4-flophenyl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat (150mg) với hiệu suất 88%. MS m/z 750,5 (MH⁺).

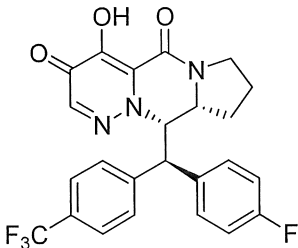
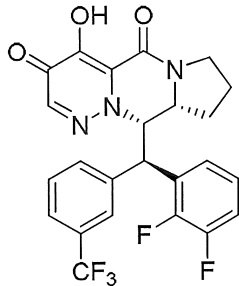
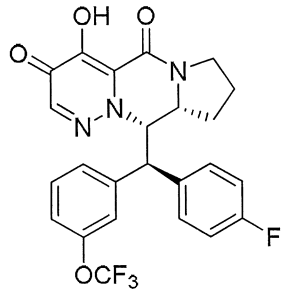
Bước 4: (1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat

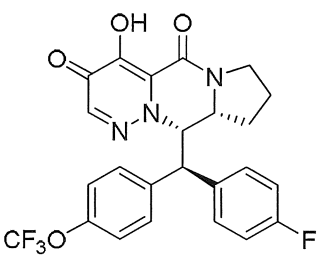
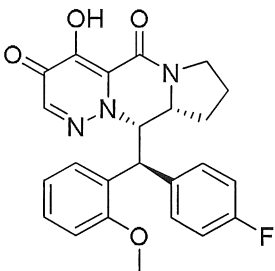
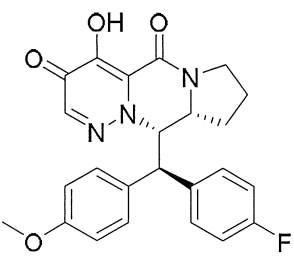
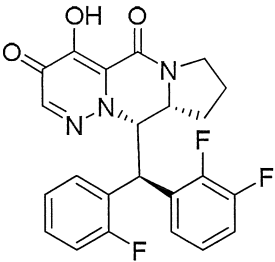
[00135] Dung dịch chứa (1R,2S)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(4-flophenyl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat (150mg, 0,200mmol) trong metanol (6ml) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (85mg) vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 570,4 (MH⁺).

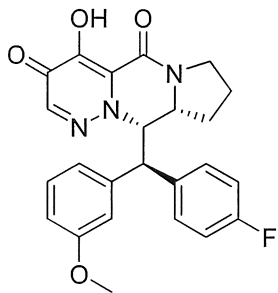
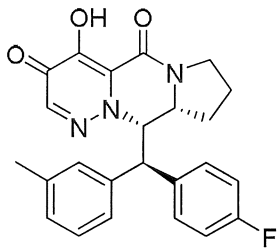
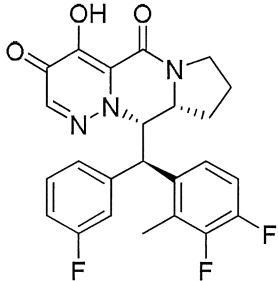
Bước 5: (9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

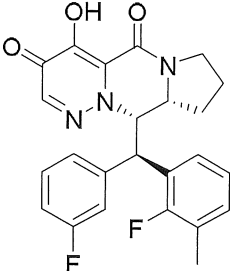
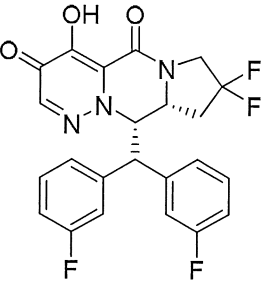
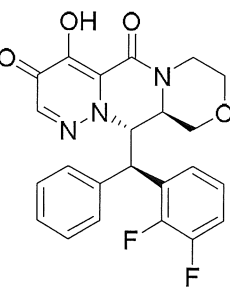
[00136] Kali cacbonat (107mg, 0,773mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihiđropyridazin-3-carbonyl)pyrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat thô (110mg, 0,19mmol) trong DMF (3ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra muối format của (9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (56mg, 0,11mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 55% sau hai bước. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7,63 (dd, J=8,63, 5,21 Hz, 2 H) 7,37 (br d, J=7,24 Hz, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 4 H) 7,18 (t, J=8,68 Hz, 2 H) 5,77(dd, J=9,59, 3,62 Hz, 1 H) 4,72 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,62 - 3,76 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 2 H) 1,73 -1,96 (m, 2 H) 1,54 -1,71 (m, 1 H). MS m/z 474,4 (MH⁺).

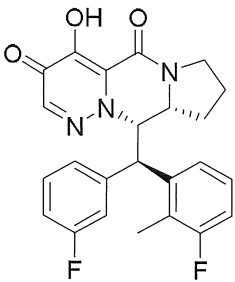
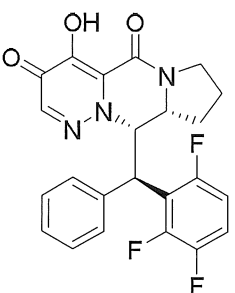
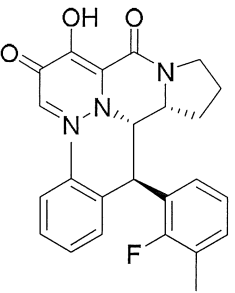
Bảng 1a. Các hợp chất bổ sung có thể được điều chế theo phương pháp nêu trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các chất phản ứng có bán trên thị trường.

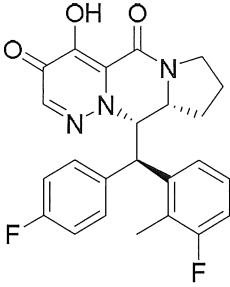
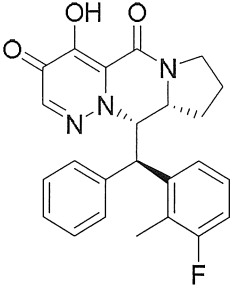
Ví dụ số	Cấu trúc	Khối lượng M+H	¹ H NMR
2		474,4	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (br dd, J=8,34, 5,26 Hz, 2 H) 7,38 (br d, J=8,02 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 4 H) 5,79 (dd, J=9,73, 3,23 Hz, 1 H) 4,69 (br d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,46 - 4,56 (m, 1 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 1,74 - 1,97 (m, 2 H) 1,50 - 1,68 (m, 1 H)
3		492,3	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,78 (br t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,43 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,22 - 7,40 (m, 5 H) 5,85 (dd, J=9,59, 3,67 Hz, 1 H) 4,54 (dt, J=10,18, 5,10 Hz, 1 H) 3,84 - 3,95 (m, 1 H) 3,68 (td, J=11,25, 7,43 Hz, 1 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 1,97 - 2,04 (m, 1 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,53 (qd, J=11,70, 6,75 Hz, 1 H)
4		490,2	(500MHz, Metanol-d ₄) δ 7,63 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

5		490,4	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,63 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63 (m, 1H).
6		436,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,41 (br s, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 2 H) 6,89 (br d, J=7,57 Hz, 1 H) 6,74 (br t, J=7,39 Hz, 1 H) 6,62 (br d, J=7,92 Hz, 1 H) 5,34 (br d, J=9,93 Hz, 1 H) 5,14 (br d, J=9,69 Hz, 1 H) 4,37 - 4,43 (m, 1 H) 3,96 (br t, J=10,29 Hz, 1 H) 3,64 - 3,72 (m, 4 H) 2,12 (br d, J=9,10 Hz, 1 H) 1,78 -1,95 (m, 2 H) 1,58 -1,78 (m, 1 H)
7		436,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,35 - 7,41 (m, 3 H) 7,12 (t, J=8,33 Hz, 2 H) 6,78 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 6,62 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 5,35 (dd, J=9,58, 3,43 Hz, 1 H) 4,42 (br dd, J=10,40, 4,97 Hz, 1 H) 4,24 (d, J=9,58 Hz, 1 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 1,82 -1,95 (m, 2 H) 1,55 - 1,65 (m, 1 H)
8		442,4	(500MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,93 (br t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,23 - 7,45 (m, 3 H) 7,10 - 7,21 (m, 3 H) 6,91 - 7,05 (m, 2 H) 5,82 - 5,92 (m, 1 H) 5,0 - 5,12 (m, 1 H) 4,50 - 4,54 (m, 1H) 3,62 - 3,79 (m, 1 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H)

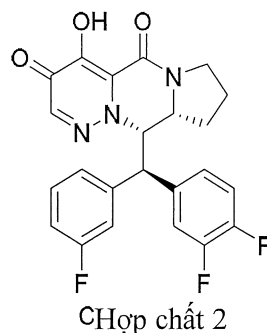
			1,62-1,85 (m, 1 H) 1,22 -1,41 (m, 1 H)
9		436,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,70 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,25 (2 H) 7,04 (t, 1 H) 6,65 (d, 1 H) 6,52 (m, 2 H) 5,58 (1 H) 4,60 (1 H) 4,48 (m, 1 H) 3,78 (m, 1 H) 3,65 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 1,90 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,75 (m, 1H) 1,45 (m,1H)
10		420,0	(400MHz, DMSO-d6) δ 7,62 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 5,61 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (dt, J = 12,1, 6,6 Hz, 1H), 1,84 – 1,62 (m, 2H), 1,44 (qd, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H).
11		456,1	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,9, 3,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,59 (td, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,98 -1,89 (m, 1H), 1,82 -1,74 (m, 1H), 1,75 -1,65 (m, 1H), 1,20 -1,09

			(m, 1H).
12		438,5	(500MHz, cloform-d) δ 7,47 (dt, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,05 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 – 6,72 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 9,9, 3,5 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 3,66 (td, J = 11,0, 7,1 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,11 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,03 – 1,82 (m, 2H), 1,54 (td, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H).
13		460,5	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,47 (td, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (td, J = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 6,85 – 6,74 (m, 3H), 5,79 (dd, J = 9,9, 3,6 Hz, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 2H), 4,33 – 3,99 (m, 2H), 2,39 (td, J = 13,4, 6,2 Hz, 1H), 2,22 – 2,04 (m, 1H).
14		440,2	(500MHz, cloform-d) δ 7,32 (s, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 6H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 2H), 4,02 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,65 – 3,53 (m, 2H), 3,12 (t, J = 12,8 Hz, 1H).

15		438,1	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 6,94 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,9, 3,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 1H).
16		442,2	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,30 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,1, 3,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).
17		434,5	(500MHz, cloform-d) δ 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 7,02 - 6,89 (m, 3H), 5,52 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 10,3, 4,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 3,66 (td, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 2H), 1,54 (qd, J = 11,8, 6,6 Hz, 1H).

18		438,2	(500MHz, cloform-d) δ 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,45 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 13,0, 8,3 Hz, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 1H), 2,07 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,86 (q, J = 10,1, 8,5 Hz, 2H), 1,31 (dt, J = 19,7, 7,9 Hz, 2H).
19		420,2	(500MHz, cloform-d) δ 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,46 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,62 (td, J = 10,6, 6,9 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 1H).

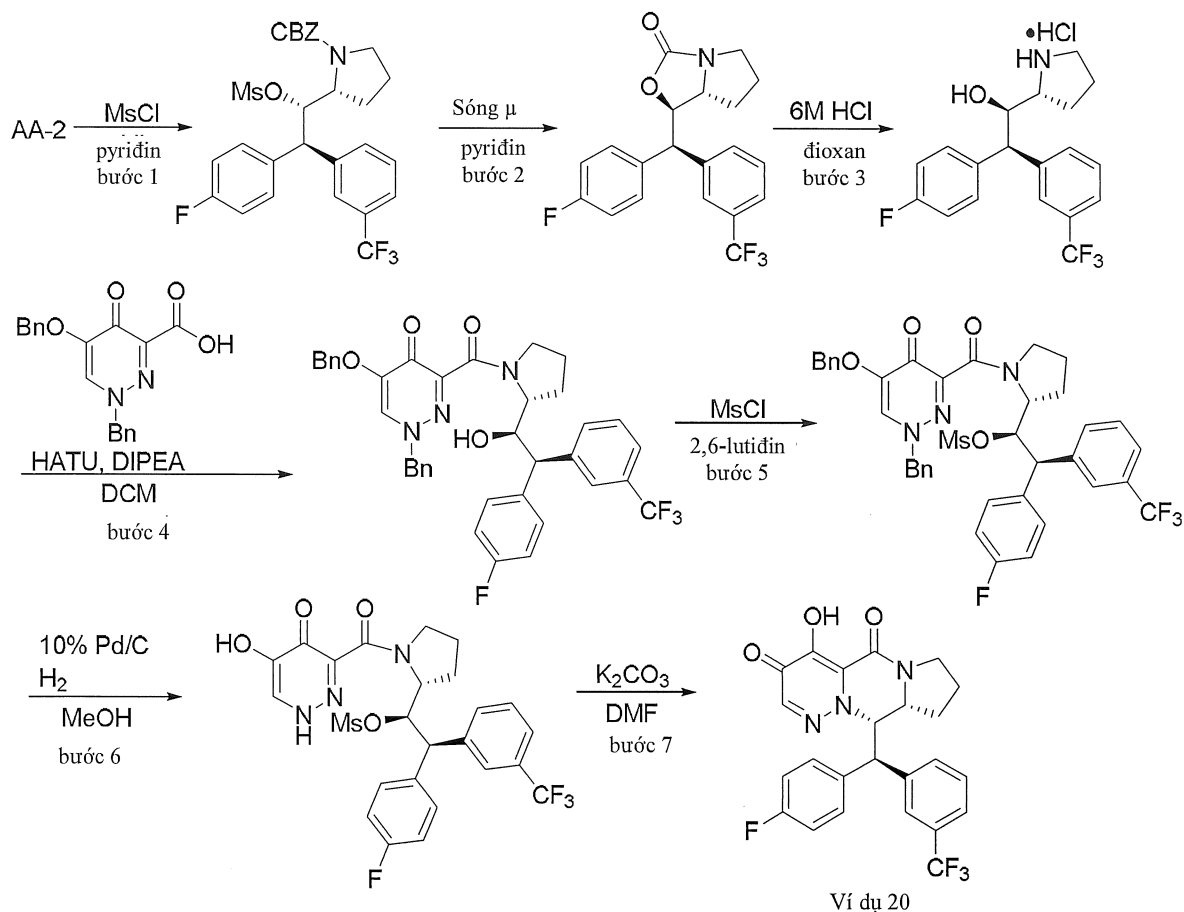
Hợp chất 2. (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-điflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrazolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



[00137] Được điều chế theo phương pháp chung theo Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các chất phản ứng có bán trên thị trường. LCMS (m/z): 442,5 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 – 7,72 (m, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 1H), 6,89 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H),

4,46 (dd, $J = 10,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 1,89 (dd, $J = 12,6, 6,4$ Hz, 1H), 1,79 (dt, $J = 12,3, 5,9$ Hz, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,31 (qd, $J = 11,5, 6,6$ Hz, 1H).

Ví dụ 20. (9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



Bước 1: benzyl (R)-2-((1S,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat

[00138] Metansulfonyl clorua (1,1ml, 13,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1S,2R)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat (440mg, 0,90mmol) trong pyridin (8ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 5 phút, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp DCM được tách và được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl 1N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-

((1S,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat (450mg) với hiệu suất 88%. MS m/z 566,5 (MH⁺).

Bước 2: (1R,7aR)-1-((R)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)tetrahydro-1H,3H-pyrololo[1,2-c]oxazol-3-on

[00139] Dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1S,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat (450mg, 0,796mmol) trong pyridin (8ml) được đun nóng ở nhiệt độ 155°C trong thời gian 3 giờ trong bình phản ứng dùng vi sóng. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra (1R,7aR)-1-((R)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)tetrahydro-1H,3H-pyrololo[1,2-c]oxazol-3-on (175mg) với hiệu suất 58%. MS m/z 380,5 (MH⁺).

Bước 3: (1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etan-1-ol hydroclorua

[00140] Dung dịch nước HCl 6N được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,7aR)-1-((R)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)tetrahydro-1H,3H-pyrololo[1,2-c]oxazol-3-on (175mg, 0,461mmol) trong đioxan (2,5ml) và hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 2 ngày trong bình đậy kín cho đến phản ứng hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etan-1-ol hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 354,3 (MH⁺).

Bước 4: 1-benzyl-5-(benzyloxy)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carbonyl)pyridazin-4(1H)-on

[00141] Bazo Huenig (0,32ml, 1,8mmol) và HATU (224mg, 0,589mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (168mg, 0,498mmol) trong DCM (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó dung dịch chứa (1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etan-1-ol hydroclorua thô (160mg, 0,453mmol) trong DCM (4ml) và bazo Huenig (0,32ml, 1,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/EtOH/heptan) tạo ra 1-benzyl-5-(benzyloxy)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrolidin-1-carbonyl)pyridazin-4(1H)-on (290mg, 0,432mmol) với hiệu suất 95%. MS m/z 672,7 (MH⁺).

Bước 5: (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(4-flophenyl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat

[00142] Metansulfonyl clorua (0,52ml, 6,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-benzyl-5-(benzyloxy)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxy-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)pyrrolidin-1-carbonyl)pyridazin-4(1H)-on (300mg, 0,447mmol) trong 2,6-lutidin (6ml) trong bể nước đá. Sau thời gian 5 phút, bể được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp DCM được tách và được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl 1N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Tiếp đó, lớp DCM được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(4-flophenyl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat (280mg, 0,373) với hiệu suất 84%. MS m/z 750,7 (MH⁺).

Bước 6: (1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat

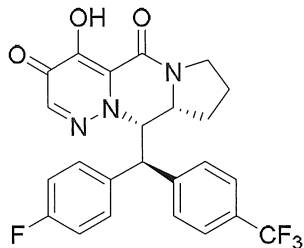
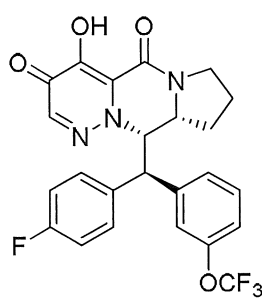
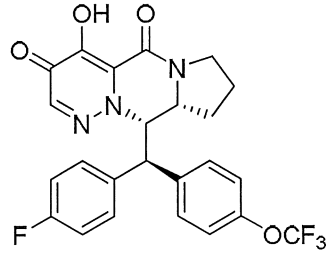
[00143] HCl (4,0M trong đioxan, 0,19ml, 0,75mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(4-flophenyl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat (280mg, 0,373mmol) trong metanol (10ml), sau đó dung dịch được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (199mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Thêm paladi trên cacbon (199mg) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 570,5 (MH⁺).

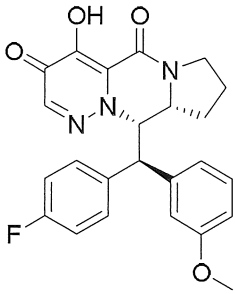
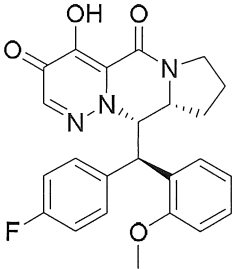
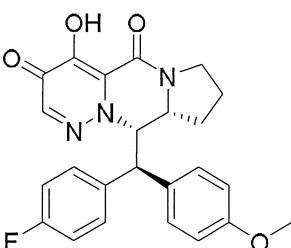
Bước 7: (9aR,10S)-10-((R)-1-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

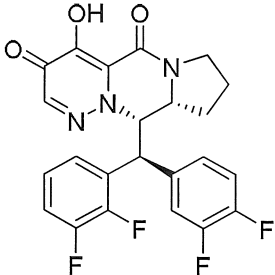
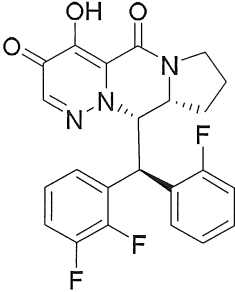
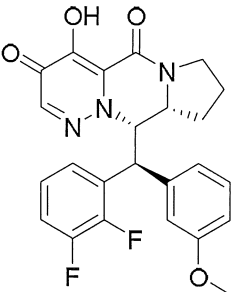
[00144] Kali cacbonat (204mg, 1,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl metansulfonat thô (210mg, 0,369mmol) trong DMF (6ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết

hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra muối format của (9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(3-(triflometyl)phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (30mg, 0,112mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 30% sau hai bước. ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7,88 (br s, 2 H) 7,62 (br s, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 6,89 - 7,05 (m, 2 H) 6,82 (br t, $J=8,41$ Hz, 2 H) 5,83 (br d, $J=8,02$ Hz, 1 H) 4,52 (br s, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 3,62 - 3,74 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 1,78 -1,98 (m, 2 H) 1,49 -1,66 (m, 1 H). MS m/z 474,4 (MH^+).

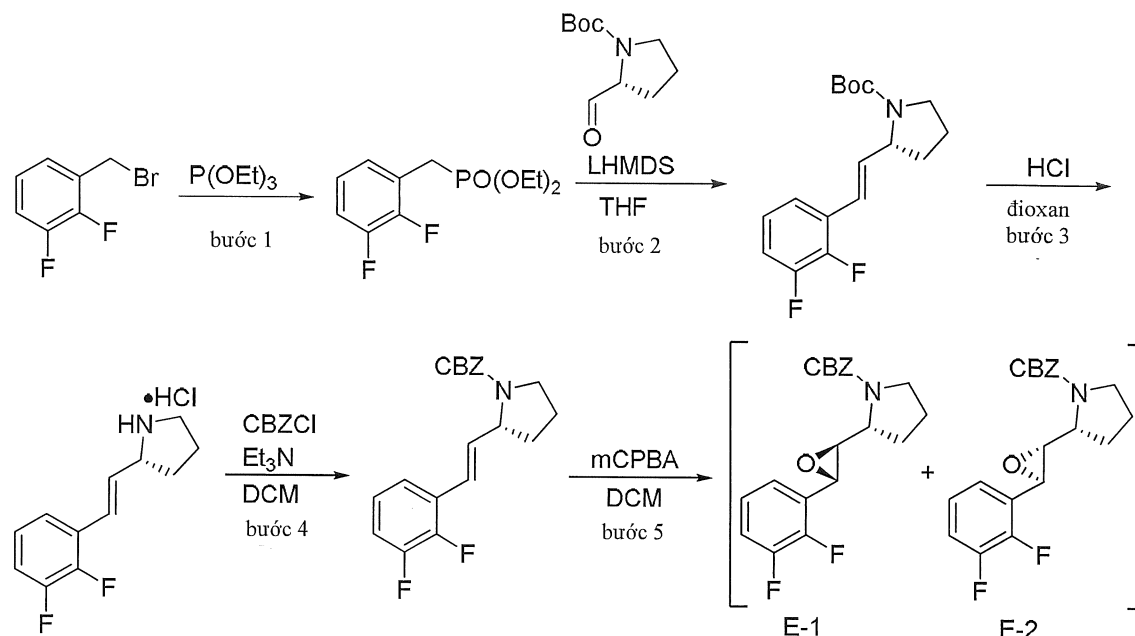
Bảng 1b. Các hợp chất bổ sung có thể được điều chế theo phương pháp nêu trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng các chất phản ứng có bán trên thị trường.

Ví dụ số	Cấu trúc	Khối lượng M+H	^1H NMR
21		474,4	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,62 - 7,86 (m, 4 H) 7,42 (s, 1 H) 6,99 (dd, $J=8,58, 5,31$ Hz, 2 H) 6,82 (t, $J=8,68$ Hz, 2 H) 5,81 (dd, $J=9,44, 3,57$ Hz, 1 H) 4,69 (d, $J=9,49$ Hz, 1 H) 4,45 - 4,56 (m, 1 H) 3,81 - 3,95 (m, 1 H) 3,67 (td, $J=11,02, 7,56$ Hz, 1 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 1,77 -1,98(m, 2 H) 1,47 -1,65 (m, 1 H)
22		490,2	(500MHz, Metanol- d_4) δ 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).
23		490,4	(500MHz, Metanol- d_4) δ 7,68 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

24		436,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,00 (br d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,85 - 6,94 (m, 4 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 5,39 (br d, $J=9,93$ Hz, 1 H) 4,41 (br s, 1 H) 4,23 (br d, $J=9,93$ Hz, 1 H) 3,94 (br t, $J=10,17$ Hz, 1 H) 3,84 (br s, 3 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 2,01 - 2,17 (m, 1 H) 1,79 - 1,97 (m, 2 H) 1,56 - 1,66 (m, 1 H)
25		436,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,59 (d, $J=7,57$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 2 H) 7,10 (t, $J=7,51$ Hz, 1 H) 6,87 - 7,01 (m, 3 H) 6,77 (t, $J=8,39$ Hz, 2 H) 5,46 (dd, $J=10,29, 3,43$ Hz, 1 H) 4,76 (d, $J=10,17$ Hz, 1 H) 4,37 (br dd, $J=10,46, 4,91$ Hz, 1 H) 3,88 - 3,95 (m, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 3 H) 3,57 - 3,74 (m, 1 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 1,73 - 1,93 (m, 2 H) 1,42 - 1,60 (m, 1 H)
26		436,5	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,31 (d, $J=8,75$ Hz, 2 H) 6,96 (d, $J=7,54$ Hz, 2 H) 6,88 (t, $J=6,43$ Hz, 2 H) 6,79 (t, $J=8,15$ Hz, 2 H) 5,36 (dd, $J=9,93, 3,66$ Hz, 1 H) 4,37 - 4,44 (m, 1 H) 4,24 (d, $J=10,05$ Hz, 1 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 1,74 - 1,94 (m, 2 H) 1,54 - 1,68 (m, 1 H)

27		460,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,58 (s, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 6,93 - 7,04 (m, 1 H) 6,80 - 6,92 (m, 1 H) 6,62 (br t, $J=6,98$ Hz, 1 H) 5,51 (dd, $J=8,75, 3,55$ Hz, 1 H) 4,71 (d, $J=8,63$ Hz, 1 H) 4,46 (dt, $J=10,02, 5,10$ Hz, 1 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 2,25 - 2,31 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 2 H) 1,62 - 1,71 (m, 4 H)
28		442,4	(500MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,91 (br t, $J=6,80$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,89 - 7,02 (m, 2 H) 5,79 - 5,88 (m, 1 H) 4,98 - 5,02 (m, 1 H) 4,50 - 4,54 (m, 1H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,54-3,61 (m, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 1,73-1,81 (m, 1 H) 1,36 - 1,46 (m, 1 H)
29		454,4	(500MHz, cloform-d) δ ppm 7,46 (s, 1 H) 7,35 (t, $J=7,98$ Hz, 1 H) 7,05 (br d, $J=7,57$ Hz, 1 H) 6,81 - 6,98 (m, 4 H) 6,72 - 6,81 (m, 1 H) 5,50 - 5,57 (m, 1 H) 4,71 (br d, $J=9,46$ Hz, 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,60 - 3,82 (m, 1 H) 2,06 - 2,18 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 1,77 - 1,93 (m, 1 H) 1,57 - 1,77 (m, 1 H)

Hợp chất E-1: benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và
E-2: benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



Bước 1: diethyl (2,3-điflobenzyl)phosphonat

[00145] Hỗn hợp gồm triethyl phosphit (26,6ml, 152mmol) và 2,3-điflobenzyl bromua (18,43ml, 145mmol) được đun nóng ở nhiệt độ 145°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Toluene (~50ml) được bổ sung vào và sau đó hỗn hợp này được cô để tạo ra diethyl (2,3-điflobenzyl)phosphonat thô (41g, dầu không màu), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 265,3 (MH^+).

