



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048330

(51)^{2020.01} A61P 31/18; C07D 491/06; C07D
471/04; A61K 31/4375

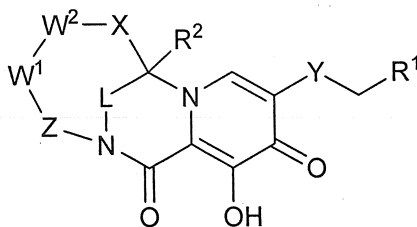
(13) B

-
- (21) 1-2021-06648 (22) 20/03/2020
(86) PCT/US2020/023819 20/03/2020 (87) WO2020/197991 01/10/2020
(30) 62/822,703 22/03/2019 US; 62/948,697 16/12/2019 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 27/12/2021 405A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) Hang CHU (US); Ana Z. GONZALEZ BUENROSTRO (US); Hongyan GUO (CN);
Xiaochun HAN (CN); Lan JIANG (US); Jiayao LI (US); Michael L. MITCHELL
(US); Hyung-Jung PYUN (US); Scott D. SCHROEDER (US); Gregg M.
SCHWARZWALDER (US); Nathan D. SHAPIRO (US); Devleena M.
SHIVAKUMAR (US); Qiaoyin WU (US); Hong YANG (CN); Jennifer R. ZHANG
(US).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)
-

(54) HỢP CHẤT CARBAMOYLPIRIDON BA VÒNG BẮC CẦU VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-06648

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) có công thức (I) dưới đây:



I

kể cả các chất đồng phân lập thể và muối được dùng của nó, trong đó R¹, R², L, W¹, W², X, Y, và Z được xác định như đã nêu trong bản mô tả này. Các phương pháp liên quan đến điều chế các hợp chất này, cũng như các dược phẩm chứa các hợp chất này, cũng được đề xuất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001] Các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp mà có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) được bộc lộ. Cụ thể, các hợp chất carbamoylpyridon ba vòng mới đã được bác cầu và các phương pháp điều chế và sử dụng chúng làm yếu tố điều trị bệnh hoặc dự phòng các tác nhân được bộc lộ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002] Hội chứng nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người và các bệnh có liên quan là vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng trên toàn thế giới. Virus gây suy giảm miễn dịch ở người mã hóa ba enzym mà là cần thiết cho sao chép virus: transcriptaza nghịch, proteaza, và integraza. Mặc dù các thuốc hướng đích transcriptaza nghịch và proteaza đang được sử dụng rộng rãi và đã thể hiện hiệu quả, đặc biệt nếu được sử dụng kết hợp, độc tính và sự phát triển của các chủng kháng