Bước 2: tert-butyl (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00146] Dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 26,3ml, 26,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa diethyl 2,3-điflobenzylphosphonat (7,13g, 25,1mmol) trong THF (84ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó (R)-tert-butyl 2-formylpyrrolidin-1-carboxylat (5,0g, 25,1mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong bể nước đá trong thời gian 1 giờ và sau đó từ từ được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được khuấy thêm trong thời gian 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (hai lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra tert-butyl (R,E)-2-(2,3-

điflostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (6,87g, rắn màu trắng) với hiệu suất 88%. MS m/z 254,3 (M-tBu+H).

Bước 3: (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin hydroclorua

[00147] Dung dịch chứa HCl (4,0M trong đioxan, 19,6ml, 78mmol) được bổ sung vào tert-butyl (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (6,07g, 19,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 210,2 (MH⁺).

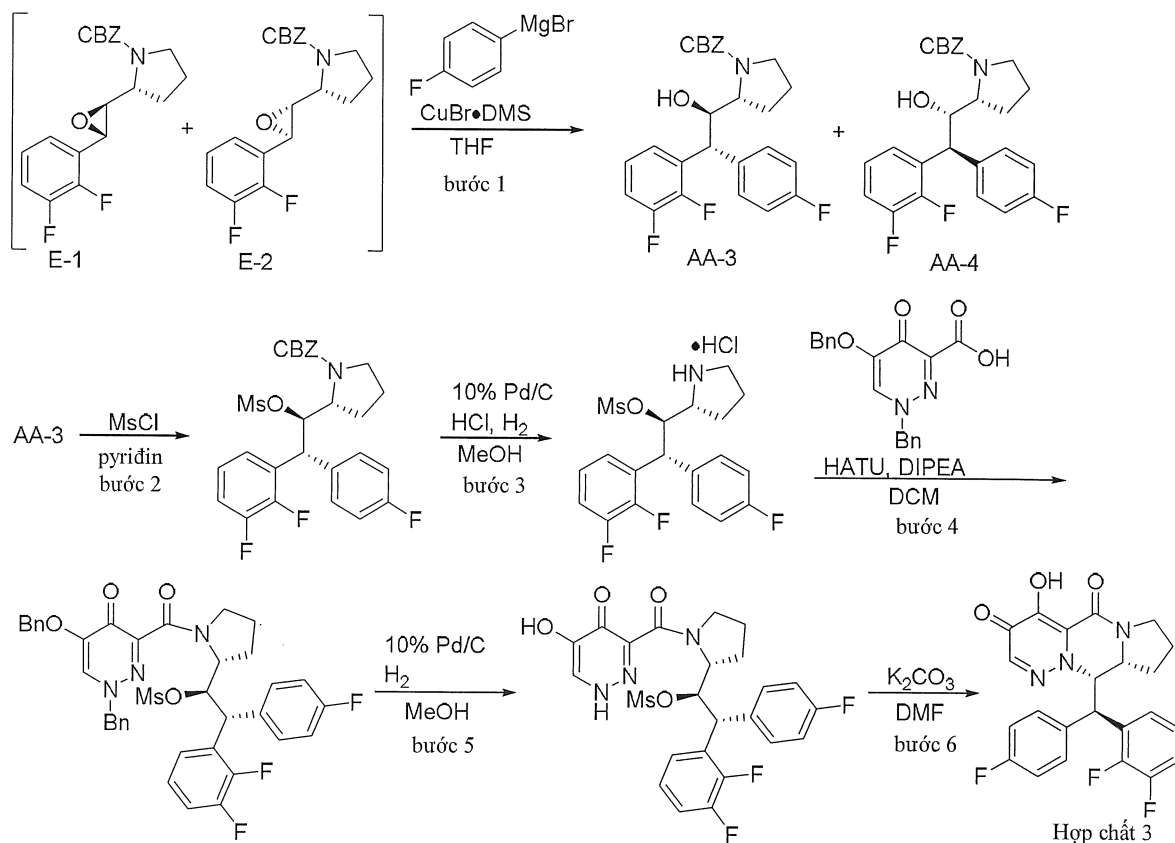
Bước 4: benzyl (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00148] Benzyl clorofomat (3,1ml, 21,6mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa triethylamin (6,84ml, 49,1mmol) và (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin hydroclorua (4,11g, 19,6mmol) trong DCM (98ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM bổ sung, sau đó được rửa bằng nước, tiếp đó bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (6,67g, dầu không màu) với hiệu suất 99% sau hai bước. MS m/z 344,3 (MH⁺).

Bước 5: E-1: benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và E-2: benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00149] mCPBA (21,2g, 86mmol) được bổ sung vào benzyl (R,E)-2-(2,3-điflostyryl)pyrrolidin-1-carboxylat (5,9g, 17,2mmol) trong DCM (286ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng DCM (hai lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa liên tục bằng dung dịch nước bão hòa Na₂S₂O₃, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra hỗn hợp không phân tách được gồm benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (E-1) và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (E-2) (5,16g, dầu không màu) với hiệu suất 84%. Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 3. (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-điflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



Bước 1: benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00150] Phức đồng(I) bromua-đimetyl sulfua (286mg, 1,39mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (500mg, 1,39mmol) trong THF (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C trong bể axeton có bổ sung định kỳ nước đá khô. Dung dịch chứa (4-flophenyl)magie bromua (1,0M trong THF, 8,35ml, 8,35mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Khuấy trong thời gian 10 phút và được để ấm đến nhiệt độ 0°C. Thêm 2 đương lượng (4-flophenyl)magie bromua được bổ sung vào và khuấy thêm trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tủa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (88mg, dầu không màu, được rửa giải ra đầu tiên) với hiệu suất 14% và benzyl (R)-2-((1S,2S)-

2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl) pyrolidin-1-carboxylat (350mg, được rửa giải ra thứ hai) với hiệu suất 55%. MS m/z 456,4 (MH⁺).

Bước 2: benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)etyl)pyrolidin-1-carboxylat

[00151] Metansulfonyl clorua (0,23ml, 2,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrolidin-1-carboxylat (88mg, 0,19mmol) trong pyridin (2,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 5 phút, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp DCM được tách và được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl 1N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)etyl)pyrolidin-1-carboxylat (85mg) với hiệu suất 82%. MS m/z 534,5 (MH⁺).

Bước 3: (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua

[00152] Dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)etyl)pyrolidin-1-carboxylat (85mg, 0,16mmol) trong metanol (4ml) và HCl (4,0M trong dioxan, 0,080ml, 0,32mmol) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (68mg, 0,064mmol) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 400,4 (MH⁺).

Bước 4: (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carbonyl)pyrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)etyl metansulfonat

[00153] Bazo Huenig (0,11ml, 0,62mmol) và HATU (77mg, 0,20mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carboxylic (57mg, 0,17mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được bổ sung dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-pyrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua thô (62mg, 0,16mmol) trong DCM (2ml) và 2 đương lượng bazo Huenig. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/EtOH/heptan) tạo ra (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)ethyl metansulfonat (100mg) với hiệu suất 90%. MS m/z 718,6 (MH^+).

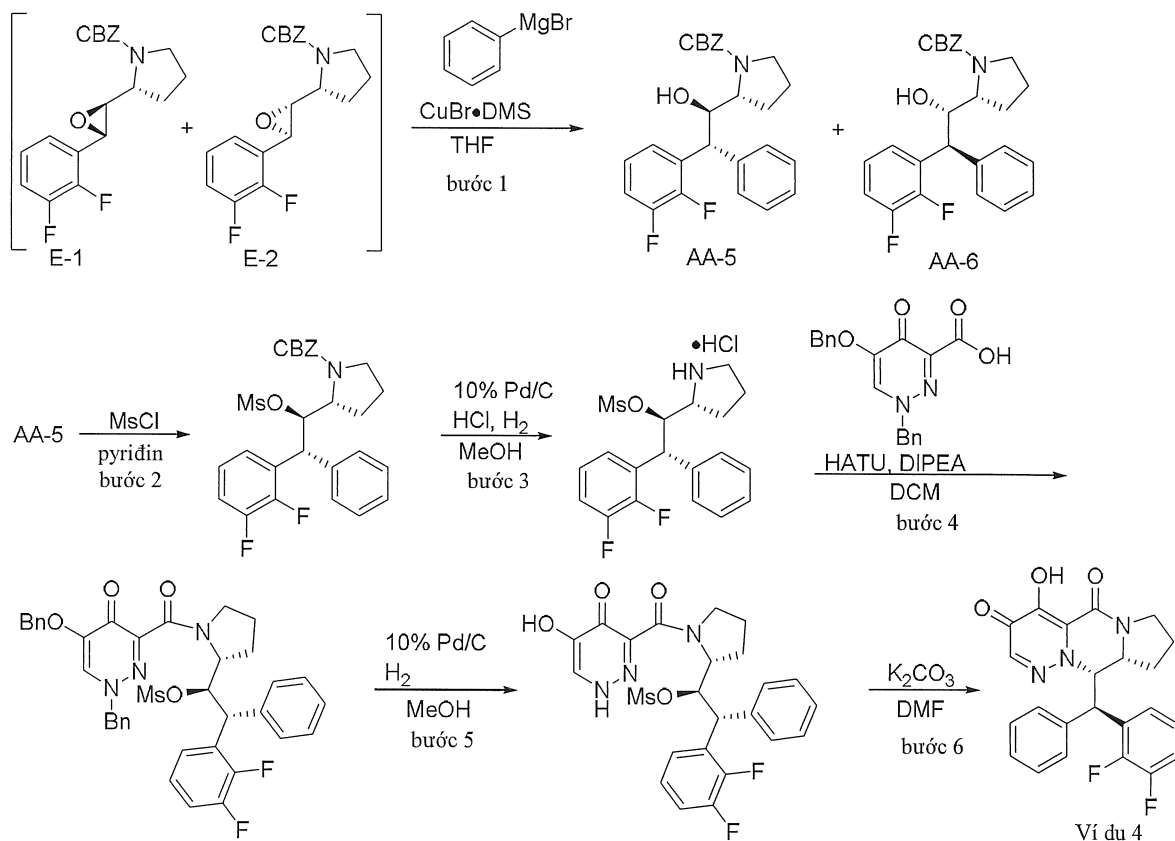
Bước 5: (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl metansulfonat

[00154] Dung dịch chứa (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)ethyl metansulfonat (100mg, 0,139mmol) trong metanol (6ml) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (59mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl metansulfonat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 538,3 (MH^+).

Bước 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

[00155] Kali cacbonat (76mg, 0,551mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(4-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl metansulfonat thô (74mg, 0,138mmol) trong DMF (3ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra muối format của (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (24mg, 0,049mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 36% sau hai bước. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,79 – 7,65 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,6, 5,3$ Hz, 2H), 6,85 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,79 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,53 (dt, $J = 10,2, 4,8$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 12,7, 8,8$ Hz, 1H), 3,65 (td, $J = 11,1, 7,0$ Hz, 1H), 2,04 (ddt, $J = 38,5, 18,2, 6,4$ Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,51 (qd, $J = 11,7, 6,7$ Hz, 1H). MS m/z 442,4 (MH^+).

Hợp chất có công thức 4. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion



Bước 1: benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-hydroxy-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-điflophenyl)-1-hydroxy-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00156] Phức đồng(I) bromua-đimetyl sulfua (3,65g, 17,7mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (5,8g, 16,1mmol) trong THF (161ml) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C trong bể axeton có bổ sung định kỳ nước đá khô. Dung dịch chứa phenylmagie bromua (1,0M trong THF, 97ml, 97mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Khuấy trong thời gian 10 phút và được để ấm đến nhiệt độ 0°C và khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-hydroxy-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,5g, dầu không màu, được rửa giải ra đầu tiên) với hiệu suất 13% và benzyl (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-điflophenyl)-1-hydroxy-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,5g, được rửa giải ra thứ hai) với hiệu suất 35%. MS m/z 438,5 (MH⁺).

Bước 2: benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00157] Metansulfonyl clorua (1,92ml, 24,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-hydroxy-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat (900mg, 2,06mmol) trong pyridin (21ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 5 phút, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp DCM được tách và được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl 1N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat (700mg) với hiệu suất 66%. MS m/z 516,5 (MH⁺).

Bước 3: (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-phenyl-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua

[00158] Dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)-2-phenyletyl)pyrrolidin-1-carboxylat (700mg, 1,36mmol) trong metanol (27ml) và HCl (4,0M trong đioxan, 0,68ml, 2,7mmol) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (722mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-phenyl-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 382,4 (MH⁺).

Bước 4: (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-phenyletyl metansulfonat

[00159] Bazo Huenig (0,95ml, 5,46mmol) và HATU (674mg, 1,77mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carboxylic (559mg, 1,5mmol) trong DCM (7ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được bổ sung dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-phenyl-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua thô (570mg, 1,36mmol) trong DCM (2ml) và 1,1 đương lượng bazo Huenig. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/EtOH/heptan) tạo ra (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyri-

đazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-phenyletyl metansulfonat (900mg) với hiệu suất 94%. MS m/z 700,6 (MH⁺).

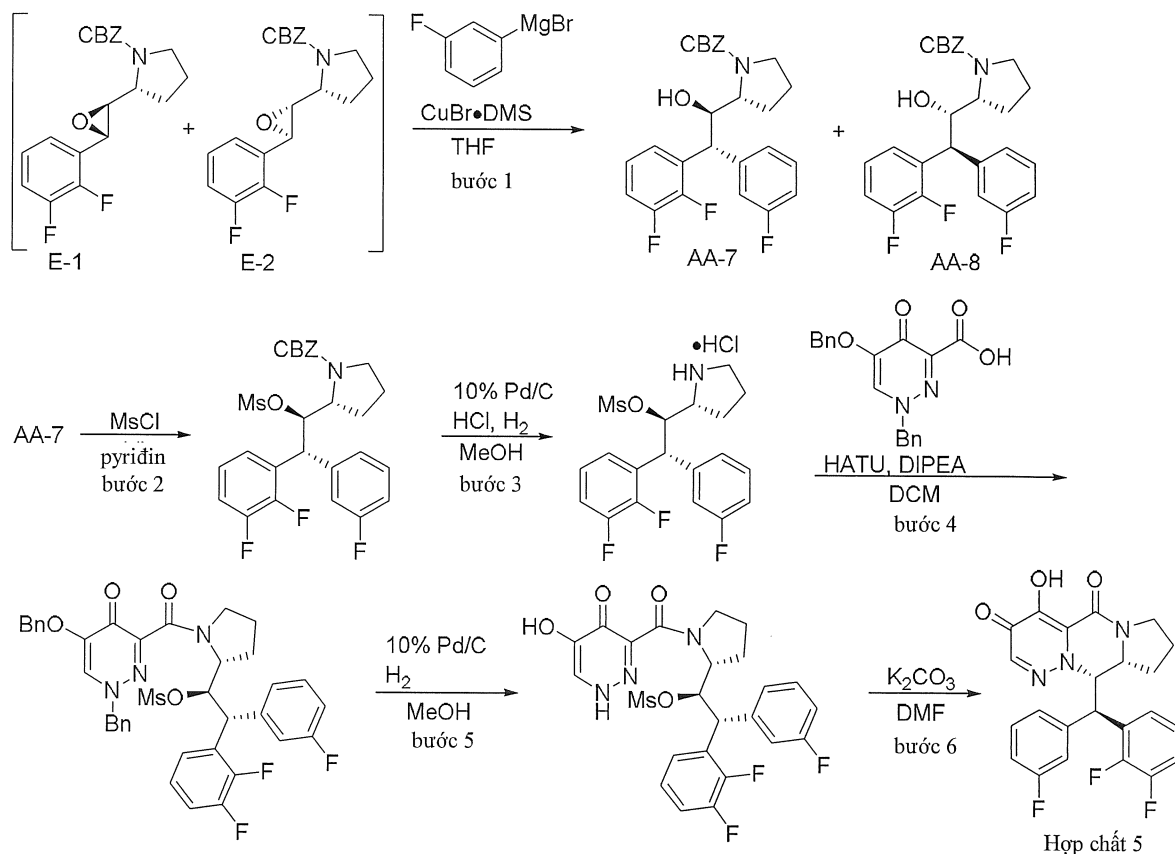
Bước 5: (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-phenyletyl metansulfonat

[00160] Dung dịch chứa (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-phenyletyl metansulfonat (900mg, 1,29mmol) trong metanol (26ml) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (684mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-phenyletyl metansulfonat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 520,4 (MH⁺).

Bước 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion

[00161] Kali cacbonat (535mg, 3,87mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-đihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-phenyletyl metansulfonat thô (670mg, 1,29mmol) trong DMF (13ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (259mg, 0,606mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 47% sau hai bước. (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (ddt, J = 16,0, 13,4, 8,1 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 3H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 12,0, 8,4 Hz, 2H), 1,92 (ddt, J = 30,6, 12,3, 6,1 Hz, 2H), 1,74 (q, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 1,34 (qd, J = 11,6, 6,6 Hz, 1H). MS m/z 424,4 (MH⁺).

Hợp chất 5: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



Bước 1: benzyl (R)-2-((1R,2R)- 2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00162] Phức đồng(I) bromua-đimetyl sulfua (2,83g, 13,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm benzyl (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và benzyl (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-điflophenyl)oxiran-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,95g, 13,8mmol) trong THF (120ml) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C trong bể axeton có bổ sung định kỳ nước đá khô. Dung dịch chứa (3-flophenyl)magie bromua (1,0M trong THF, 55,1ml, 55,1mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Khuấy trong thời gian 10 phút và được để ấm đến nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 15 phút nữa. Thêm 2 đương lượng (3-flophenyl)magie bromua được bổ sung vào và khuấy thêm trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,4g, dầu không màu, được rửa giải ra đầu tiên) với hiệu suất 10% và benzyl (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-

hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,2g, được rửa giải ra thứ hai) với hiệu suất 51%. MS m/z 456,4 (MH⁺).

Bước 2: benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat

[00163] Metansulfonyl clorua (1,62ml, 20,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,4g, 1,38mmol) trong pyridin (20ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 5 phút, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM và nước. Lớp DCM được tách và được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl 1N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat (575mg) với hiệu suất 78%. MS m/z 534,4 (MH⁺).

Bước 3: (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua

[00164] Dung dịch chứa benzyl (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((metylsulfonyl)oxy)etyl)pyrrolidin-1-carboxylat (575mg, 1,08mmol) trong metanol (15ml) và HCl (4,0M trong đioxan, 0,54ml, 2,2mmol) được sục nitơ. 10% paladi trên cacbon (459mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 400,4 (MH⁺).

Bước 4: (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)etyl metansulfonat

[00165] Bazo Huenig (0,75ml, 4,3mmol) và HATU (532mg, 1,40mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (398mg, 1,18mmol) trong DCM (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được bổ sung dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2,3-điflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((R)-pyrrolidin-2-yl)etyl metansulfonat hydroclorua thô (430mg, 1,08mmol) trong DCM (6ml) và 1,1 đương lượng bazo Huenig. Hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/EtOH/heptan) tạo ra (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-diflophenyl)-2-(3-flophenyl)ethyl metansulfonat (735mg) với hiệu suất 95%. MS m/z 718,6 (MH^+).

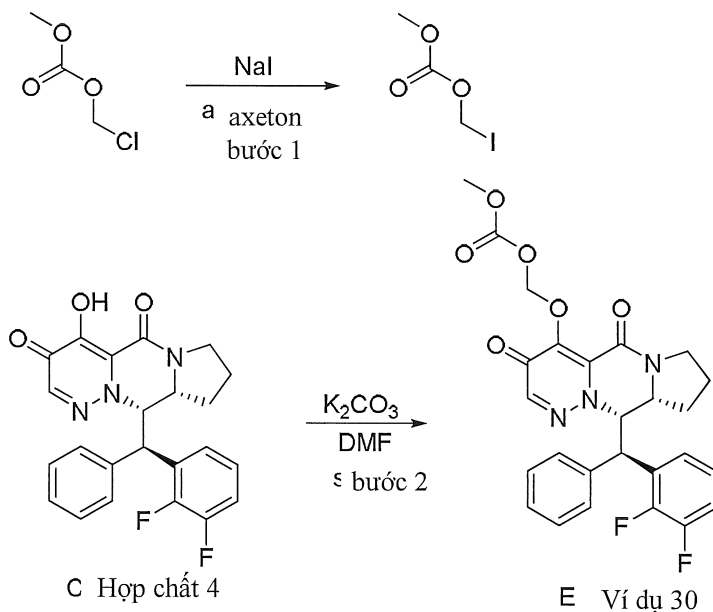
Bước 5: (1R,2R)-2-(2,3-diflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl metansulfonat

[00166] Dung dịch chứa (1R,2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-diflophenyl)-2-(3-flophenyl)ethyl metansulfonat (735mg, 1,02mmol) trong metanol (15ml) được sục nito. 10% paladi trên cacbon (436mg) được bổ sung vào và gắn bóng hydro. Bình này được tháo rỗng và được nạp lại hydro (3 lần) và sau đó được khuấy kỹ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô để tạo ra (1R,2R)-2-(2,3-diflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl metansulfonat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS m/z 538,5 (MH^+).

Bước 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

[00167] Kali cacbonat (566mg, 4,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2,3-diflophenyl)-2-(3-flophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethyl metansulfonat thô (550mg, 1,02mmol) trong DMF (20ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (252mg, 0,571mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 56% sau hai bước. (400MHz, MeOD) δ ppm 7,74 (br t, $J=6,99$ Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,37 (br s, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 6,72 - 6,81 (m, 2 H) 5,81 (dd, $J=9,61, 3,59$ Hz, 1 H) 4,76 (d, $J=9,63$ Hz, 1 H) 4,61 (br s, 1 H) 4,48 - 4,55 (m, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 3,65 (td, $J=11,25, 7,38$ Hz, 1 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H) 1,95 - 2,03 (m, 1 H) 1,80 - 1,92 (m, 1 H) 1,50 (qd, $J=11,67, 6,80$ Hz, 1 H). MS m/z 442,4 (MH^+)

Ví dụ 30. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat



Bước 1. iodometyl metyl cacbonat

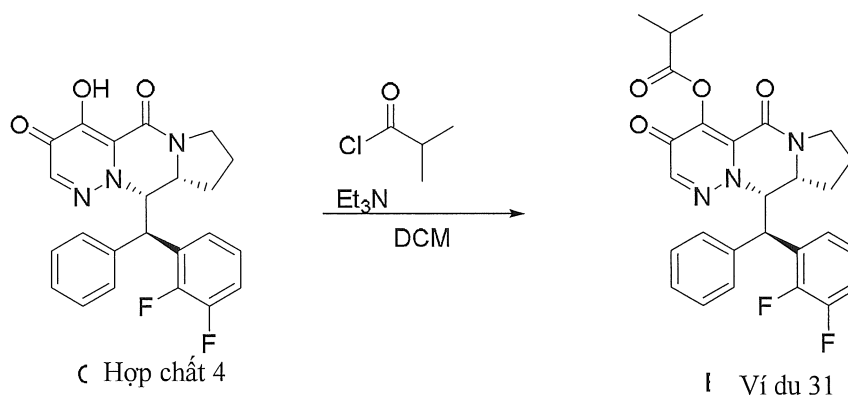
[00168] Natri iôđua (1,81g, 12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa clometyl metyl cacbonat (1g, 8mmol) trong axeton (4ml). Tiếp đó, huyền phù màu vàng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được pha loãng bằng nước và trong nước natri thiosulfat và sau đó được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra iodometyl metyl cacbonat thô (1,27g, 5,88mmol, hiệu suất 73%) ở dạng dầu màu vàng. được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 2. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat

[00169] Kali cacbonat (499mg, 3,61mmol) và iodometyl metyl cacbonat (520mg, 2,41mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (510mg, 1,21mmol) trong DMF (thể tích: 8,6ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (367mg, 0,710mmol,

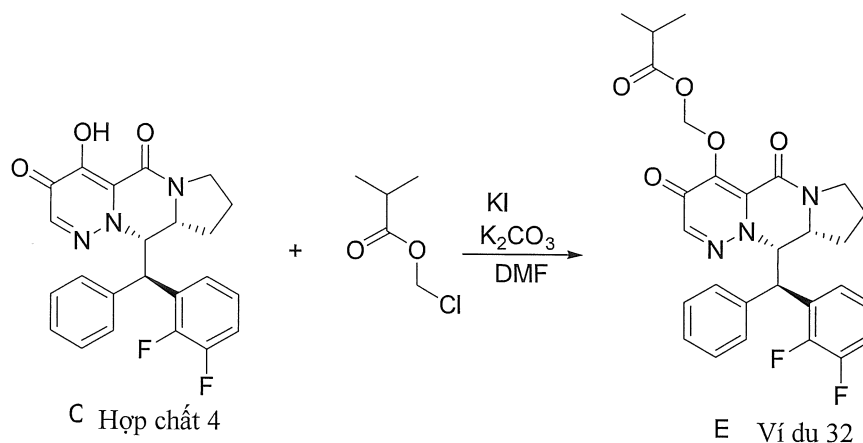
rắn màu trắng) với hiệu suất 59%. ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (s, 1H), 7,47 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 7,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,81 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,71 – 5,65 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,85 (t, $J = 2,2$ Hz, 3H), 3,78 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,63 (q, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H). MS m/z 512,4 (MH^+).

Ví dụ 31. ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrat



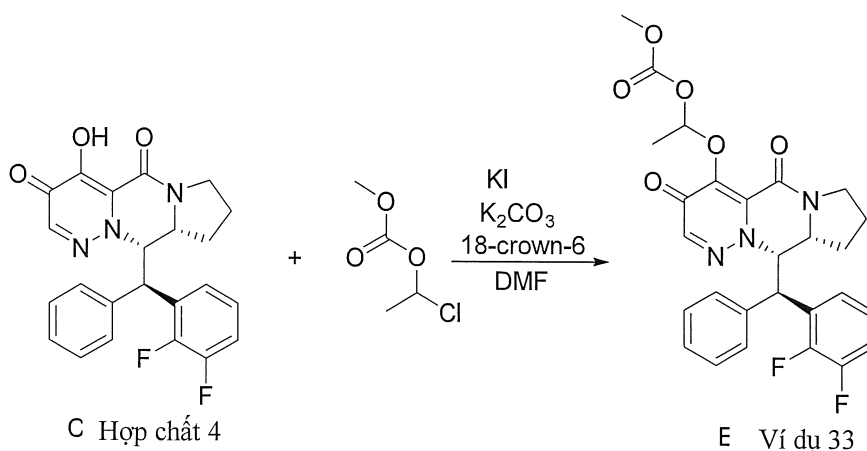
[00170] Trietylamin (0,040ml, 0,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (40mg, 0,094mmol) trong DCM (1ml), tiếp theo là isobutyryl clorua (0,020ml, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrat (26mg, 0,052mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 55%. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,37 (dddd, $J = 21,7, 15,9, 11,5, 4,8$ Hz, 3H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,78 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 10,1, 4,9$ Hz, 2H), 3,62 (dd, $J = 12,1, 8,0$ Hz, 1H), 3,48 (td, $J = 11,0, 6,6$ Hz, 1H), 2,77 (hept, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,84 (dd, $J = 11,8, 6,1$ Hz, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,22 (dd, $J = 7,2, 3,9$ Hz, 6H). MS m/z 494,5 (MH^+).

Ví dụ 32. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl isobutyrat



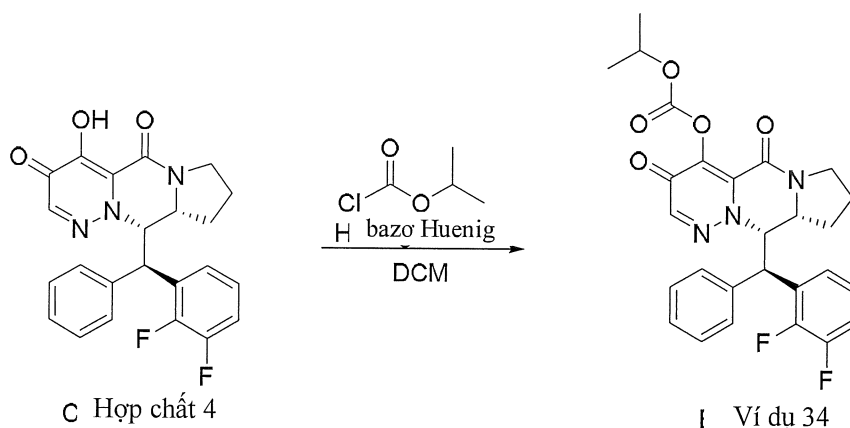
[00171] Kali cacbonat (118mg, 0,85mmol), kali iđũa (141mg, 0,85mmol) và clometyl isobutyrat (116mg, 0,85mmol) đợc bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (60mg, 0,142mmol) trong DMF (thể tích: 1,4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đợc lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm đợc kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl isobutyrat (19mg, 0,036mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 25%. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,52 – 4,31 (m, 2H), 3,67 – 3,38 (m, 2H), 2,02 – 1,76 (m, 2H), 1,66 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,45 – 1,17 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 7,0, 1,1 Hz, 6H). MS m/z 524,3 (MH^+).

Ví dụ 33. 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)etyl metyl cacbonat



[00172] Kali cacbonat (98mg, 0,71mmol), kali iotua (118mg, 0,71mmol), 18-crown-6 (12mg, 0,05mmol) và 1-cloetyl metyl cacbonat (98mg, 0,71mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (-9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (50mg, 0,118mmol) trong DMF (thể tích: 1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxa-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)etyl metyl cacbonat (12mg, 0,022mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 19%. ¹H NMR (500MHz, cloform-d) δ 7,40 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 5H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,70 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 10,5, 3,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,37 (ddd, J = 10,1, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 4H), 3,64 (td, J = 11,2, 6,6 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 1,92 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 4H), 1,51 - 1,40 (m, 1H). MS m/z 526,3 (MH⁺).

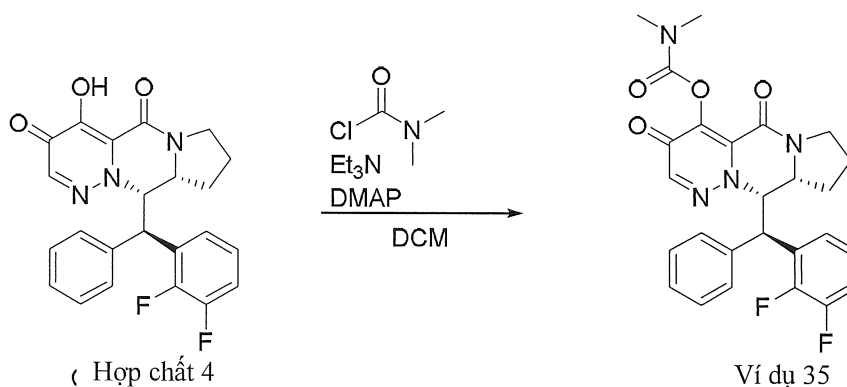
Ví dụ 34. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxa-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl cacbonat



[00173] Bazo Huenig (0,074ml, 0,43mmol), tiếp theo là isopropyl clorofomat (0,18ml, 0,18mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (60mg, 0,14mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxa-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-

pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl cacbonat (17mg, 0,032mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 23%. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,86 (br t, $J=6,92$ Hz, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,17 (m, 3 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 5,82 (dd, $J=10,23, 3,37$ Hz, 1 H) 4,90 (dt, $J=12,44, 6,13$ Hz, 1 H) 4,54 - 4,59 (m, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,45 - 3,63 (m, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 1,65 - 1,83 (m, 1 H) 1,18 - 1,37 (m, 7 H). MS m/z 510,4 (MH^+).

Ví dụ 35. ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl đimetylcarbamát



[00174] Triethylamin (0,13ml, 0,95mmol), tiếp theo là DMAP (7mg, 0,06mmol) và đimetylcarbamic clorua (0,065ml, 0,71mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (50mg, 0,12mmol) trong DCM (1,2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, lọc và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl đimetylcarbamát (32mg, 0,064mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 54%. ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 (br m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 5,81 (br m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (br m, 1H), 3,15 (br s, 3H), 3,02 (br s, 3H), 2,01 (br m, 2H), 1,85 (br m, 1H), 1,49 (br m, 1H). MS m/z 495,3 (MH^+).

Ví dụ 36. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 4-metylpiperazin-1-carboxylat

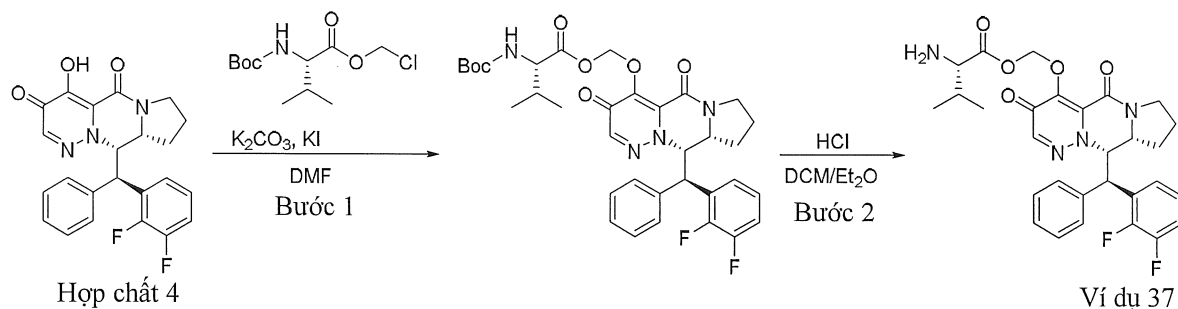


Buróc 2. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-ďiflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-ďioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 4-metylpiperazin-1-carboxylat

[00176] Kali cacbonat (118mg, 0,85mmol), kali iotua (94mg, 0,57mmol) và clometyl 4-metyl-piperazin-1-carboxylat (109mg, 0,57mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (60mg, 0,142mmol) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Thêm clometyl 4-metyl-piperazin-1-carboxylat (109mg, 0,57mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo SFC (CO₂/MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-

pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl 4-methylpiperazin-1-carboxylat (8mg, 0,013mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 9%. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 5,83 - 5,70 (m, 2H), 5,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 13,9, 7,2 Hz, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,54 (td, J = 11,2, 6,6 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,30 (ddd, J = 17,8, 15,4, 9,0 Hz, 1H). MS m/z 580,4 (MH^+).

Ví dụ 37. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl L-valinat



Bước 1. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl (tert-butoxycarbonyl)-L-valinat

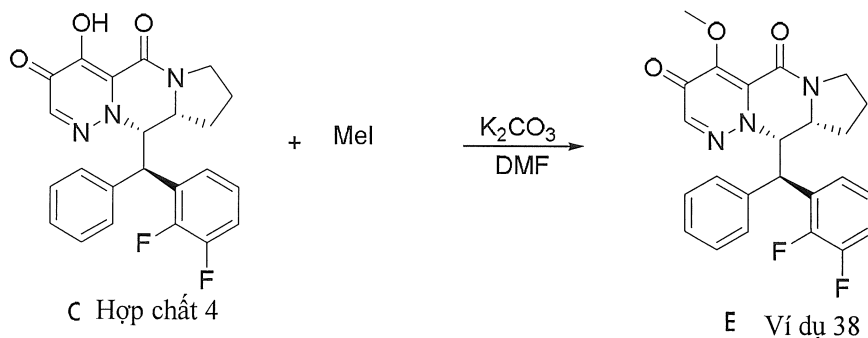
[00177] K_2CO_3 (78mg, 0,57mmol), và KI (94mg, 0,57mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (80mg, 0,19mmol) trong DMF (thể tích: 1,8ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và clometyl (tert-butoxycarbonyl)-L-valinat (151mg, 0,57mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (DCM/MeOH) tạo ra (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl (tert-butoxycarbonyl)-L-valinat (90mg) với hiệu suất 73%. MS m/z 654,2 (MH^+).

Bước 2. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl L-valinat

[00178] HCl (4,0M trong đioxan, 0,7ml, 2,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5-

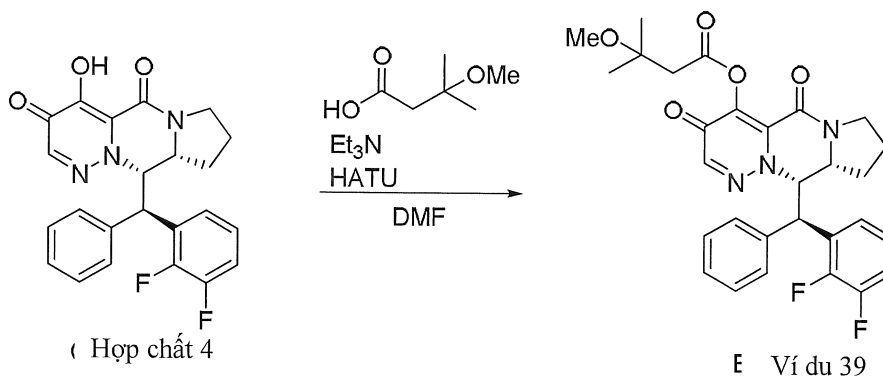
]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (tert-butoxycarbonyl)-L-valinat (90mg, 0,138mmol) trong đioxan (thể tích: 460 μ l) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 0°C và được duy trì ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra muối format của (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl L-valinat (14mg) với hiệu suất 14%. ¹H NMR (500MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 5,93 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,73 (m, J = 6 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7 Hz, 3H). MS m/z 553,3 (M+1).

Vi dụ 38. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-metoxi-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



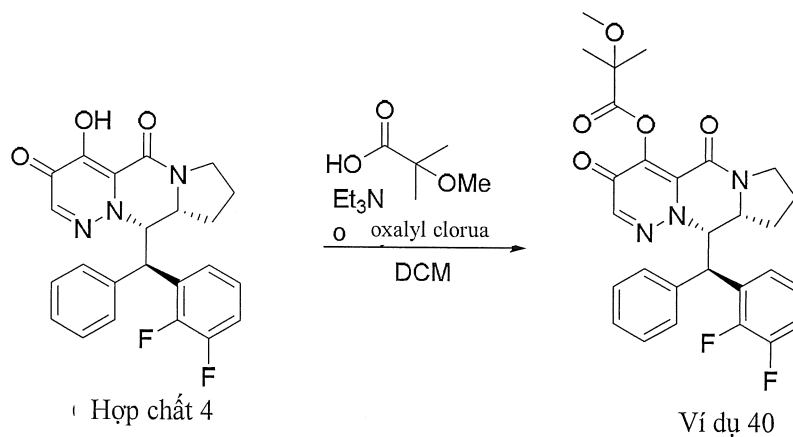
[00179] Kali cacbonat (49mg, 0,35mmol) và iôđometan (67mg, 0,47mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (50mg, 0,12mmol) trong DMF (thể tích: 1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-metoxi-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (20mg, 0,046mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 39%. ¹H NMR của monohydrat (500MHz, cloform-d) δ 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,41 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 10,1, 6,5, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 3H). MS m/z 438,2 (MH⁺).

Ví dụ 39. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxo-3-metylbutanoat



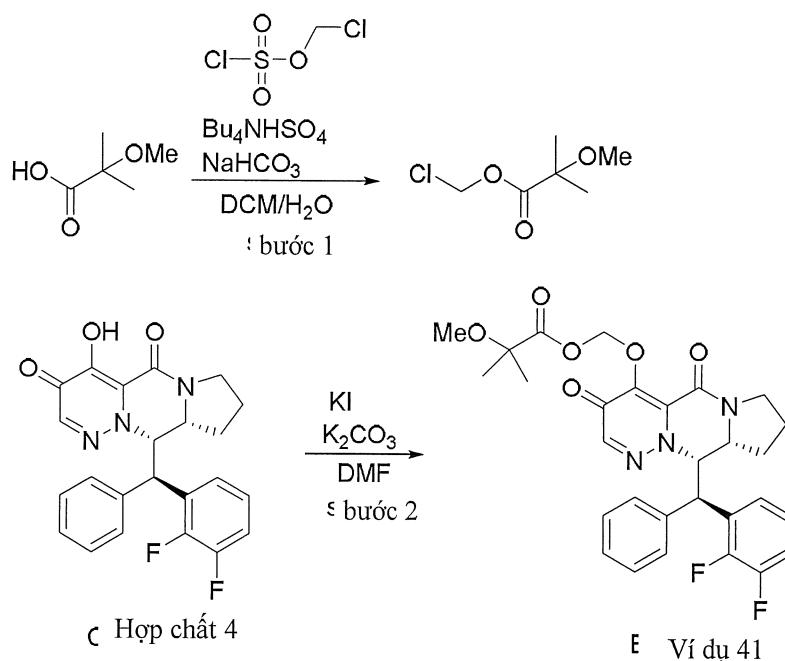
[00180] Bazo Huenig (0,10ml, 0,57mmol) và HATU (70mg, 0,18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-metoxo-3-metylbutanoic (21mg, 0,16mmol) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được bổ sung dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (60mg, 0,14mmol) và bazo Huenig (0,027ml, 0,16mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxo-3-metylbutanoat (5mg, 0,008mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 6%. ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ 7,71 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,36 (s, 3H, chồng lẫn), 2,90 (s, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,43 (s, 6H). MS m/z 538,2 (MH^+).

[00181] Ví dụ 40. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-metoxo-2-metylpropanoat



[00182] Hỗn hợp gồm axit 2-metoxi-2-metylpropanoic (56mg, 0,47mmol) và oxalyl clorua (115 μ l, 1,31mmol) được làm ấm nhẹ trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 30 phút. Lượng dư của oxalyl clorua được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (40mg, 0,094mmol) và trimetylamin (0,040ml, 0,28mmol) trong DCM (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-metoxi-2-metylpropanoat (28mg, 0,052mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 56%. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,25 (m, 3H), 7,18 – 7,02 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,67 – 4,40 (m, 2H), 3,63 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,32 – 1,11 (m, 1H). MS m/z 524,3 (MH⁺).

[00183] Ví dụ 41. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 2-metoxi-2-metylpropanoat



Bước 1. Clometyl 2-metoxi-2-metylpropanoat

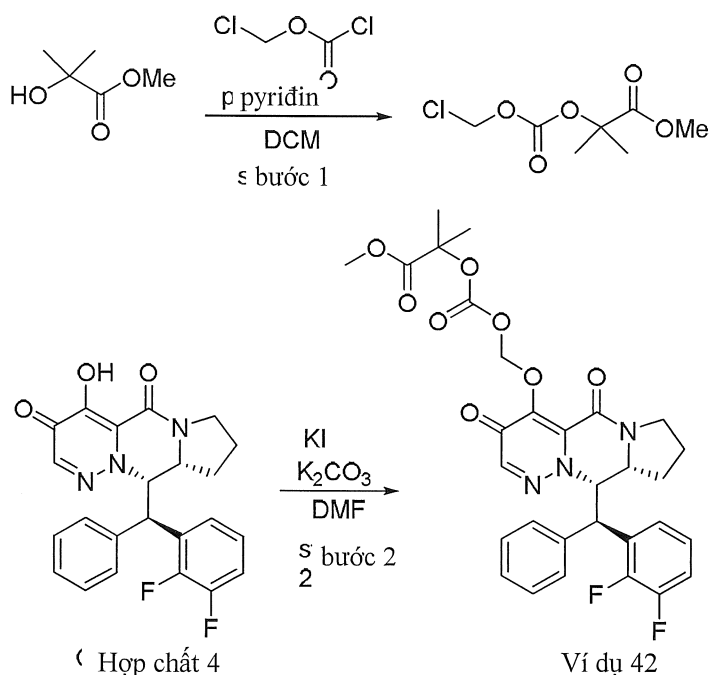
[00184] Hỗn hợp gồm axit 2-metoxi-2-metylpropanoic (1g, 8,5mmol), NaHCO₃ (2,84g, 33,9mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (0,287g, 0,847mmol) và clometyl sulfocloridat

(0,942ml, 9,31mmol) trong 20ml nước: diclometan (theo tỷ lệ 1:1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pha hữu cơ được tách và làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra clometyl 2-metoxi-2-metylpropanoat thô (1g, chất lỏng không màu) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 2. (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 2-metoxi-2-metylpropanoat

[00185] Kali cacbonat (118mg, 0,85mmol), kali iodua (141mg, 0,85mmol) và clometyl 2-metoxi-2-metylpropanoat (142mg, 0,85mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (60mg, 0,142mmol) trong DMF (1,4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 2-metoxi-2-metylpropanoat (8mg, 0,015mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 10%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,25 (m, 3H), 7,17 – 6,95 (m, 3H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 5,85 – 5,69 (m, 2H), 5,68 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,58 – 4,32 (m, 2H), 3,68 – 3,41 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 12,3, 6,5 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 17,2, 13,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H). MS m/z 554,3 (MH⁺).

Ví dụ 42. Metyl 2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metoxy)carbonyl)oxy)-2-metylpropanoat



Bước 1. methyl 2-(((clometoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat

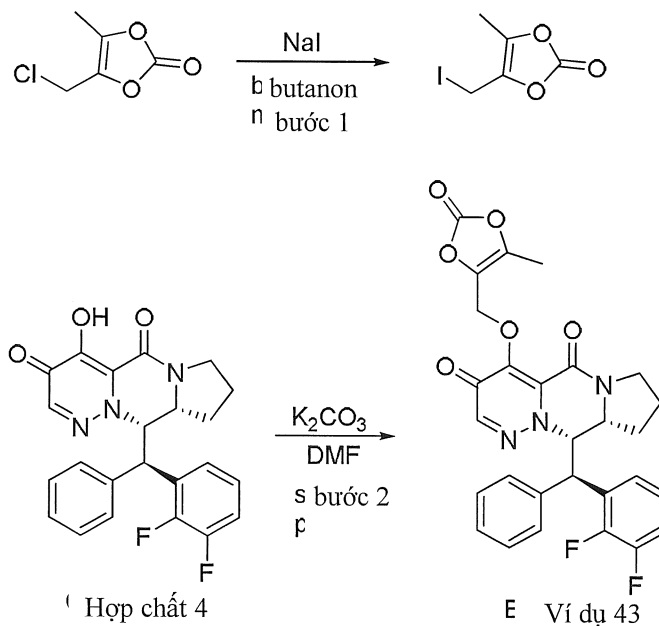
[00186] Pyridin ((0,5ml, 1,3mmol) và methyl 2-hydroxy-2-methylpropanoat (600mg, 5,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa clometyl carbonochloridat (600mg, 4,65mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tối bằng 2N dung dịch nước HCl và chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra methyl 2-(((clometoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Metyl 2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat

[00187] Kali cacbonat (118mg, 0,85mmol), kali iotua (94mg, 0,57mmol) và methyl 2-(((clometoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat (30mg, 0,14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (-9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion (60mg, 0,142mmol) trong DMF (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra methyl 2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat (9mg, 0,015mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 11%. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s,

1H), 7,39 (d, J = 23,5 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,84 – 5,58 (m, 3H), 4,50 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,68 (m, 5H), 1,88 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,29 (s, 1H). MS m/z 598,2 (MH⁺).

Ví dụ 43. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)-metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion



Bước 1. 4-(iodometyl)-5-metyl-1,3-đioxol-2-on

[00188] Natri iđua (1,51g, 10,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(clometyl) -5-metyl-1,3-đioxol-2-on (500mg, 3,37mmol) trong butanon (10ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô. Sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) tạo ra 4-(iđometyl)-5-metyl-1,3-đioxol-2-on (622mg, 2,59mmol) với hiệu suất 77%. MS m/z 241,0 (MH⁺).

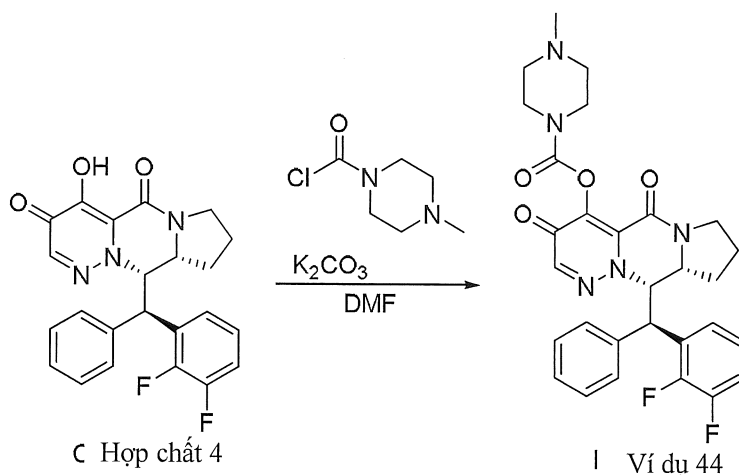
Bước 2. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)-metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion

[00189] Kali cacbonat (41mg, 0,30mmol) và 4-(iđometyl)-5-metyl-1,3-đioxol-2-on (57mg, 0,24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (50mg, 0,12mmol) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm

đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)methoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-

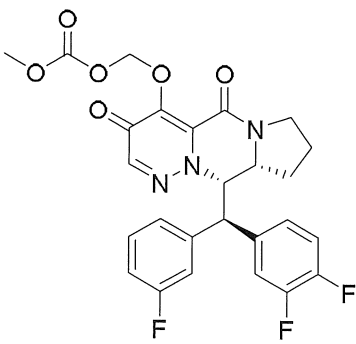
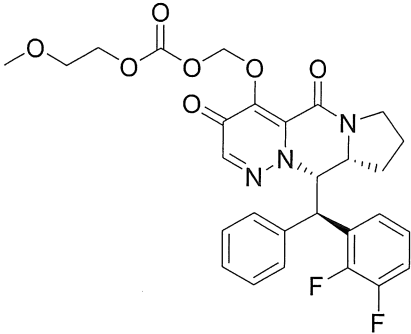
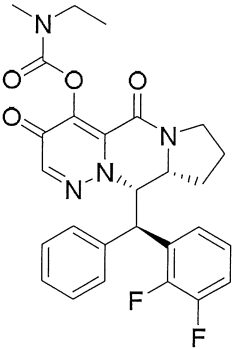
pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (32mg, 0,059mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 50%. ^1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 4H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 5,41 (dd, $J = 9,4, 3,3$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,38 (ddd, $J = 10,0, 6,4, 3,3$ Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,68 (td, $J = 12,1, 11,3, 6,7$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (dt, $J = 13,1, 6,7$ Hz, 1H), 1,97 (dt, $J = 13,5, 6,2$ Hz, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H). MS m/z 536,2 (MH^+).

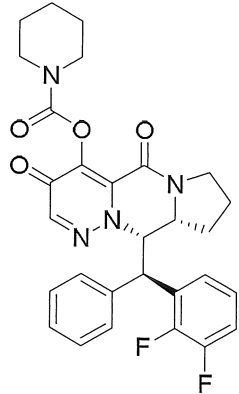
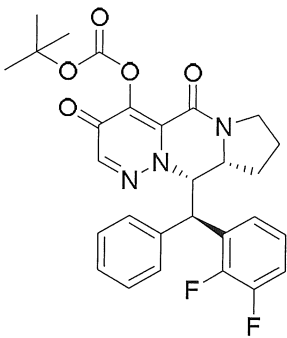
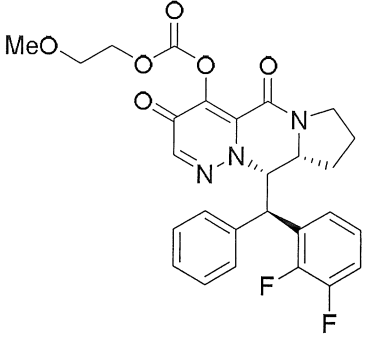
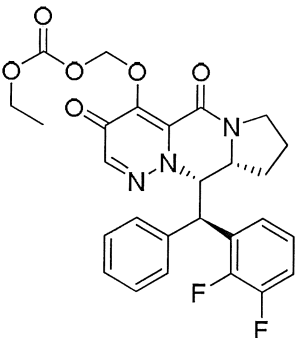
Ví dụ 44. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 4-metylpiperazin-1-carboxylat

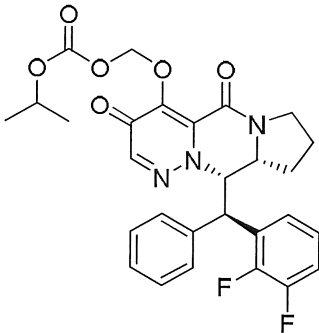
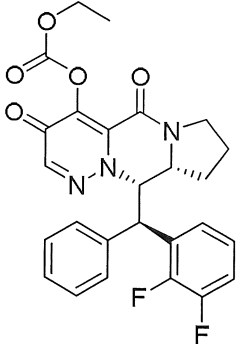
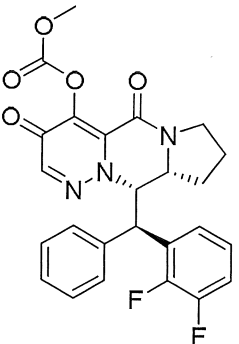
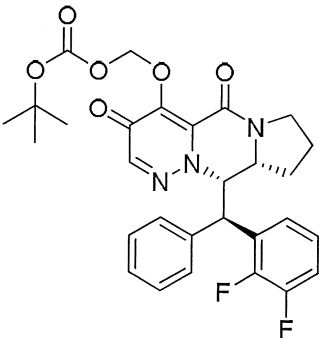


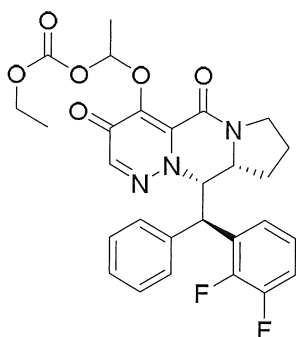
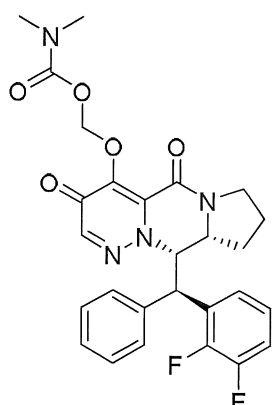
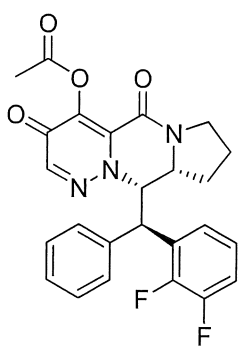
[00190] Kali cacbonat (98mg, 0,71mmol) và 4-metylpiperazin-1-carbonyl clorua (58mg, 0,35mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion (60mg, 0,14mmol) trong DMF (1,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc 1 micron và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh và làm đông khô nhanh để tạo ra (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 4-metylpiperazin-1-carboxylat (63mg, 0,11mmol, rắn màu trắng) với hiệu suất 81%. ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7,70 (br s, 1 H) 7,45 (br s, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 2 H) 7,04 - 7,20 (m, 3 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 5,81 (br s, 1 H) 4,64 (d, $J=10,17$ Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,68 - 3,89 (m, 3 H) 3,43 - 3,66 (m, 3 H) 2,70 (br s, 4 H) 2,44 (br s, 3 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 1,75 - 1,89 (m, 1 H) 1,47 (br s, 1 H). MS m/z 550,5 (MH^+).

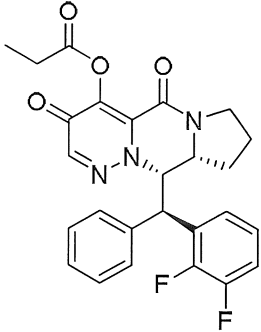
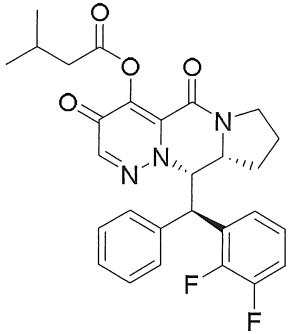
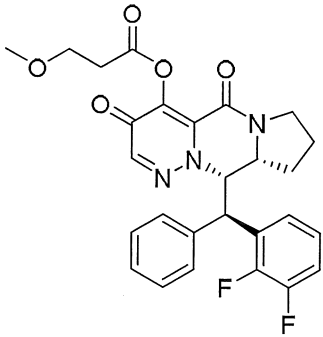
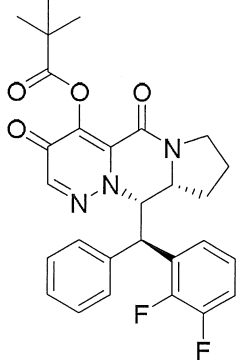
Bảng 1c. Các ví dụ bổ sung có thể được điều chế theo các phương pháp nêu trên bằng cách sử dụng các chất phản ứng sẵn có trên thị trường và các hợp chất 2 đến 5.

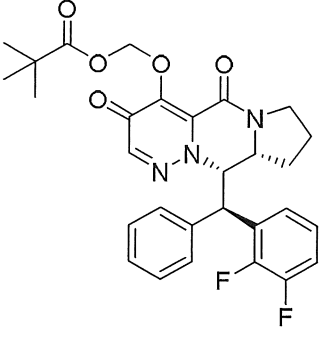
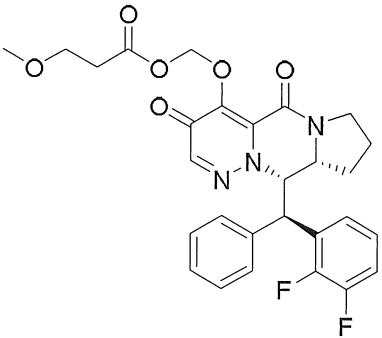
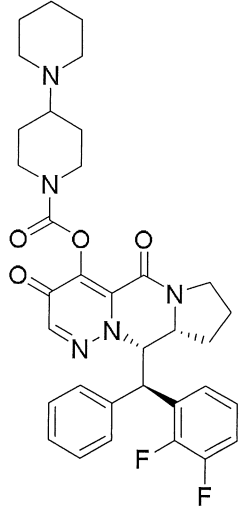
Ví dụ số	Cấu trúc	Điều chế được theo phương pháp ở	Khối lượng M+H	¹ H NMR
45		Ví dụ 30	530,4	(500MHz, cloform-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,83 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 5,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,32 - 5,29 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H).
46		Ví dụ 32	556,3	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,74 (m, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,84 (d, 1H, J = 6 Hz), 5,77 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).
47		Ví dụ 35	509,3	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,72 (br m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,82 (br m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (br m, 1H), 3,53 (br m, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,13 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,02 (br m, 2H), 1,86 (br m, 1H), 1,50 (br m, 1H), 1,28 (br s, 3H).

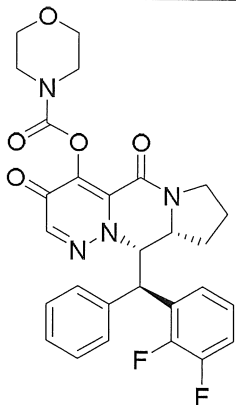
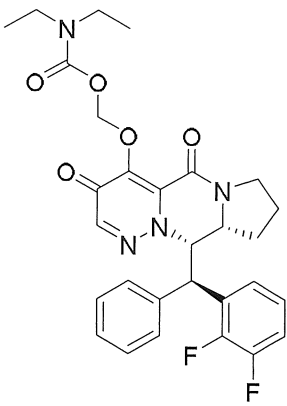
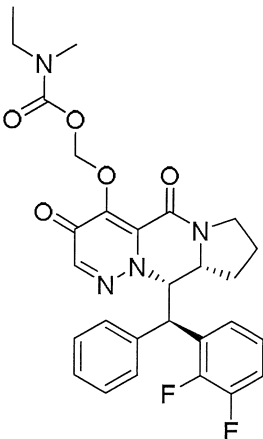
48		Ví dụ 35	535,3	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,73 (br m, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,34 (br m, 1H), 7,29 (br m, 1H), 7,14 (br m, 3H), 7,02 (br m, 2H), 5,82 (br m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,82 (br m, 1H), 3,63 (br m, 3H), 3,49 (br m, 2H), 2,02 (br m, 2H), 1,85 (br m, 1H), 1,72 (br m, 6H), 1,49 (br m, 1H).
49		Ví dụ 34	524,4	(500MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,85 (br t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 5,77 - 5,85 (m, 1 H) 4,50 - 4,59 (m, 2 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,54 (td, J=11,14, 6,80 Hz, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 1,73 (br d, J=7,09 Hz, 1 H) 1,51 (s, 9 H) 1,24 - 1,47 (m, 1 H)
50		Ví dụ 34	526,3	(500MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,86 (br t, J=6,92 Hz, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 5,83 (dd, J=10,29, 3,43 Hz, 1 H) 4,53 - 4,60 (m, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,24 - 1,33 (m, 1 H)
51		Ví dụ 32	526,3	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 5,80 - 5,71 (m, 3H), 5,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).

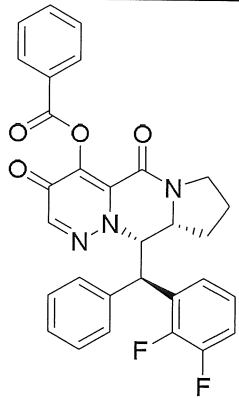
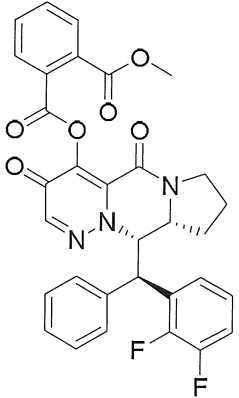
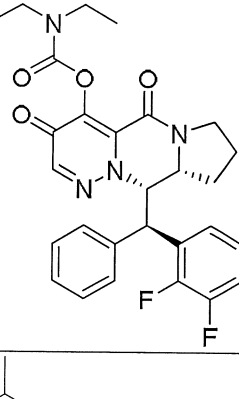
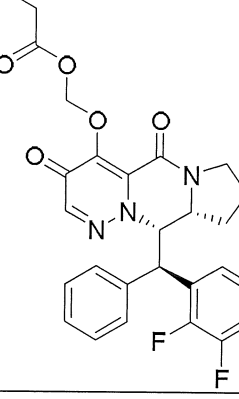
52		Ví dụ 32	540,3	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,85 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 11,5, 8,6 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 1,93 -1,83 (m, 2H), 1,75 -1,63 (m, 1H), 1,31 -1,25 (m, 7H).
53		Ví dụ 34	496,3	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,76 -1,64 (m, 1H), 1,36 -1,22 (m, 4H).
54		Ví dụ 34	482,2	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 11,8, 8,5 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 11,1, 6,7 Hz, 1H), 1,96 -1,82 (m, 2H), 1,78 -1,64 (m, 1H), 1,27 (dt, J = 18,0, 9,2 Hz, 1H).
55		Ví dụ 32	554,3	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 1,92 -1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H),

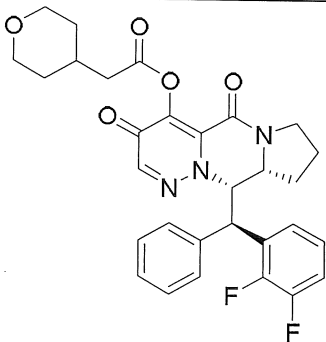
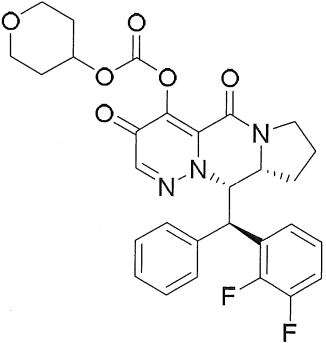
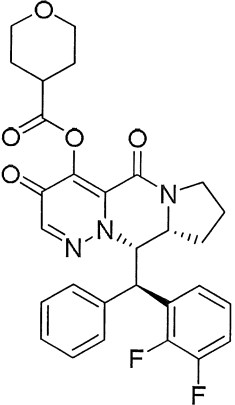
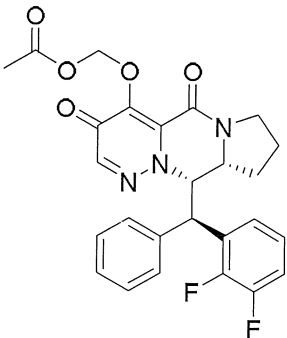
				1,33 -1,22 (m, 1H).
56		Ví dụ 33	540,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,64 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,87 -1,75 (m, 1H), 1,52 -1,41 (m, 1H).
57		Ví dụ 36, bước 2	525,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 4H), 7,01 (dt, J = 6,1, 1,6 Hz, 2H), 5,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,84 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,68 (td, J = 11,1, 6,7 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 12,8 Hz, 6H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,55 -1,48 (m, 1H).
58		Ví dụ 31	466,5	(400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,27 (m, 3H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 2H), 5,92 - 5,69 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 10,3, 6,1 Hz, 2H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (dq, J = 12,9, 6,7, 5,4 Hz, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,38 - 1,13 (m, 1H).

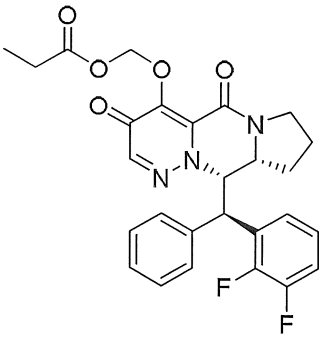
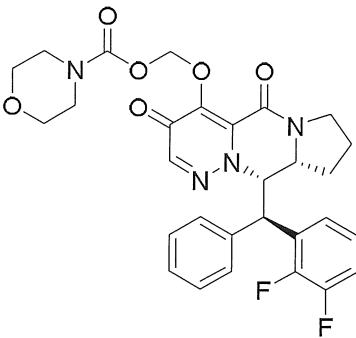
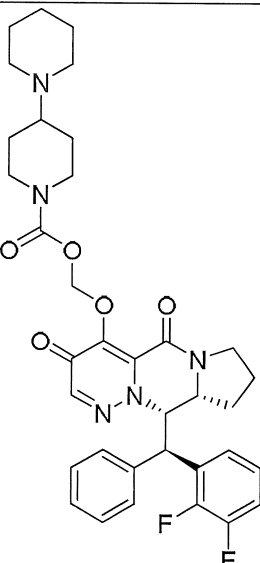
59		Ví dụ 31	480,5	(400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,25 (m, 3H), 7,18 – 6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 2H), 5,78 (dd, J = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,1, 5,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,56 (m, 1H), 3,48 (td, J = 11,1, 6,7 Hz, 1H), 2,56 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,85 (dq, J = 13,3, 7,1 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,23 (td, J = 14,0, 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
60		Ví dụ 31	508,5	(400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,26 (m, 3H), 7,17 – 7,01 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 5,78 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,2, 6,0 Hz, 2H), 3,73 – 3,38 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H), 2,09 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,86 (dt, J = 11,9, 6,6 Hz, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,26 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,00 (t, J = 5,8 Hz, 6H).
61		Ví dụ 31	510,5	(400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (dtd, J = 26,2, 8,3, 7,9, 5,9 Hz, 3H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,87 (q, J = 3,0 Hz, 2H), 5,79 (dd, J = 10,5, 3,4 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 6,1 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 9,9, 8,0 Hz, 3H), 3,48 (td, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,86 (dt, J = 12,2, 6,7 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,41 – 1,07 (m, 1H).
62		Ví dụ 31	508,6	(400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,67 – 4,40 (m, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,49 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,75 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

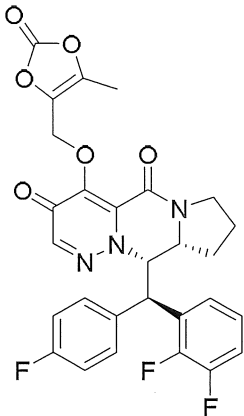
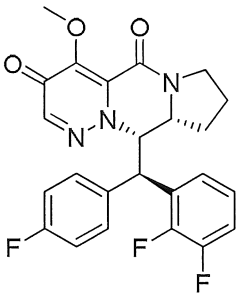
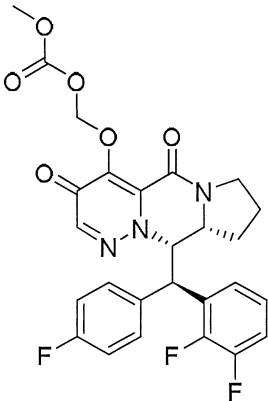
63		Ví dụ 32	538,3	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 7,83 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,24 (m, 3H), 7,20 – 7,03 (m, 3H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 5,82 – 5,68 (m, 2H), 5,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,53 – 4,34 (m, 2H), 3,65 – 3,41 (m, 2H), 1,86 (dq, J = 12,1, 6,3 Hz, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 1H), 1,26 (qd, J = 11,2, 10,6, 6,7 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).
64		Ví dụ 41	540,3	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 7,83 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,27 (m, 3H), 7,21 – 7,04 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 5,80 – 5,66 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 2H), 3,65 – 3,44 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,56 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,86 (dd, J = 11,7, 6,0 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 1,27 (qt, J = 12,0, 6,2 Hz, 1H).
65		Ví dụ 44	618,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,71 (br s, 1 H) 7,38 - 7,59 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 2 H) 7,06 - 7,20 (m, 3 H) 6,99 (br d, J=6,26 Hz, 2 H) 5,81(br s, 1 H) 4,64 (br d, J=10,17 Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 4,31 (br s, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H) 3,59 (br s, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 1 H) 2,89 (br s, 5 H) 2,01 (br d, J=13,89 Hz, 4 H) 1,63 -1,91 (m, 6 H) 1,58 (br s, 2 H) 1,47 (br s, 1 H)

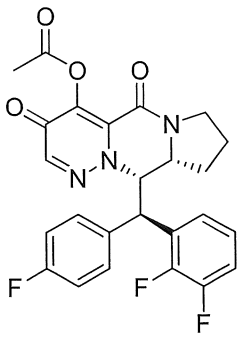
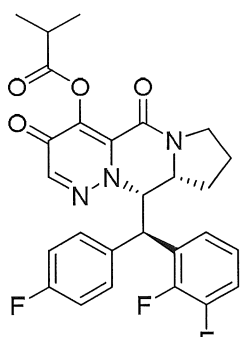
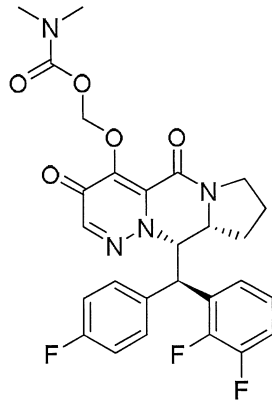
66		Ví dụ 44	537,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,71 (br s, 1 H) 7,46 (br s, 1 H) 7,21 - 7,38 (m, 2 H) 7,05 - 7,19 (m, 3 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 5,81 (br s, 1 H) 4,51 - 4,71 (m, 1 H) 4,49 - 4,62 (m, 1 H) 3,71 - 3,97 (m, 5 H) 3,36 - 3,71 (m, 5 H) 2,02 (br d, $J=11,25$ Hz, 2 H) 1,84 (br s, 1 H) 1,48 (br s, 1 H)
67		Ví dụ 36, bước 2	553,3	(500MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 6,94 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 2H), 5,77 (dd, $J = 9,9, 3,4$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,44 (ddd, $J = 10,0, 6,1, 3,3$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 12,1, 8,0$ Hz, 1H), 3,53 (td, $J = 11,6, 11,1, 6,5$ Hz, 1H), 3,20 (dq, $J = 14,8, 7,1$ Hz, 4H), 1,90 (tt, $J = 8,2, 3,9$ Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,31 (qd, $J = 11,2, 6,7$ Hz, 1H), 1,06 (dt, $J = 10,8, 5,3$ Hz, 6H).
68		Ví dụ 36, bước 2	539,4	(500MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dq, $J = 26,0, 8,6, 7,6$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 7,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,83 - 5,75 (m, 2H), 5,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,64 (q, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J = 13,5$ Hz, 3H), 2,03 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,15 (q, $J = 6,7$ Hz, 3H). "

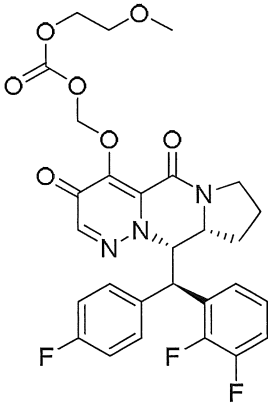
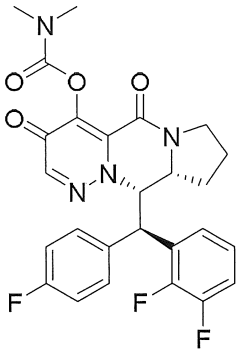
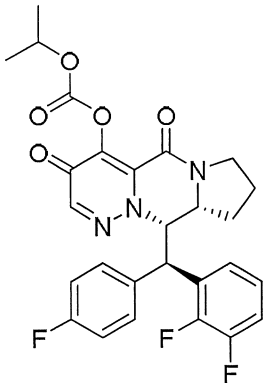
69		Ví dụ 31	528,2	(500MHz, Metanol-d4) δ 8,19 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
70		Ví dụ 31	586,2	(500MHz, Metanol-d4) δ 8,26 (br m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (br s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,32 (br s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
71		Ví dụ 35	523,3	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,72 (br m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,81 (br m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (br m, 1H), 3,57 – 3,36 (br m, 4H), 2,02 (br m, 2H), 1,85 (br m, 1H), 1,50 (br m, 1H), 1,40 – 1,10 (br m, 6H).
72		Ví dụ 32	538,3	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,73 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,80 (d, 1H, J = 6 Hz), 5,77 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,29 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,11 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,00 (d, 6H, J = 7 Hz).

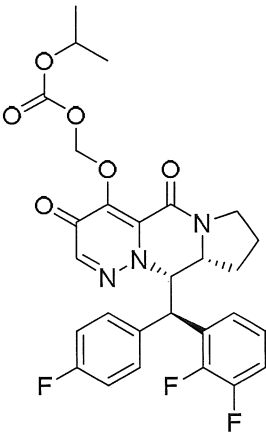
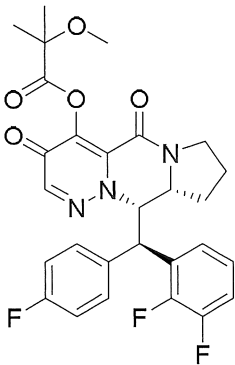
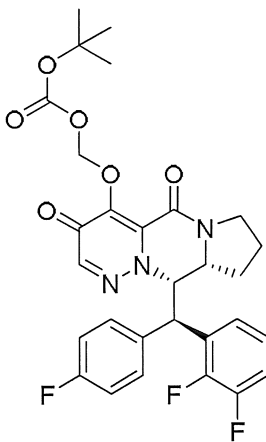
73		Ví dụ 31	550,2	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,48 (m, 3H).
74		Ví dụ 35	552,2	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,72 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 3H), 2,02 (m, 2H), 3H), 1,86 (m, 3H), 1,50 (m, 1H).
75		Ví dụ 31	536,2	(500MHz, Metanol-d4) δ 7,72 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,00 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).
76		Ví dụ 32	496,2	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 3H), 7,23 – 7,07 (m, 3H), 7,04 – 6,80 (m, 2H), 5,81 – 5,64 (m, 2H), 5,59 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,37 (m, 2H), 3,72 – 3,45 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,90 (dq, J = 12,5, 6,4 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,32 (qd, J = 11,2, 10,8, 6,9 Hz, 1H).

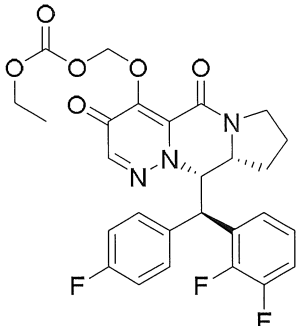
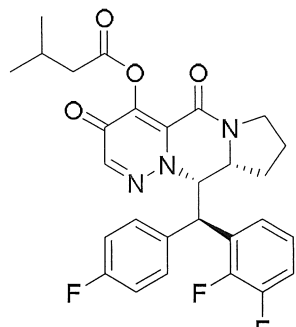
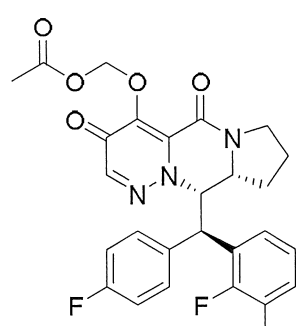
77		Ví dụ 32	510,2	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,30 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 2H), 5,60 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,70 – 3,45 (m, 2H), 2,36 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89 (dt, J = 12,4, 6,5 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,31 (qd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
78		Ví dụ 36, bước 2	567,3	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 2H), 5,80 - 5,75 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 2H), 3,68 - 3,50 (m, 6H), 3,37 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,91 (dq, J = 12,3, 6,0 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,32 (qd, J = 11,1, 10,5, 6,7 Hz, 1H).
79		Ví dụ 36	648,4	(400MHz, Metanol-d ₄) δ 7,72 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dddd, J = 19,4, 7,5, 5,8, 3,6 Hz, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 5,94 - 5,44 (m, 3H), 4,64 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,53 (ddd, J = 10,0, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 2H), 3,78 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 26,6 Hz, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 4H), 1,87 (d, J = 8,1 Hz, 5H), 1,68 (s, 3H), 1,51 (qd, J = 11,7, 11,1, 6,9 Hz, 1H).

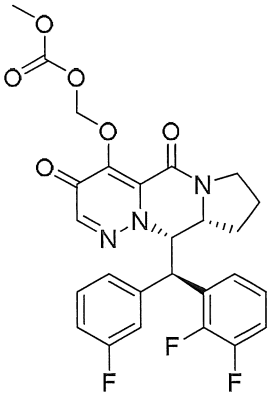
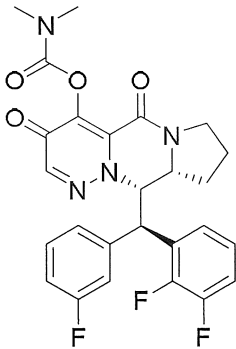
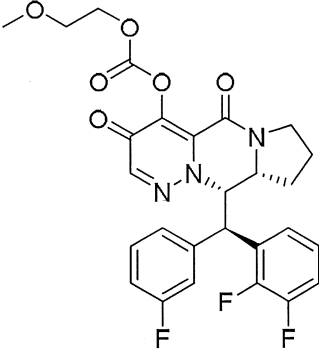
80		Ví dụ 43	554,2	(400MHz, cloform-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,40 (dd, J = 9,6, 3,3 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,67 (td, J = 12,1, 11,4, 6,7 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (dt, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 1,96 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H).
81		Ví dụ 38	456,2	(500MHz, cloform-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,80 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,37 (dd, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 10,0, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,70 (td, J = 11,1, 7,0 Hz, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H).
82		Ví dụ 30	530,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,50 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,20 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,04 - 5,96 (m, 1H), 5,87 (dd, J = 6,3, 0,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 0,6 Hz, 3H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 1H).

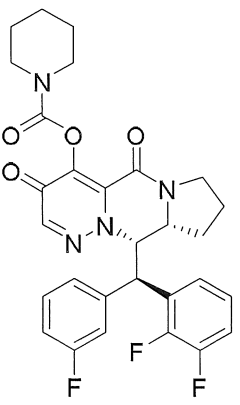
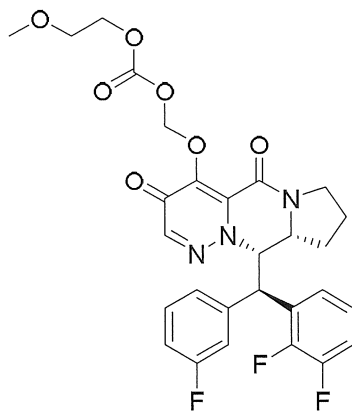
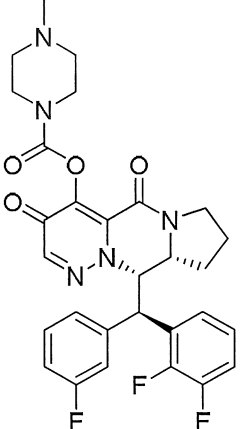
83		Ví dụ 31	484,5	(500MHz, cloform-d) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 24,0, 14,6, 7,0 Hz, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,43 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,64 (td, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 (dt, J = 13,5, 7,0 Hz, 1H), 1,97 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 21,2, 12,2 Hz, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H).
84		Ví dụ 31	512,5	(500MHz, cloform-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 2,96 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,95 (dt, J = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
85		Ví dụ 36, bước 2	543,5	(500MHz, cloform-d) δ 7,49 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,02 - 5,94 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 6,3, 0,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 15,8 Hz, 6H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H).

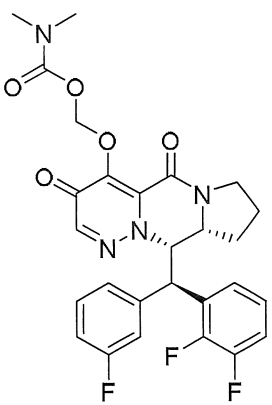
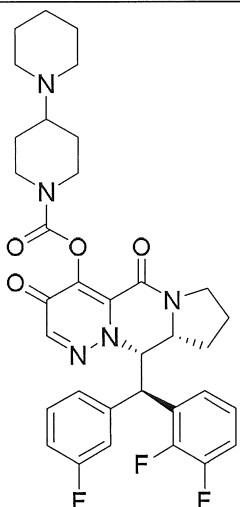
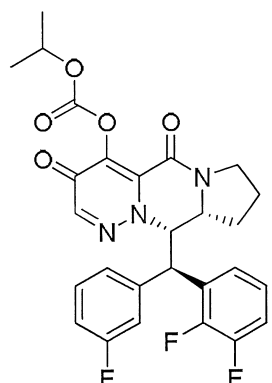
86		Ví dụ 41	574,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,03 - 5,97 (m, 1H), 5,93 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 11,5, 6,0, 3,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 3H), 3,43 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,49 (dd, J = 11,2, 6,5 Hz, 1H).
87		Ví dụ 35	513,3	(400MHz, cloform-d) δ 7,44 (d, J = 45,4 Hz, 2H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H), 5,39 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 1H), 3,60 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 77,4 Hz, 6H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H).
88		Ví dụ 34	528,5	(400MHz, cloform-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,40 (dd, J = 9,9, 3,5 Hz, 1H), 5,01 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 3,63 (td, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 2,04 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 1,93 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 19,0, 11,0 Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 6H).

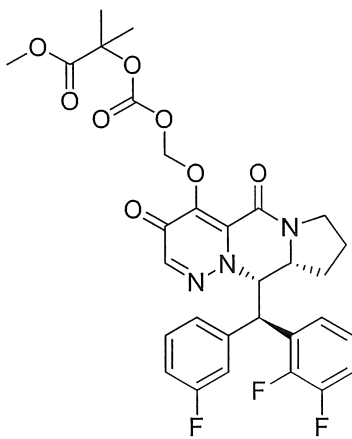
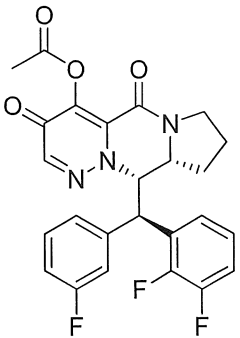
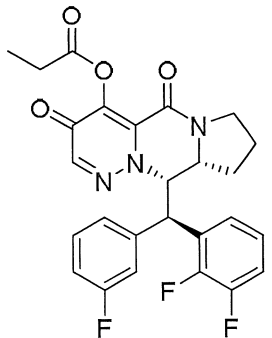
89		Ví dụ 32	558,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,48 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 5,2 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,03 - 5,86 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,59 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,41 (td, J = 7,9, 6,3, 4,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,64 (td, J = 11,4, 6,7 Hz, 1H), 2,04 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 1,83 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,53 -1,44 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 6H).
90		Ví dụ 40	542,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,52 - 5,36 (m, 1H), 4,62 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,06 (q, J = 5,7, 4,7 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 20,3, 11,1 Hz, 1H), 1,48 (qd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H).
91		Ví dụ 32	572,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 9,6, 7,5 Hz, 2H), 5,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 10,1, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,65 (td, J = 11,1, 6,7 Hz, 1H), 2,04 (dt, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 1,94 (dt, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,87 -1,76 (m, 1H), 1,47

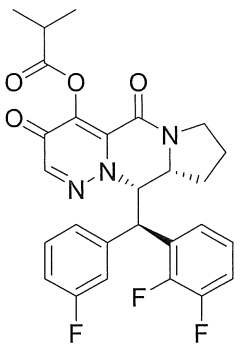
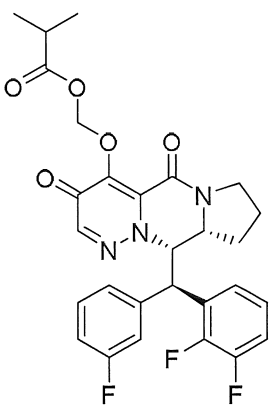
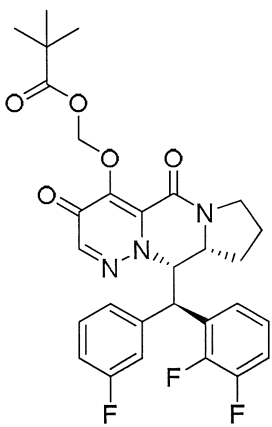
				(qd, J = 11,6, 6,7 Hz, 1H).
92		Ví dụ 32	544,2	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 5,82 - 5,73 (m, 2H), 5,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 2H), 4,20 (qq, J = 10,6, 7,1 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 1,90 (q, J = 6,2, 5,8 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 10,3 Hz, 1H), 1,32 (dd, J = 11,2, 6,6 Hz, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
93		Ví dụ 31	526,2	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (td, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 5,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 10,9, 6,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 7,2, 4,2 Hz, 2H), 2,14 (dq, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 12,1, 5,9 Hz, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,30 (qd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 1,04 (t, J = 6,4 Hz, 6H).
94		Ví dụ 32	514,2	(500MHz, Metanol-d ₄) δ 7,73 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dq, J = 31,2, 8,3 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,54 (ddd, J = 10,3, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 12,3, 8,1 Hz, 1H), 3,64 (td, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 2,03 (ddt, J = 19,8, 13,2, 5,4 Hz, 2H), 1,87 (ddq, J = 19,4, 12,4, 7,4 Hz, 1H), 1,51 (qd, J = 11,7, 6,9

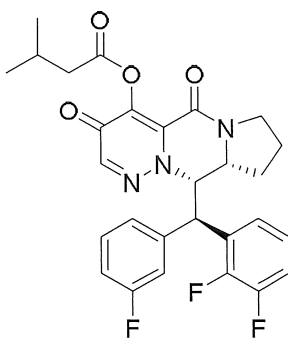
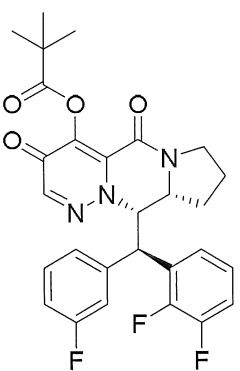
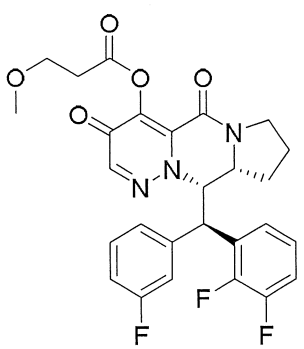
				Hz, 1H).
95		Ví dụ 30	530,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,73 (br t, $J=6,87$ Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,20 (m, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 1 H) 6,69 - 6,84 (m, 2 H) 5,72 - 5,86 (m, 2 H) 5,68 (d, $J=6,46$ Hz, 1 H) 4,66 (d, $J=9,98$ Hz, 1 H) 4,47 - 4,59 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,57 - 3,69 (m, 1 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 1,39 - 1,53 (m, 1 H)
96		Ví dụ 35	513,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1H) 7,55 (br s, 1H) 7,23 - 7,40 (m, 2H) 7,08 - 7,21 (m, 1H) 6,87 (br t, $J=8,24$ Hz, 1H) 6,73 - 6,83 (m, 2H) 5,83 (br d, $J=7,92$ Hz, 1H) 4,69 (d, $J=10,17$ Hz, 1H) 4,56 (br s, 1H) 3,75 - 3,84 (m, 1H) 3,54 - 3,65 (m, 1H) 3,13 (br s, 3H) 3,00 (br s, 3H) 2,01 (br d, $J=13,79$ Hz, 2H) 1,84 (br s, 1H) 1,45 (br s, 1H)
97		Ví dụ 34	544,3	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,72 (br t, $J=6,82$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,07 - 7,20 (m, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 1 H) 6,72 - 6,85 (m, 2 H) 5,83 (dd, $J=10,22, 3,42$ Hz, 1 H) 4,68 (d, $J=10,27$ Hz, 1 H) 4,54 - 4,62 (m, 1 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 3,72 (t, $J=4,52$ Hz, 2 H) 3,59 (td, $J=11,26, 6,97$ Hz, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 1,92 - 2,06 (m, 2 H) 1,75 - 1,89 (m, 1 H) 1,44 (qd, $J=11,66, 7,02$ Hz, 1 H)

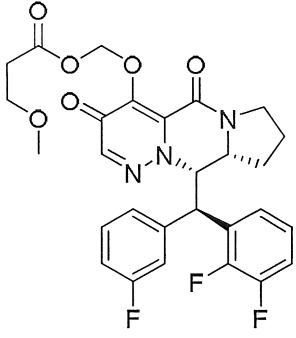
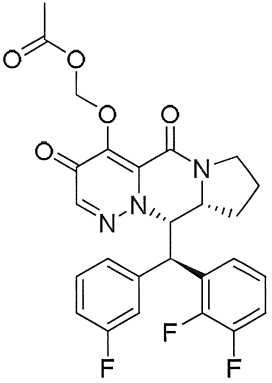
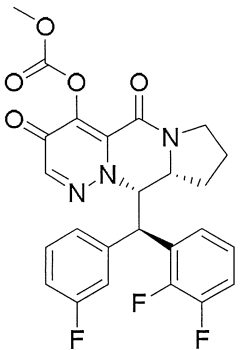
98		Vi dụ 35	553,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 1 H) 6,87 (br t, J=7,68 Hz, 1 H) 6,75 - 6,83(m, 2 H) 5,84 (br s, 1 H) 4,69 (d, J=10,22 Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 1 H) 3,53 - 3,71 (m, 3 H) 3,48 (br s, 1 H) 2,01 (br d, J=15,16 Hz, 2 H) 1,83 (br s, 1 H) 1,70 (br s, 5 H) 1,44 (br s, 1 H)
99		Vi dụ 32	574,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,73 (br t, J=6,85 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 1 H) 6,72 - 6,94 (m, 3 H) 5,76 - 5,86 (m, 2 H) 5,73 (d, J=6,41 Hz, 1 H) 4,66 (d, J=10,03 Hz, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 1 H) 4,23 - 4,44 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 3,52 - 3,72 (m, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 1,92 - 2,07 (m, 2 H) 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 1,44 (qd, J=11,52, 6,97 Hz, 1 H)
100		Vi dụ 44	568,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,55 (br s, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,20 (m, 1 H) 6,87 (br t, J=8,02 Hz, 1 H) 6,73 - 6,82(m, 2 H) 5,82 (br s, 1 H) 4,69 (br d, J=10,27 Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,66 - 3,84 (m, 3 H) 3,44 - 3,66 (m, 3 H) 2,66 (br s, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 2 H) 1,83 (br s, 1 H) 1,44 (br s, 1 H)

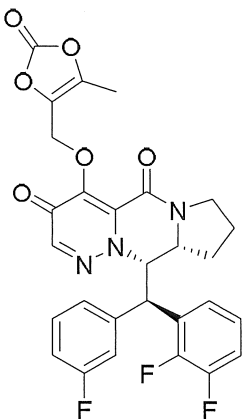
101		Ví dụ 36, bước 2	543,5	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,73 (br t, $J=6,87$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 1 H) 6,83 - 6,91 (m, 1 H) 6,73 - 6,83 (m, 2 H) 5,69 - 5,83 (m, 2 H) 5,63 (d, $J=6,41$ Hz, 1 H) 4,66 (d, $J=9,83$ Hz, 1 H) 4,52 (ddd, $J=9,89, 6,13, 3,45$ Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,63 (td, $J=11,25, 6,80$ Hz, 1 H) 2,91 (d, $J=7,14$ Hz, 6 H) 2,01 (tt, $J=12,59, 6,36$ Hz, 2 H) 1,76 - 1,92 (m, 1 H) 1,37 - 1,55 (m, 1 H)
102		Ví dụ 44	636,4	(400MHz, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,23 - 7,41 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 1 H) 6,87 (br t, $J=7,75$ Hz, 1 H) 6,80 (br d, $J=10,07$ Hz, 2 H) 5,84 (br s, 1 H) 4,68 (br d, $J=10,27$ Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 4,30 (br s, 2 H) 3,74 - 3,88 (m, 1 H) 3,59 (br d, $J=6,31$ Hz, 1 H) 3,10 (br d, $J=15,31$ Hz, 1 H) 2,87 (br s, 4 H) 2,01 (br d, $J=15,41$ Hz, 4 H) 1,67 - 1,67 (m, 1 H) 1,67 - 1,90 (m, 5 H) 1,57 (br s, 2 H) 1,44 (br s, 1 H)
103		Ví dụ 34	528,2	(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 (br t, $J=6,98$ Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,00 (t, $J=8,29$ Hz, 1 H) 6,73 - 6,79 (m, 2 H) 5,85 (dd, $J=10,17, 3,43$ Hz, 1 H) 4,89 (dt, $J=12,38, 6,16$ Hz, 1 H) 4,55 - 4,65 (m, 2 H) 3,63 - 3,69 (m, 1 H) 3,54 (td, $J=11,11, 6,86$ Hz, 1 H) 2,56 (d, 6H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,27 - 1,38 (m, 2 H)

104		Ví dụ 42	616,3	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,90 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 2H), 7,17 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 5,81 (dd, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 34,3, 6,5 Hz, 2H), 4,61 – 4,44 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,33 – 1,20 (m, 1H).
105		Ví dụ 31	484,2	(500MHz, cloform-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,85 (t, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,01 -1,92 (m, 1H), 1,90 -1,78 (m, 1H), 1,55 -1,43 (m, 1H).
106		Ví dụ 31	498,2	(500MHz, cloform-d) δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 2,75 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 -1,77 (m, 1H), 1,54 -1,42 (m, 1H), 1,33 -1,26 (m, 3H).

107		Ví dụ 31	512,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 5,43 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 2,96 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 13,2, 7,0 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
108		Ví dụ 32	542,3	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,79 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,86 - 5,73 (m, 2H), 5,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,40 (m, 2H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 1H), 1,38 - 1,20 (m, 1H), 1,12 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 6H).
109		Ví dụ 32	556,3	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,99 (td, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 5,85 - 5,75 (m, 2H), 5,66 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 9,9, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,30 (ddt, J = 17,7, 12,9, 6,7 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

110		Ví dụ 31	526,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 5,43 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 12,7, 8,5 Hz, 1H), 3,64 (td, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,29 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,96 (dt, J = 12,0, 6,2 Hz, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
111		Ví dụ 31	526,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (dt, J = 18,8, 9,3 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 5,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,63 (td, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 10H).
112		Ví dụ 31	528,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 6,85 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 5,43 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 3H), 3,64 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,07 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H).

113		Ví dụ 41	558,3	(500MHz, cloform-d) δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,64 (td, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H).
114		Ví dụ 32	514,3	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,99 (td, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 5,85 - 5,75 (m, 2H), 5,66 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 9,9, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,30 (ddt, J = 17,7, 12,9, 6,7 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).
115		Ví dụ 34	500,1	(500MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,53 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,29 (dd, J = 18,7, 12,2 Hz, 1H).

116		Ví dụ 43	554,2	(400MHz, cloform-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 9,6, 3,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 10,0, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,9, 6,7 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,96 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H).
-----	---	----------	-------	---

Thử nghiệm sinh học và dữ liệu

[00191] Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá theo các phương pháp *in vitro* và *in vivo* dưới đây. Bằng cách sử dụng thử nghiệm các thử nghiệm được bộc lộ trong bản mô tả này, các hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả ức chế theo Bảng 2. Trong Bảng 2, + có nghĩa là $\geq 1\mu\text{M}$; ++ có nghĩa là $< 1\mu\text{M}$ và $\geq 0,1\mu\text{M}$; +++ có nghĩa là $< 0,1\mu\text{M}$.

Các thử nghiệm hệ gen mini của virus cúm (Thử nghiệm RNP)

[00192] Đối với các thử nghiệm gen thông báo của hệ gen mini của virus cúm A, các tế bào 293T đã được chuyển nhiễm với các vật truyền biểu hiện mã hóa các protein PB2, PB1, PA, NP và plasmit của gen thông báo luxiferaza của cúm A. Các tế bào được thu gom vào môi trường Eagle đã được cải biến theo Dulbecco (DMEM) trừ phenol đỏ, có bổ sung 10% FBS (huyết thanh bào thai bò) đã bị bất hoạt bởi nhiệt, 1% natri pyruvat và 1% L-glutamin (do Cellgro, Manassas, VA cung cấp). Năm plasmit được chuyển nhiễm với chất phản ứng chuyển nhiễm Eugene 6 (do Promega cung cấp, Madison, WI) với ADN (μg):Eugene 6 (μl) theo tỷ lệ 1:3, trong OptiMEM® (do Gibco, Carlsbad, CA, cung cấp). Việc chuyển nhiễm được thực hiện ở mật độ tế bào $1,8 \times 10^4$ tế bào/lỗ trong định dạng 384 lỗ. Các hợp chất được bổ sung vào 2 giờ sau khi chuyển nhiễm, và các đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C , 5% CO_2 trong thời gian 48 giờ. Sau khi ủ, tế bào được phân giải và mức sản sinh luxiferaza được định lượng bằng cách bổ sung Britelite Plus® (do Perkin-Elmer, Waltham, MA cung cấp) vào. Để đo mức độc tính của tế bào, CellTiter-Glo® (do Promega cung cấp, Madison, WI) được bổ sung vào các tế bào đã được xử lý theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Bảng 2. Hoạt tính của các hợp chất chọn lọc đối với các chủng cúm bằng cách áp dụng thử nghiệm RNP

Ví dụ số	RNP_Alaska EC ₅₀ (μ M)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (μ M)	RNP_Hubei EC ₅₀ (μ M)
1	+++	+++	+++
2	++	++	++
3	+++	+++	+++
4	++	+++	+++
5	++	++	++
6	++	++	++
7	++	++	++
8	+++	+++	+++
9	++	++	+++
10	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++
12	++	++	++
13	+	+	++
14	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++
17	++	++	+++
18	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++
20	++	++	++
21	++	++	++
22	++	++	++
23	+	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	++	++
27	++	+++	+++
28	+++	+++	+++
29	++	++	++
30	+++	+++	+++

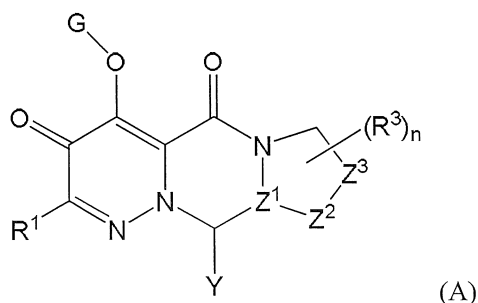
31	+++	+++	+++
32	+++	+++	+++
33	++	+++	+++
34	+++	+++	+++
35	+	+	+
36	+	+	+
38	+		+
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	+++
41	+++		+++
42	++	++	++
43	+++	+++	+++
44	++	++	+++
45	+++	+++	+++
46	+		+
47	+		+
48	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	+++
53	+++	+++	+++
54	+++		+++
55	++	++	+++
56	++	++	+++
57	+++	+++	+++
58	+++	+++	+++
59	+++	+++	+++
60	+++	+++	+++
61	+++	+++	+++
62	+++	+++	+++
63	+++	+++	+++
64	+		+
65	+		+

66	+		+
67	+	+	+
68	+	+	+
69	+++	+++	+++
70	+++	+++	+++
71	++	++	++
72	+++	+++	+++
73	+++	+++	+++
74	+++	+++	+++
75	+++	+++	+++
76	+++	+++	+++
77	+++	+++	+++
80	+++	+++	+++
81	+		+
82	+++	+++	+++
83	+++	+++	+++
84	+++	+++	+++
85	+	++	++
86	+++	+++	+++
87	+		+
88	+++	+++	+++
89	+++		+++
90	+++		+++
91	+++		+++
92	+++	+++	+++
93	+++	+++	+++
95	+++	+++	+++
96	+	+	++
97	+++	+++	+++
98	+	+	+
99	+++	+++	+++
100	+	+	++
101	+		++
102	+	+	+

103	+++		+++
104	++	++	++
105	+++	+++	+++
106	+++	+++	+++
107	+++	+++	+++
108	+++	+++	+++
109	+++		+++
110	+++	+++	+++
111	+++		+++
112	+++	+++	+++
114	+++	+++	+++
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	+++

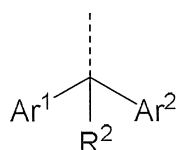
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (A):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Y là nhóm bao gồm công thức



trong đó đường nét đứt thể hiện liên kết nối nhóm này với công thức (A);

G là H hoặc nhóm được chọn từ R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-P(=O)(OR^0)_2$, $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$, $-C(O)-N(R^0)_2$, và $-C(R^G)_2-O-C(O)-N(R^0)_2$,

trong đó mỗi nhóm R^0 độc lập là H hoặc nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân; và mỗi nhóm R^0 mà không là H tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CN, -OH, amino, C_{1-4} alkyl, COOR, phenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CN, -OH, oxo, amino, C_{1-4} alkyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

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

R^1 là H, halo, CN, COOR*, -CONR*₂, hoặc C_1 - C_6 alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, -OR*, và -NR*₂;

mỗi lần R^* xuất hiện độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng -OR hoặc -NR₂;

Z^1 là N, và Z^2 là C(R)₂;

hoặc Z^1 là CH, và Z^2 là NR, O, S, hoặc CH₂;

Z^3 là CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- hoặc CX₂

trong đó X là halo;

Q được chọn từ -NR-, O, S, SO, và SO₂;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-4} alkyl, -OR, C_{1-4} haloalkoxy, -NR₂, và C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 là phần tử thế tùy ý có mặt ở nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân chứa Z^2 và Z^3 , và được chọn một cách độc lập trong số halo, -OR, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, oxo, CN, -NR₂, và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-4} alkyl, -OR, C_{1-4} haloalkoxy, -NR₂, và C_{1-4} haloalkyl;

n bằng 0 đến 2;

mỗi gốc Ar^1 và Ar^2 độc lập với nhau là phenyl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và mỗi gốc Ar^1 và Ar^2 được thế một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

và Ar^1 và Ar^2 tùy ý được liên kết với nhau bằng cầu có công thức $-C(R^L)_2-L-$ để tạo ra nhóm ba vòng, trong đó mỗi nhóm Ar^1 và Ar^2 tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

mỗi lần R xuất hiện độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{1-4} haloalkyl;

L được chọn từ S, S=O, SO₂, O, NR, $C(R^L)_2$ và CF₂; và

và mỗi nhóm R^L độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl; với điều kiện hợp chất này không là hợp chất được chọn từ:

12-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(bis(4-clophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(bis(3-clophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(bis(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

13-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,10,11-tetrahydro-7H,13H-pyridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepin-3,5-dion;

13-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,10,11-tetrahydro-7H,13H-pyridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepin-3,5-dion;

(R)-12-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;

(S)-12-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10R)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dion;

(9aS,10R)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dion;

(9aS,10S)-10-benzhydryl-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10R)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aS,10R)-10-((S)-(3-clophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(10aS,11R)-11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion;

12-benzhydryl-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]-oxazin-6,8-dion;

11-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9-dihydro-7H,11H-pyrazolo[1,2-a]pyridazino[1,6-d]-[1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(1,1-diphenyletyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(bis(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-benzhydryl-4-hydroxy-10-metyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-benzhydryl-4-hydroxy-7-metyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-benzhydryl-4-hydroxy-7,10-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]-triazin-3,5-dion;

12-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

12-(7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

(S)-12-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

(S)-12-(bis(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

(R)-12-(bis(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(4-flo-2-metylphenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(4-flo-2-metylphenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(2-metoxyphenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2-flophenyl)(o-tolyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-(bis(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,6-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,6-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,6-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(3,4,5-triflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2-flophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(4-flo-2-metylphenyl)(2-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2-flophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,6-diflophenyl)(phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,6-diflophenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,6-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(3,4,5-triflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(o-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10R)-10-((S)-(4-flophenyl)(o-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(4-flo-2-methylphenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(2,4-diflophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10R)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-diflophenyl)(3,5-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-(bis(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-(bis(2,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(o-tolyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(4-flo-2-metylphenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(3,5-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-diflophenyl)(3,4-diflophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

10-(bis(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

4-((R)-(3-flophenyl)((9aR,10S)-4-hydroxy-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-10-yl)metyl)benzonitril;

(9aR,10S)-10-((S)-(4-clophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3-clophenyl)(3-flophenyl)metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(2-bromophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(2-bromophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3-flophenyl)(o-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((S)-(3-clophenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3-clophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(9aR,10R)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7-methyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7-methyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7-methyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(7R,9aR,10R)-10-((S)-(3-flophenyl)(4-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7-methyl-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(8S,9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8-methoxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(8R,9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8-methoxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

(10aR,11S)-11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion;

11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,9,10,10a,11-hexahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

11-(bis(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-7,8,9,10,10a,11-hexahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion;

11-benzhydryl-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino[1',6':4,5]pyrazino[2,1-c][1,4]-oxazin-3,5-dion;

11-benzhydryl-4-hydroxy-7-methyl-7,8,9,10,10a,11-hexahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]-pyridazin-3,5-dione;

(9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-methylbutanoate;

(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-methylbutanoate;

(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl acetate;

(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrate;

(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl carbonate;

1-(((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)ethyl ethyl carbonate;

(S)-((12-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahydro-12H-dipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)methyl ethyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl (2-methoxyethyl) carbonate;

1-(((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)ethyl ethyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl methyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl ethyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl methyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl ethyl carbonate;

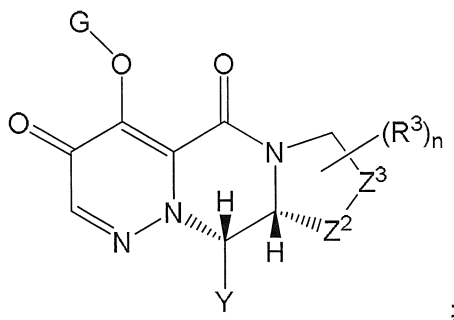
((((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl isopropyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-((R)-(4-flophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl methyl carbonate;

((((9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl pivalate;

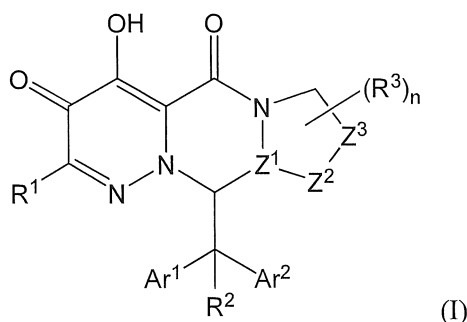
(S)-((12-(bis(3-flophenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,7,8,9,10-hexahydro-12H-đipyridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat;
 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl L-valinat;
 (9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl đimetylcarbamát;
 (((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl etyl(metyl)carbamát;
 metyl 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)(etoxy)phosphoryl)oxy)axetat; và
 metyl 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-flophenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metoxy)carbonyl)oxy)-2-metylpropanoát;
 và các muối được dụng của các hợp chất này.

- Hợp chất theo điểm 1, trong đó G là H, hoặc muối được dụng của nó.
- Hợp chất theo điểm 1, trong đó G được chọn từ R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, và $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, trong đó mỗi nhóm R^0 độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CN, -OH, amino, C_{1-4} alkyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy và nhân dị vòng có 3 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, hoặc muối được dụng của nó.
- Hợp chất theo điểm 3, trong đó G được chọn từ R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, và $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, trong đó mỗi nhóm R^0 độc lập là H hoặc nhóm được chọn từ C_1-C_4 alkyl, và mỗi nhóm R^G là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc muối được dụng của nó.
- Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó G được chọn từ $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-CH_2-O-C(O)R^0$, và $-CH_2-O-C(O)-OR^0$, trong đó mỗi nhóm R^0 là C_1-C_4 alkyl; hoặc muối được dụng của nó.
- Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó Z^2 là CH_2 , Z^3 là CH_2 hoặc CX_2 trong đó X là halo, n bằng 0, 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^3 là Me; hoặc muối được dụng của nó.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là H, halo, CN, COOR^* , $-\text{CONR}^*_2$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{OR}^*$ và $-\text{NR}^*_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl;

mỗi lần R^* xuất hiện độc lập là H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế bằng $-\text{OR}$ hoặc $-\text{NR}_2$;

Z^1 là N, và Z^2 là $\text{C}(\text{R})_2$;

hoặc Z^1 là CH, và Z^2 là NR, O, S, hoặc CH_2 ;

Z^3 là CH_2 , Q, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{Q-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-Q-}$, $-\text{CH}_2\text{-Q-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ hoặc CX_2 trong đó X là halo;

Q được chọn từ $-\text{NR-}$, O, S, SO, và SO_2 ;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-4} alkyl, $-\text{OR}$, C_{1-4} haloalkoxy, $-\text{NR}_2$, và C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^3 là phần tử thế tùy ý có mặt ở nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân chứa Z^2 và Z^3 , và được chọn một cách độc lập trong số $-\text{OR}$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, oxo, CN, $-\text{NR}_2$, và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, CN, C_{1-4} alkyl, $-\text{OR}$, C_{1-4} haloalkoxy, $-\text{NR}_2$, và C_{1-4} haloalkyl;

n bằng 0 đến 2;

mỗi gốc Ar^1 và Ar^2 độc lập với nhau là phenyl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và mỗi gốc được thể một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

và Ar^1 và Ar^2 tùy ý được liên kết với nhau bằng cầu có công thức $-C(R^L)_2-L-$ để tạo ra nhóm ba vòng, trong đó mỗi nhóm Ar^1 và Ar^2 tùy ý được thể bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN;

mỗi lần R xuất hiện độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thể bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, OH, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{1-4} haloalkyl;

L được chọn từ S, S=O, SO₂, O, NR, $C(R^L)_2$ và CF₂; và

mỗi nhóm R^L độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z^1 là CH.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 8, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z^1 là N.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z^2 là CH₂.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc 8 đến 11, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z^3 là CH₂, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, O hoặc CX₂ trong đó X là halo.

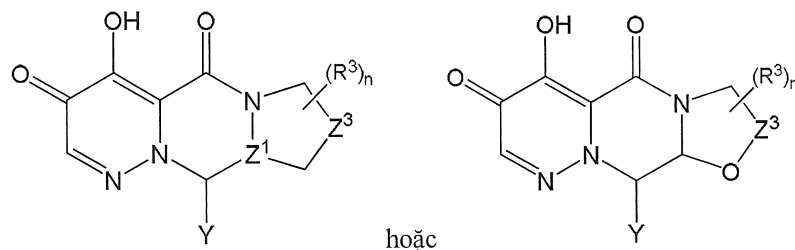
13. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z^3 là CH₂ hoặc CX₂ trong đó X là halo.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc 8 đến 13 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H.

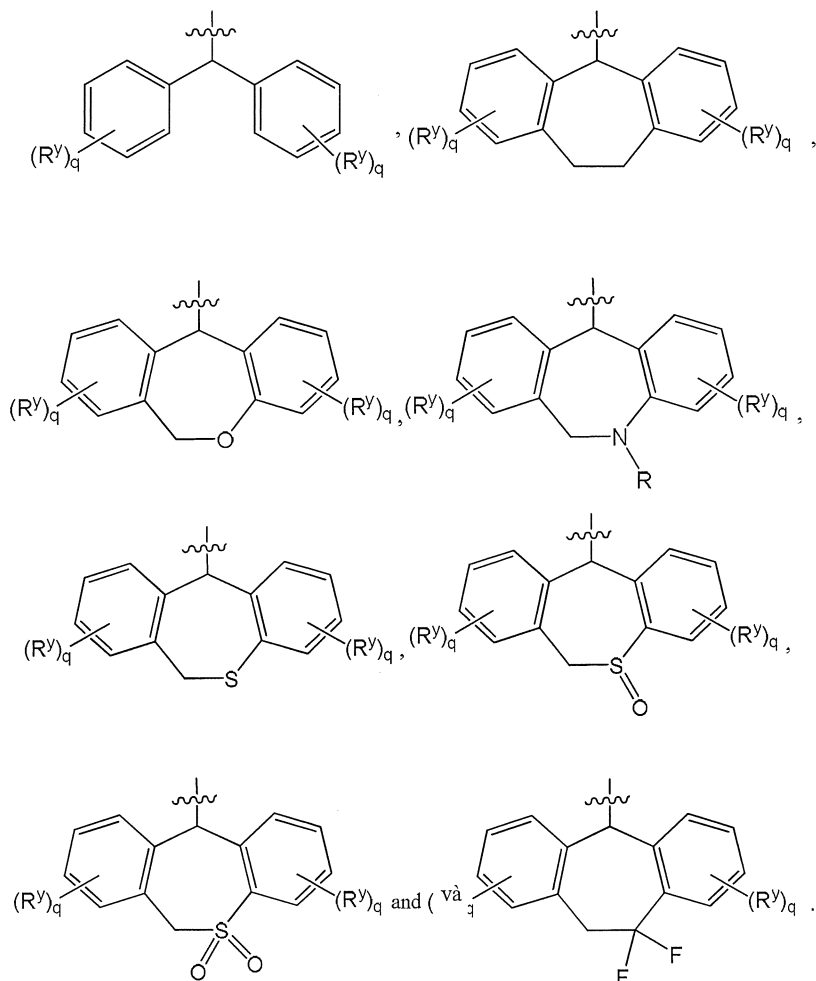
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là H.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 15 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 và Ar^2 đều là phenyl và mỗi gốc được thể một cách độc lập bằng đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó hợp chất có công thức:

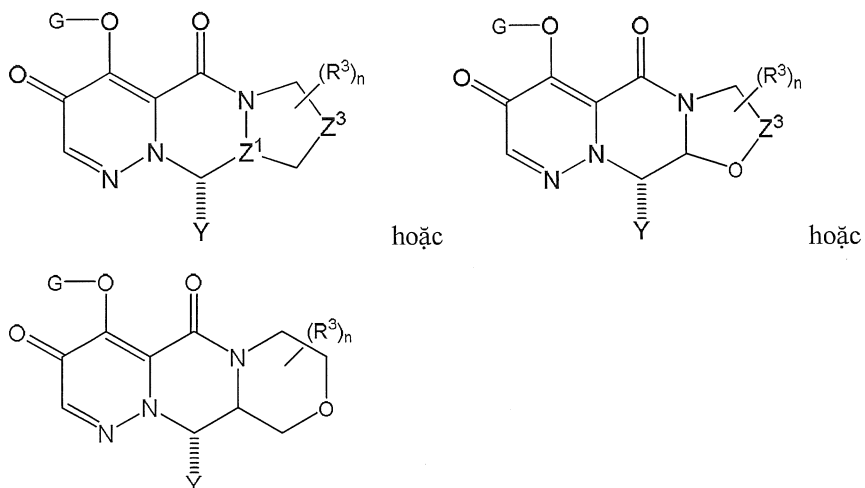


trong đó Y thể hiện nhóm được chọn từ



trong đó mỗi nhóm R^y độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{2-4} alkyn, và CN; và
mỗi q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;
hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 17, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất có công thức



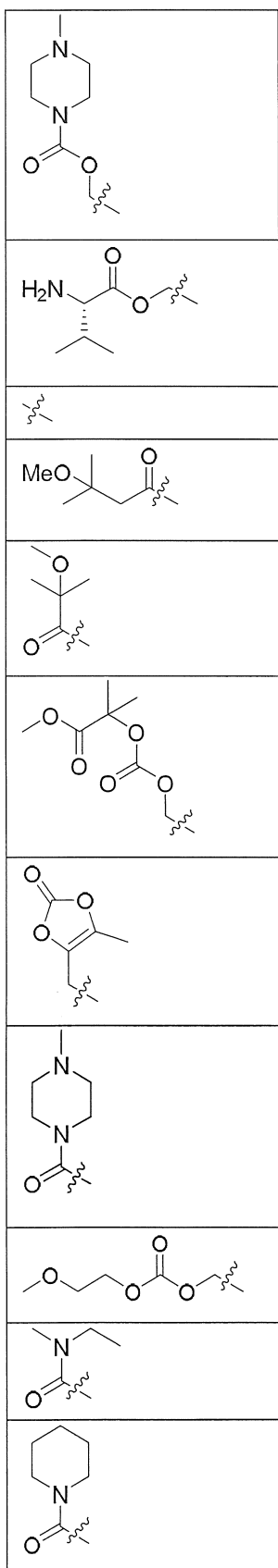
trong đó Z^1 là N hoặc CH; và

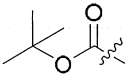
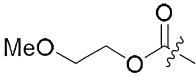
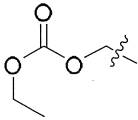
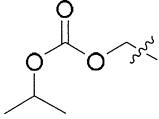
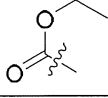
Z^3 là CH_2 hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc CX_2 trong đó X là halo.

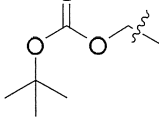
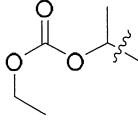
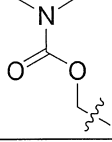
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 18, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 và Ar^2 đều là phenyl, và Ar^1 và Ar^2 tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

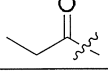
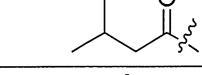
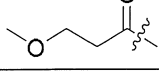
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 19, trong đó G được chọn từ:

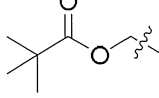
Cấu trúc

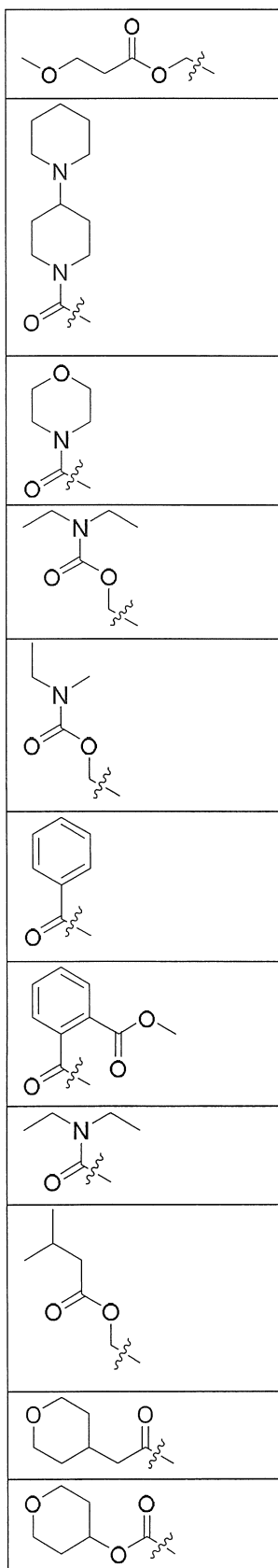


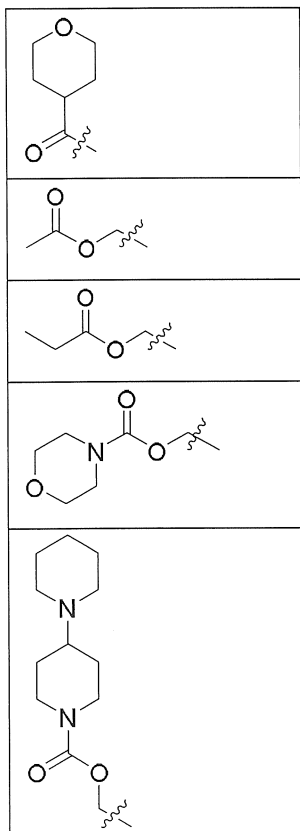






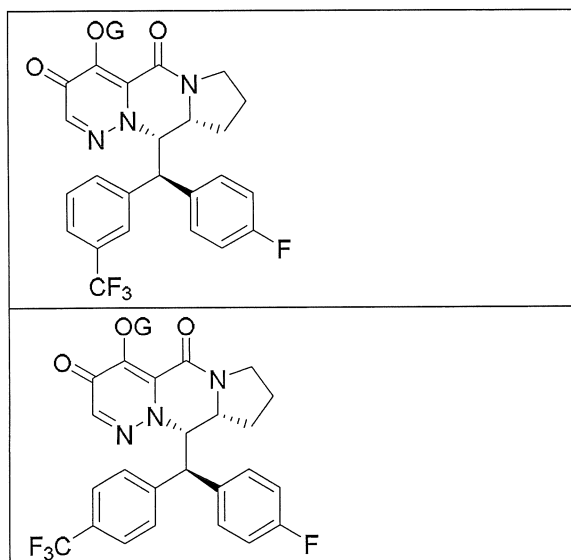


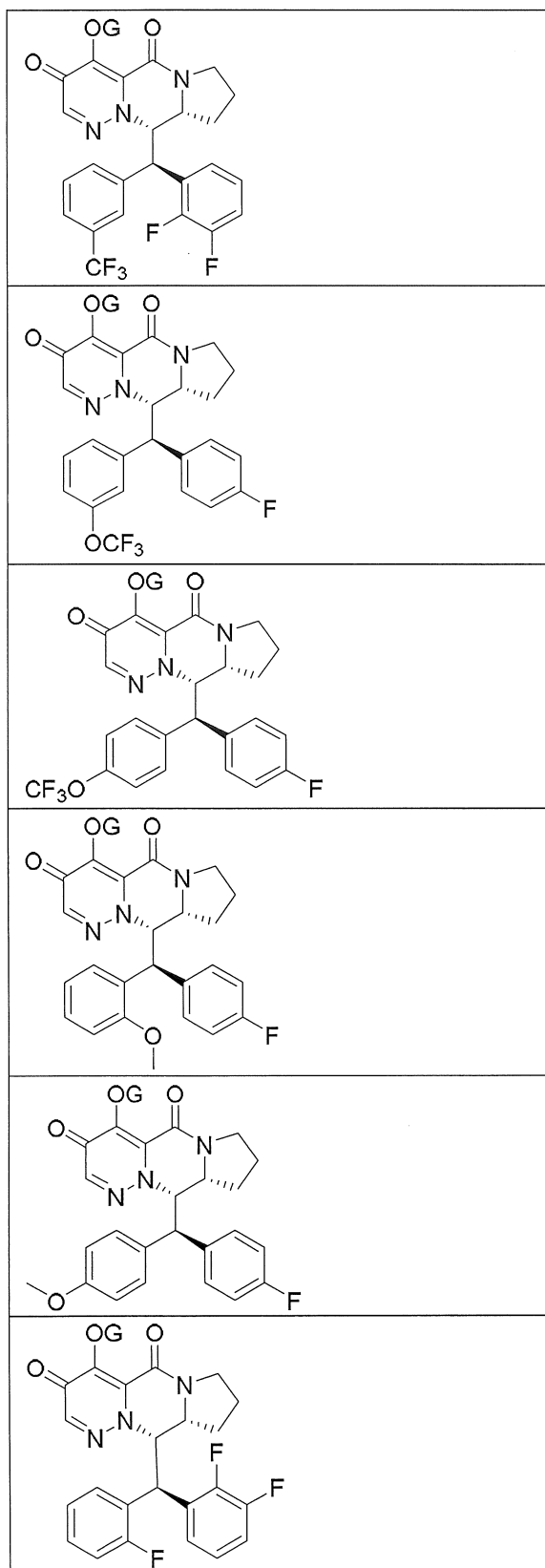


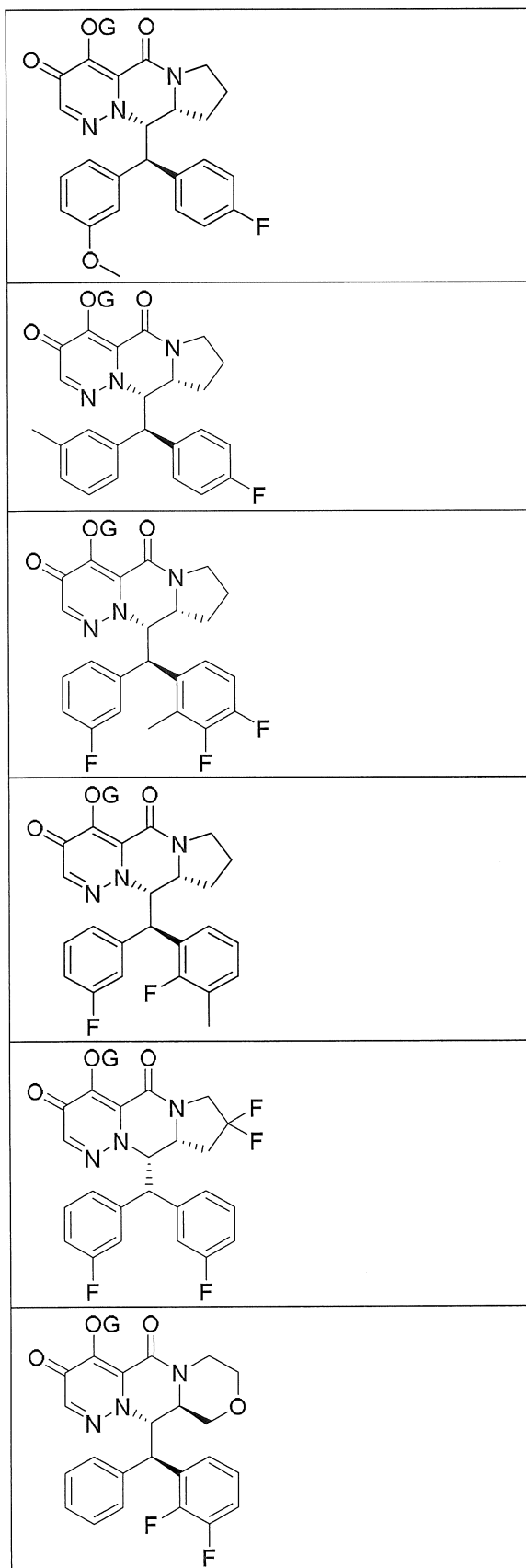


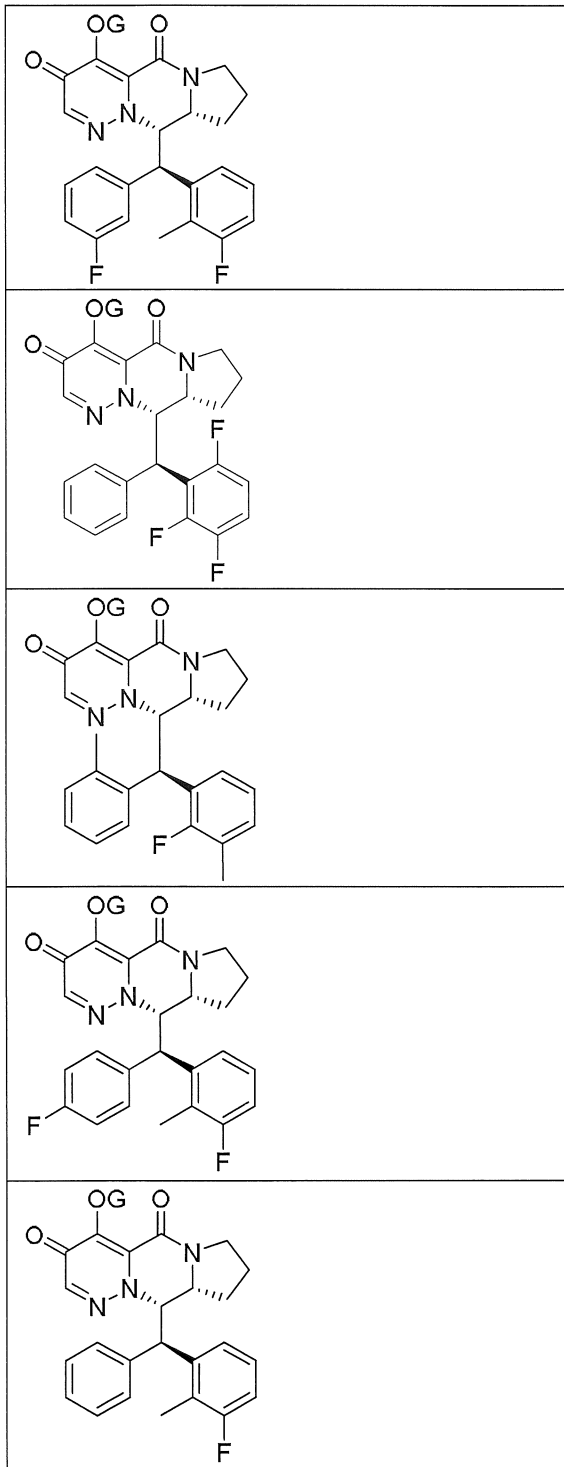
hoặc muối được dùng của nó.

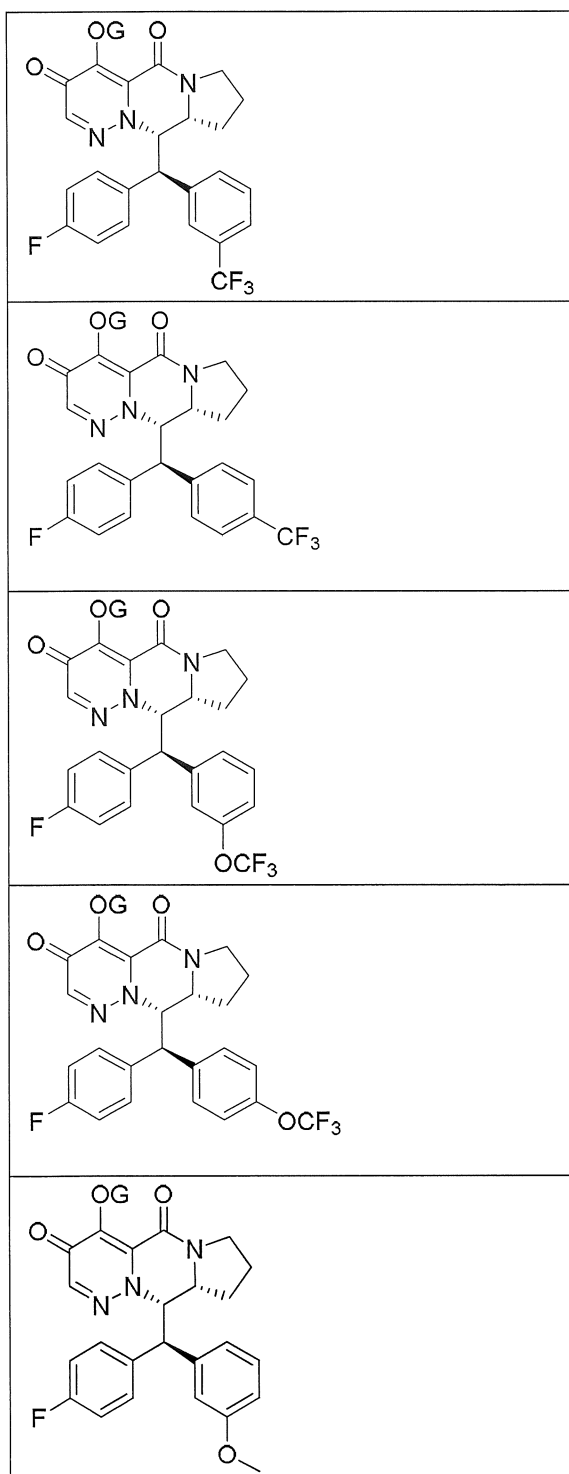
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 20, trong đó hợp chất có công thức được chọn từ:

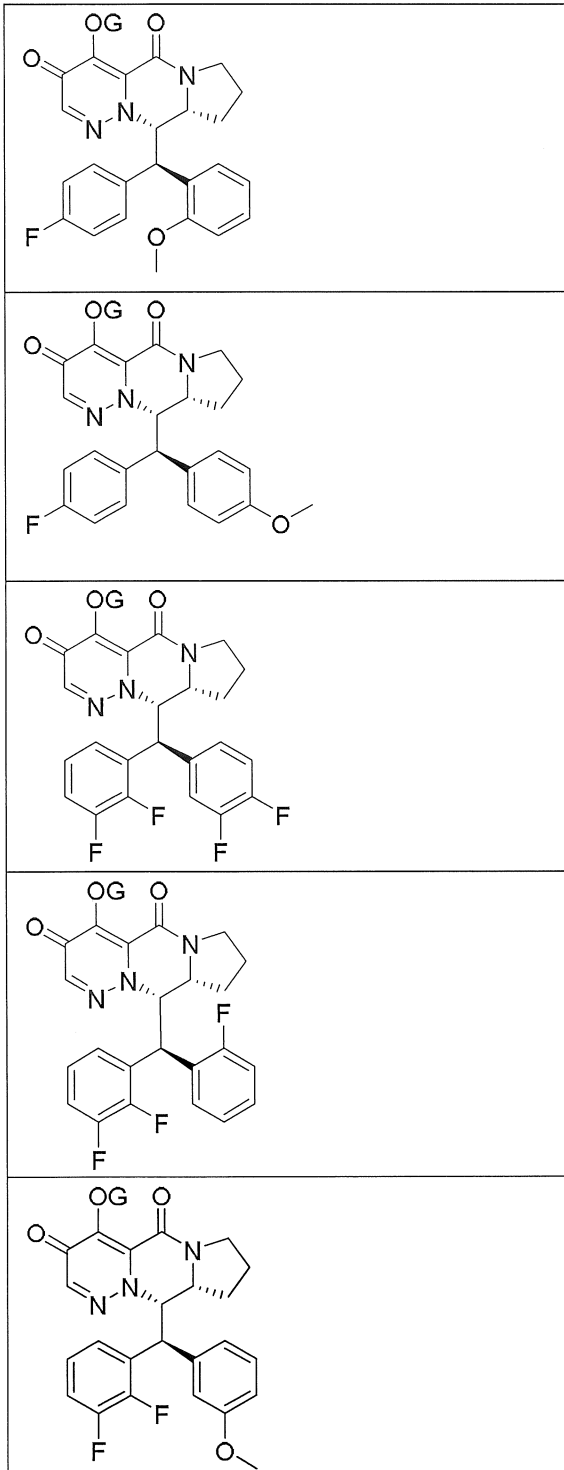


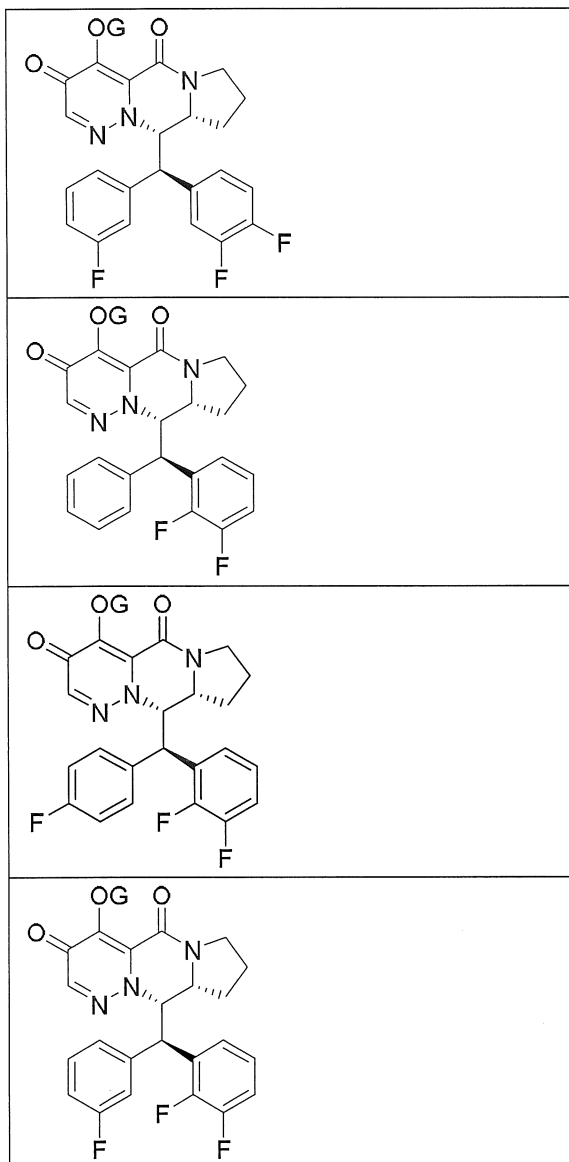








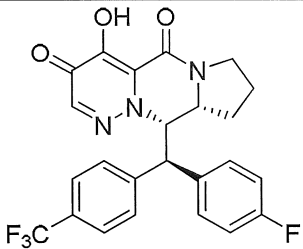
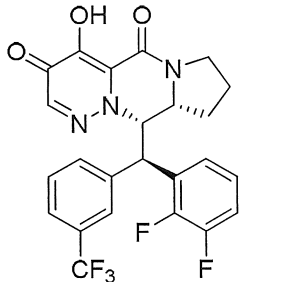
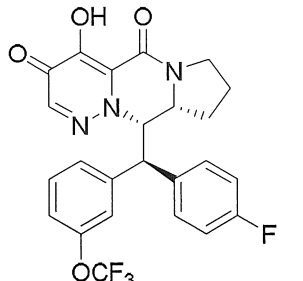
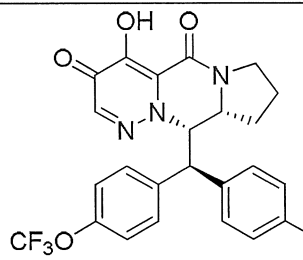
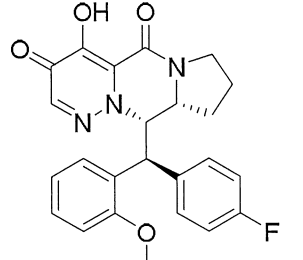
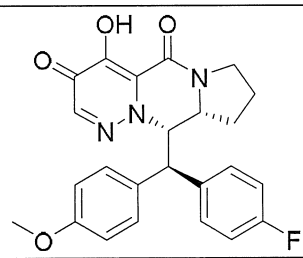


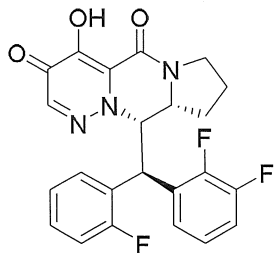
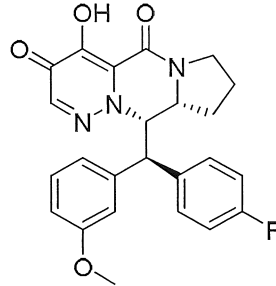
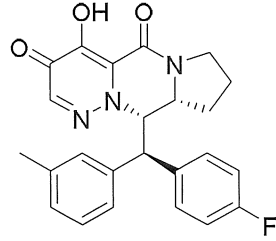
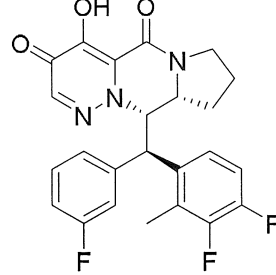
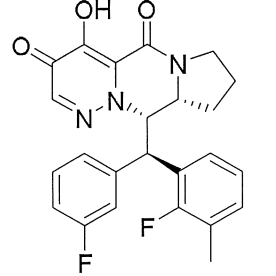
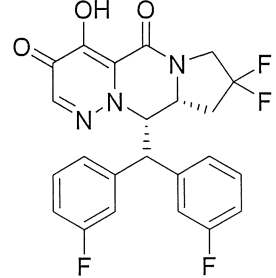


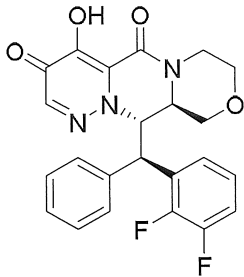
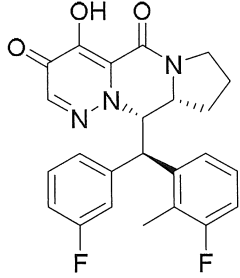
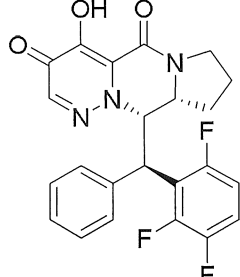
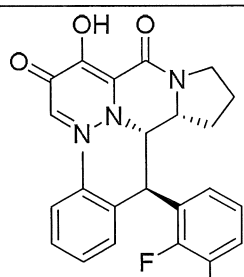
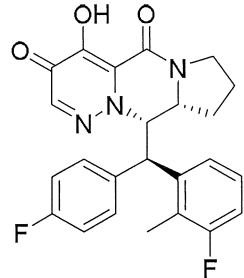
hoặc các muối được dụng của nó.

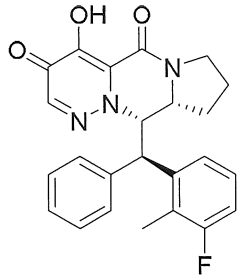
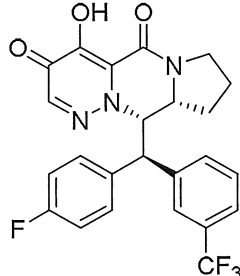
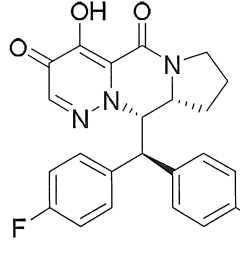
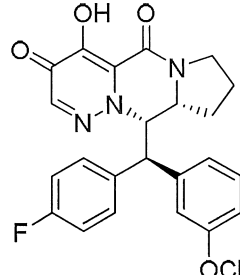
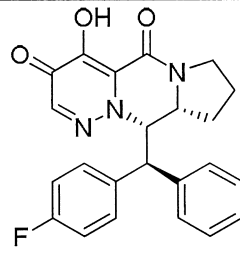
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó được chọn trong số:

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
1		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)-methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

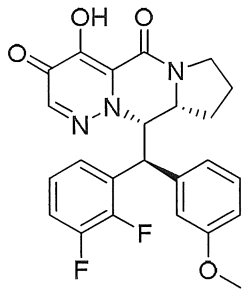
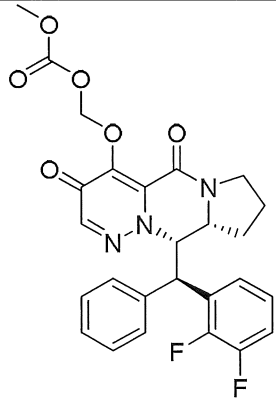
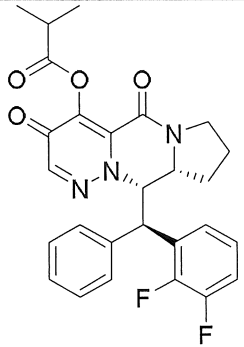
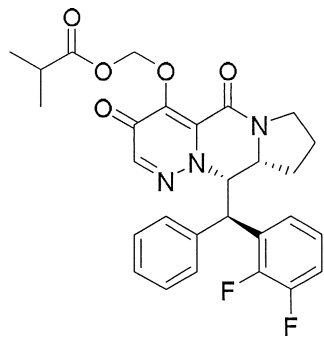
2		(9aR,10S)-10-((R)-(4-(trifluoromethyl)phenyl)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
3		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
4		(9aR,10S)-10-((S)-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)(4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
5		(9aR,10S)-10-((R)-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)(4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
6		(9aR,10S)-10-((S)-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)(2-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
7		(9aR,10S)-10-((R)-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)(4-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

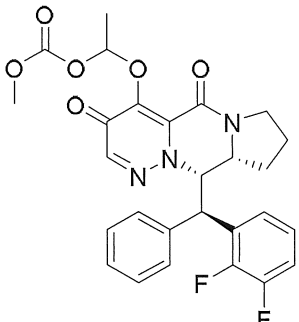
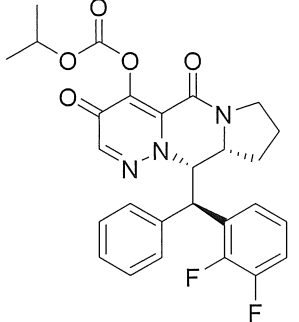
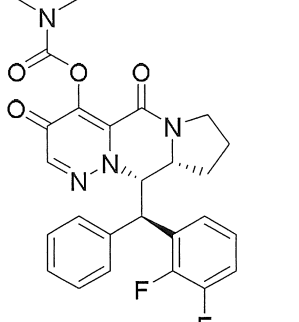
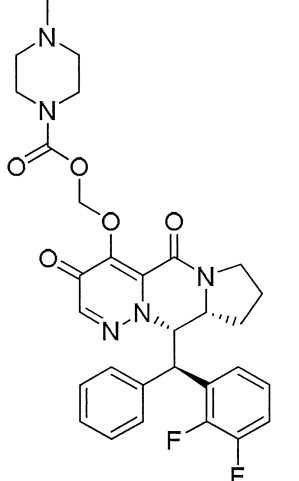
8		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(2-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
9		(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(3-metoxyphehyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
10		(9aR,10S)-10-((S)-(4-flophenyl)(m-tolyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflo-2-methylphenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-flo-3-methylphenyl)(3-flophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
13		(9aR,10S)-10-(bis(3-flophenyl)methyl)-8,8-diflo-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-hydroxy-7,8,10a,11-tetrahydro-10H-pyridazino [1',6':4,5]pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-flo-2-metylphenyl)(3-flophenyl)-metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
16		(9aR,10S)-4-hydroxy-10-((R)-phenyl(2,3,6-triflophen-yl)metyl)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-flo-3-metylphenyl)(o-tolyl)-metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-flo-2-metylphenyl)(4-flophenyl)-metyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion

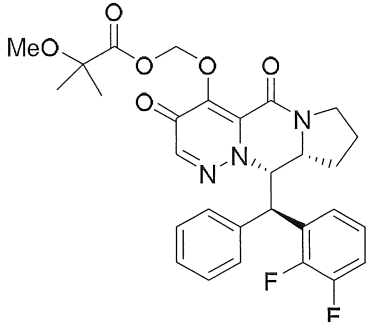
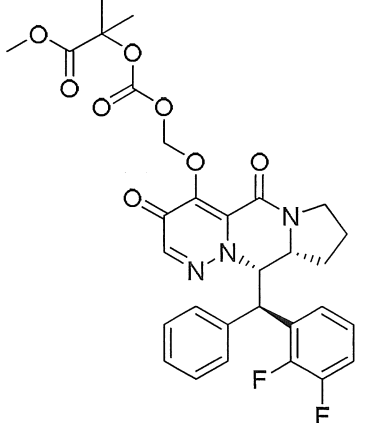
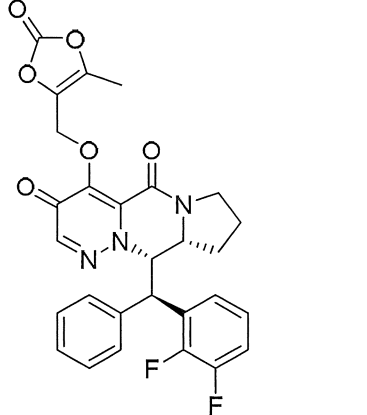
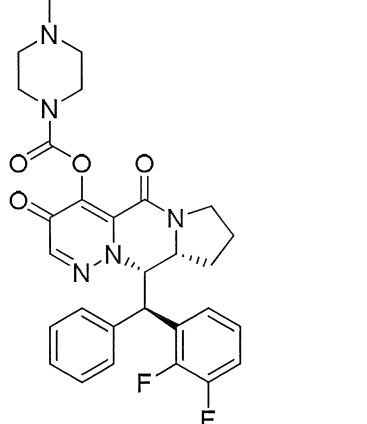
19		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-methylphenyl)(phenyl)methyl)-4-(11-oxidanyl)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
20		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
21		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
22		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(3-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
23		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

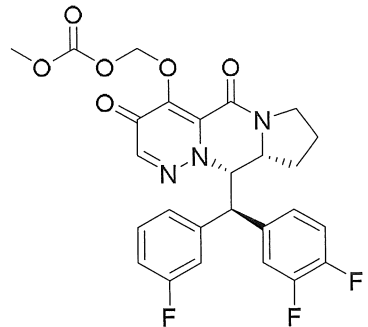
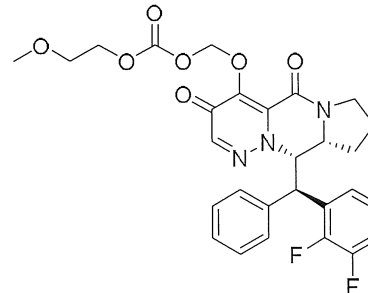
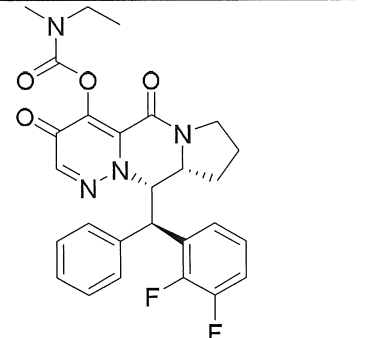
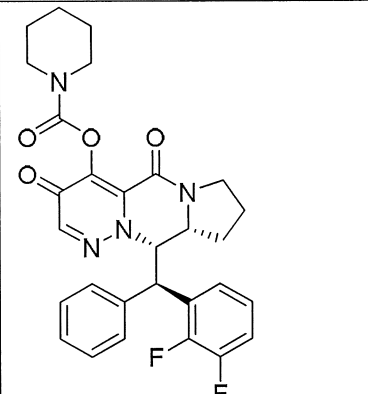
24		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(3-methoxyphenyl)-methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrazino[1',2':4,5]pyridazin-3,5-dione
25		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorophenyl)(2-methoxyphenyl)-methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrazino[1',2':4,5]pyridazin-3,5-dione
26		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)-methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrazino[1',2':4,5]pyridazin-3,5-dione
27		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorophenyl)(3,4-difluorophenyl)-methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrazino[1',2':4,5]pyridazin-3,5-dione
28		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorophenyl)(2-fluorophenyl)-methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrazino[1',2':4,5]pyridazin-3,5-dione

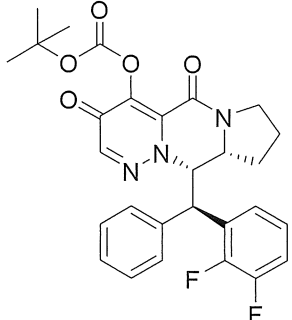
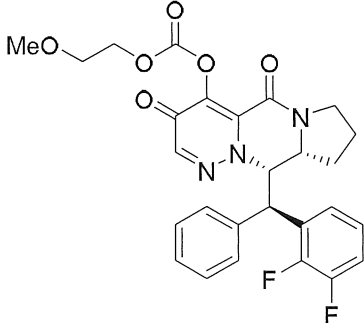
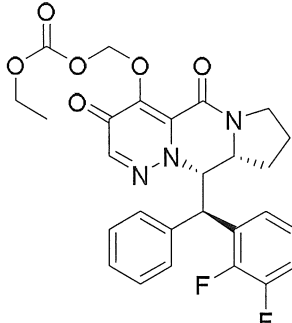
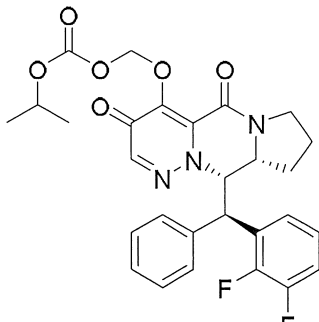
29		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorophenyl)(3-methoxyphenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione
30		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl methyl carbonate
31		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrate
32		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl isobutyrate

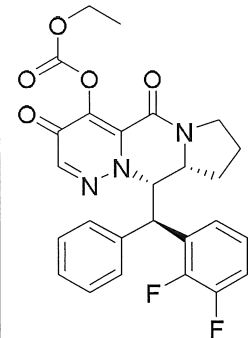
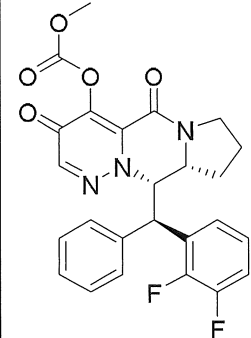
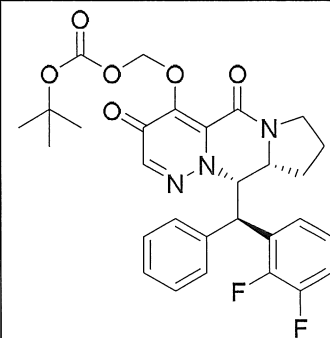
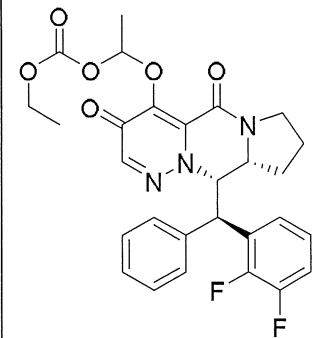
33		1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)etyl metyl cacbonat
34		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl cacbonat
35		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl đimetylcarbamat
36		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 4-metylpipera-zin-1-carboxylat

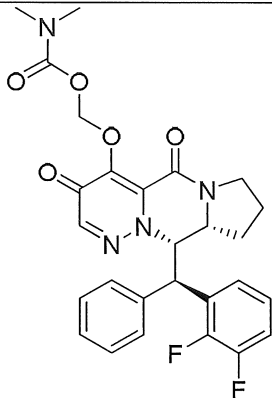
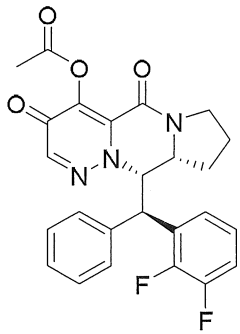
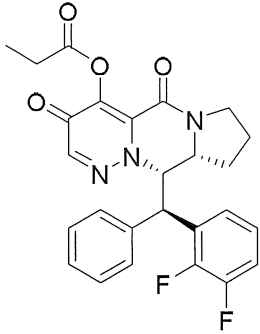
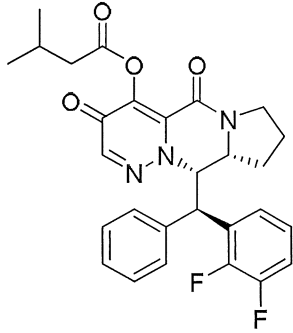
37		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl L-valinat
38		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-4-metoxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
39		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxy-3-metyl-butanoat
40		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-metoxy-2-metyl-propanoat

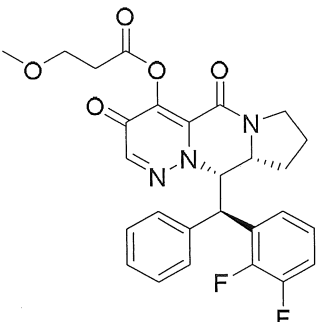
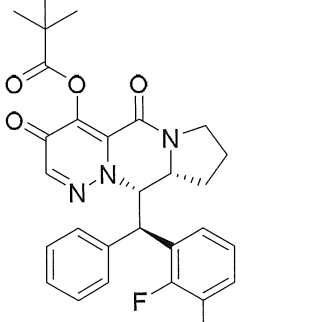
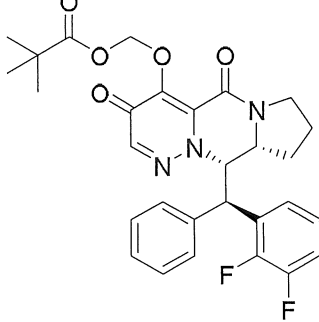
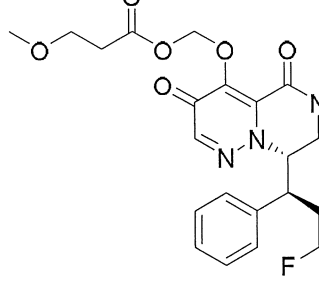
41		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl 2-methoxy-2-methylpropanoat
42		methyl 2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)-methoxy)carbonyl)oxy)-2-methylpropanoat
43		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-4-((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
44		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 4-methylpiperazin-1-carboxylat

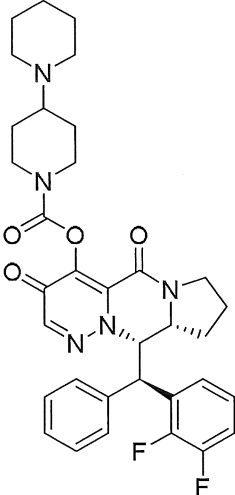
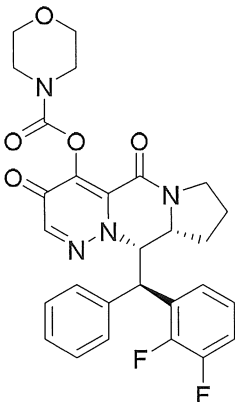
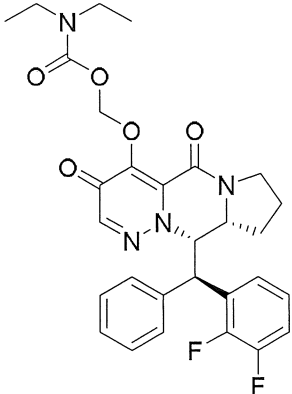
45		((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-diflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat
46		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (2-metoxyetyl) cacbonat
47		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl etyl(metyl)carbamat
48		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl piperidin-1-carboxylat

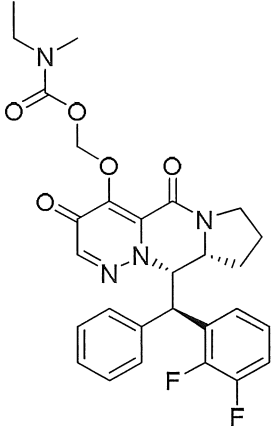
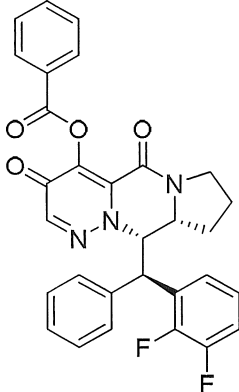
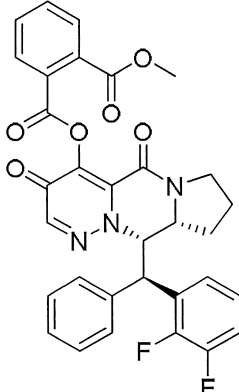
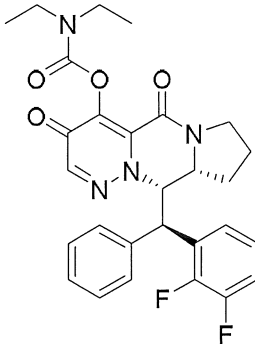
49		tert-butyl ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl) cacbonat
50		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl (2-methoxyethyl) cacbonat
51		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl ethyl cacbonat
52		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl isopropyl cacbonat

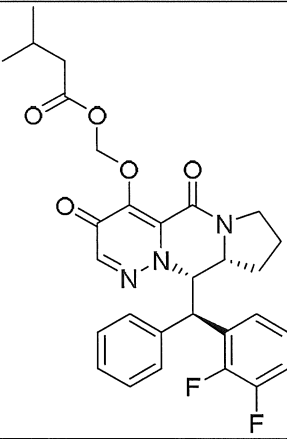
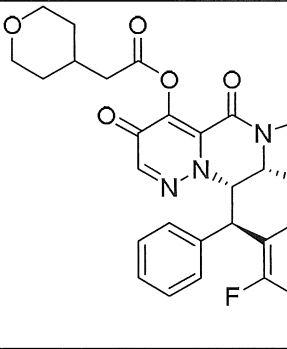
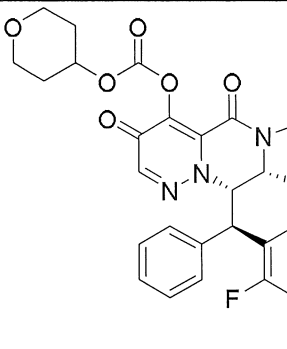
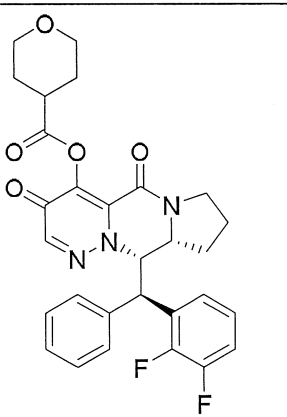
53		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl ethyl carbonate
54		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl methyl carbonate
55		tert-butyl (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl carbonate
56		1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)ethyl ethyl carbonate

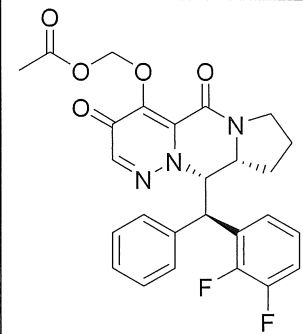
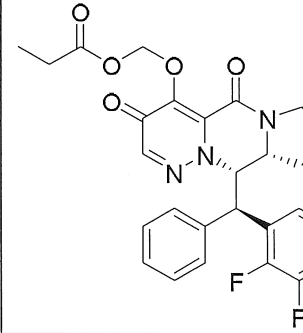
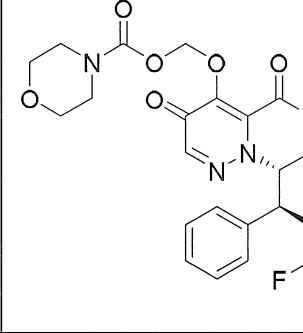
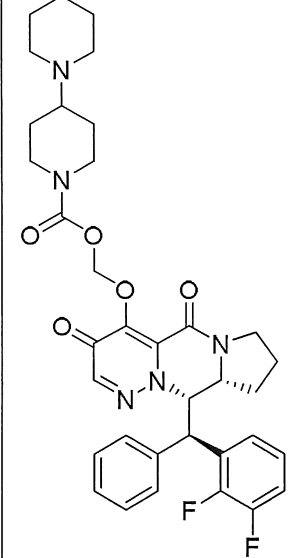
57		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl oxy)methyl dimethylcarbamate
58		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl acetate
59		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl propionate
60		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-methylbutanoate

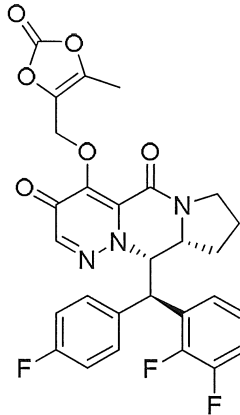
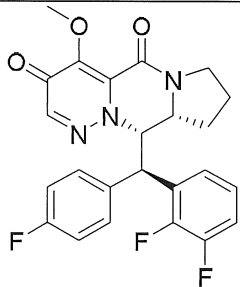
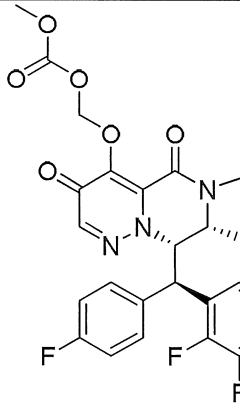
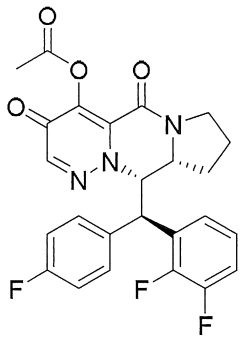
61		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxipropanoat
62		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl pivalat
63		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl pivalat
64		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl 3-metoxipropanoat

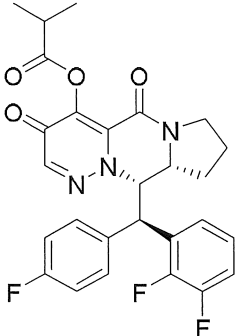
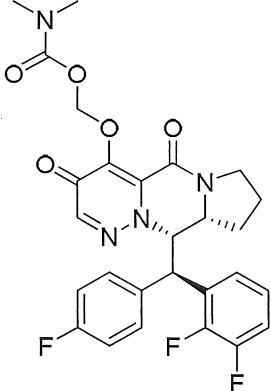
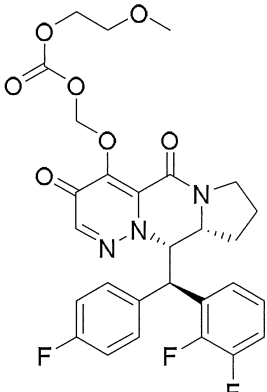
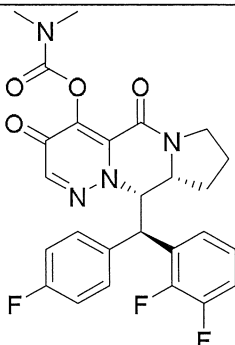
65		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl [1,4'-bipiperidin]-1'-carboxylat
66		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl morpholin-4-carboxylat
67		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl diethylcarbamate

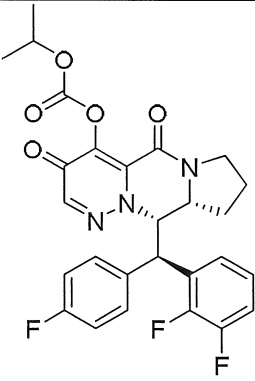
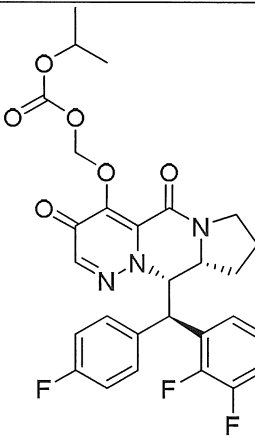
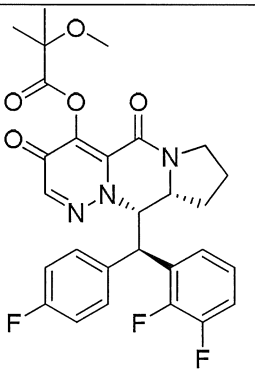
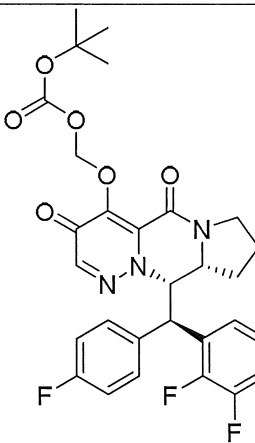
68		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl(methyl)carbamate
69		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl benzoate
70		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl methyl phthalate
71		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(phenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl diethylcarbamate

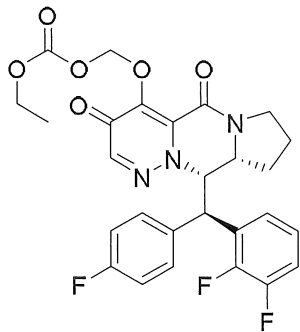
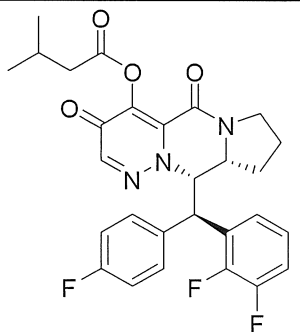
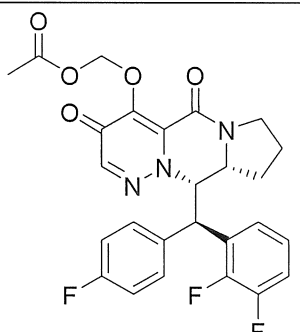
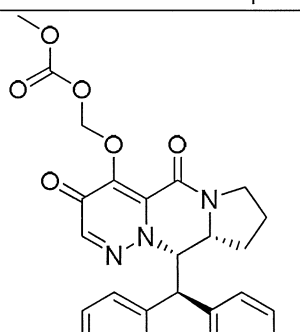
72		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl 3-metyl-butanoat
73		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetat
74		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl) cacbonat
75		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]-pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylat

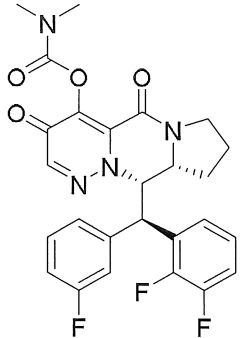
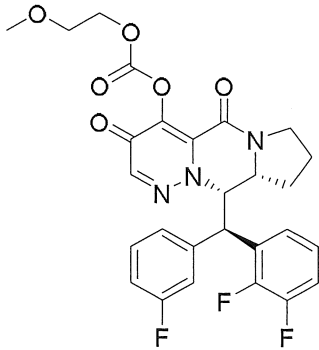
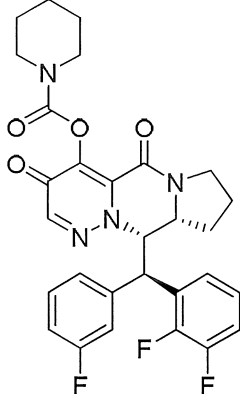
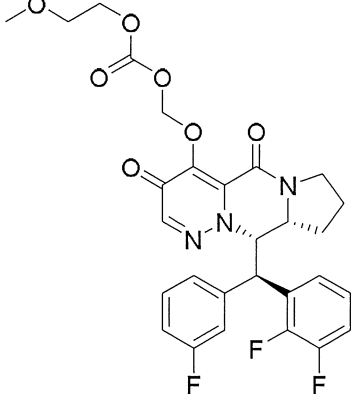
76		((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl axetat
77		((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl propionat
78		((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl morpholin-4-carboxylat
79		((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(phenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrol[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl [1,4'-bi-piperidin]-1'-carboxylat

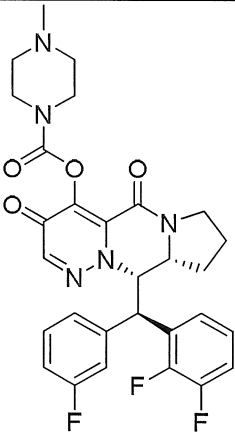
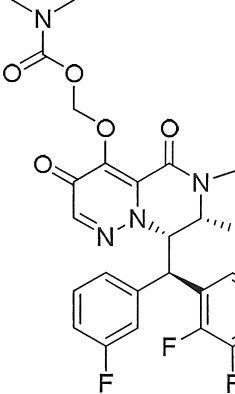
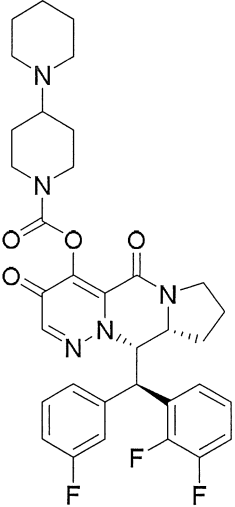
80		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
81		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-4-metoxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dion
82		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl metyl cacbonat
83		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl axetat

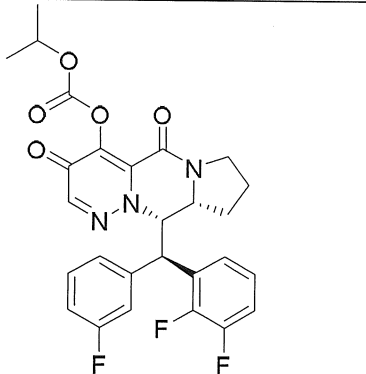
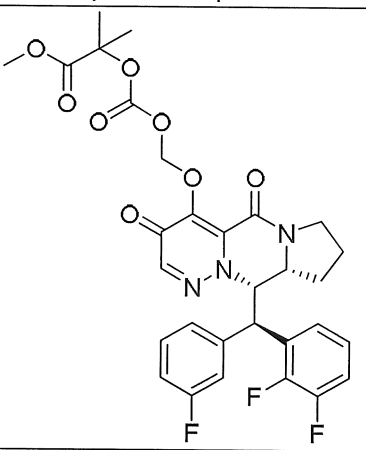
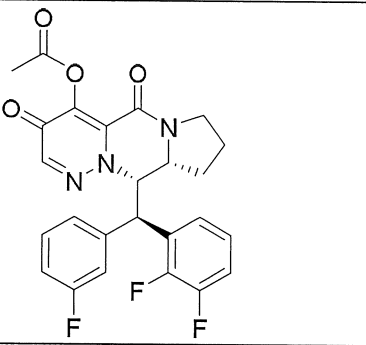
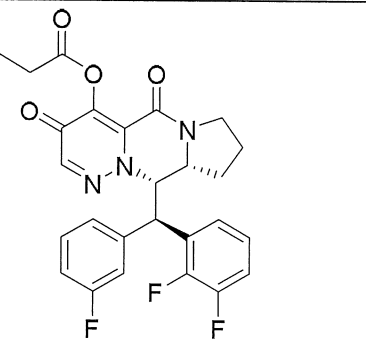
84		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutytrat
85		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl dimetylcarbamat
86		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (2-metoxyetyl) cacbonat
87		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl dimetylcarbamat

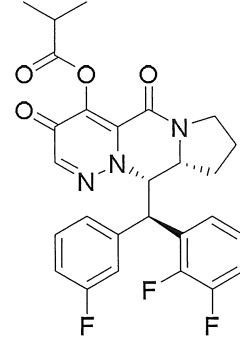
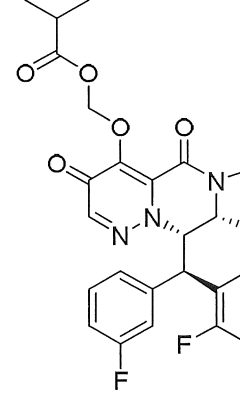
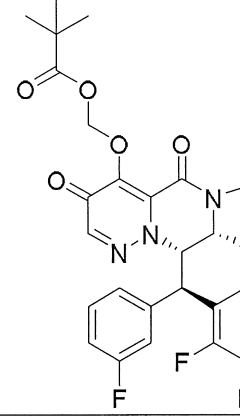
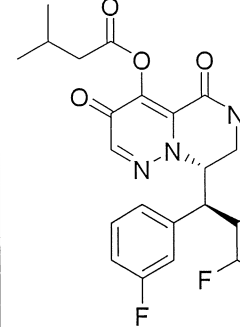
88		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrولو[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl cacbonat
89		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrولو[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl isopropyl cacbonat
90		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrولو[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 2-metoxy-2-metylpropanoat
91		tert-butyl (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(4-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrولو[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl) cacbonat

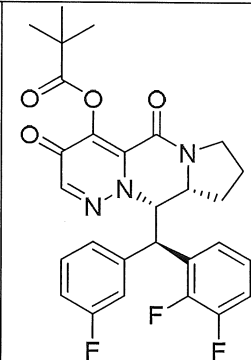
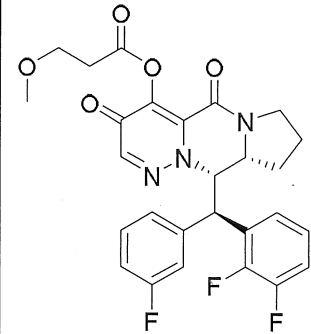
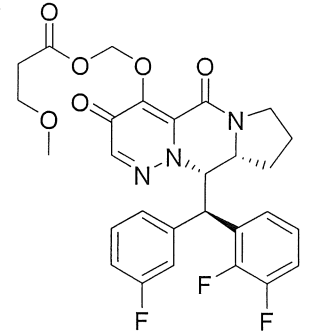
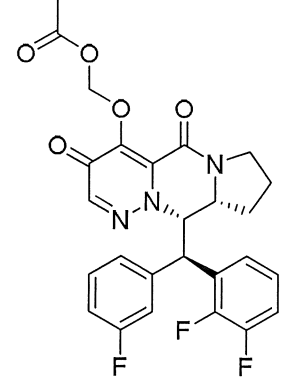
92		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl ethyl carbonat
93		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-methylbutanoat
94		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl axetat
95		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(3-fluorophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl methyl carbonat

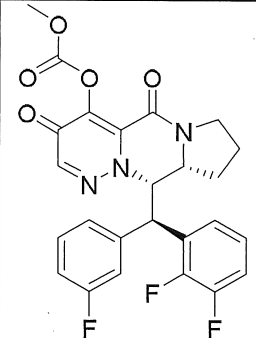
96		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl đimetylcarbamat
97		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl (2-metoxyetyl) cacbonat
98		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl piperidin-1- carboxylat
99		((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl (2-metoxyetyl) cacbonat

100		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 4-metyl-piperazin-1-carboxylat
101		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)metyl đimetylcarbamat
102		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrololo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl [1,4'-bi-piperidin]-1'-carboxylat

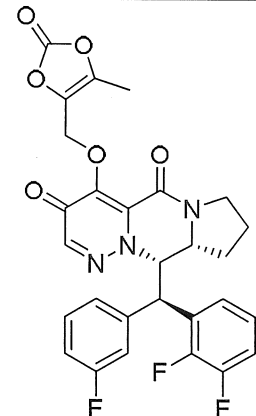
103		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isopropyl cacbonat
104		metyl 2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methoxy)carbonyl)oxy)-2-metylpropanoat
105		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl axetat
106		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl propionat

107		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl isobutyrat
108		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl isobutyrat
109		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl pivalat
110		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metylbutanoat

111		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl pivalat
112		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl 3-metoxopropanoat
113		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl 3-metoxopropanoat
114		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-diflophenyl)(3-flophenyl)-methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl)oxy)methyl axetat

115		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl)(3-flophenyl)-metyl)-3,5-đioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo-[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-4-yl metyl cacbonat
-----	---	--

và

116		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-điflophenyl) (3-flophenyl)metyl) 4-((5-metyl-2-oxo-1,3-đioxol-4-yl)metoxy)-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyrazino[1,2-b]pyridazin-3,5-đion
-----	--	---

hoặc muối được dụng của nó.

23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 22, hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

24. Tổ hợp chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều đồng tác nhân có dược tính.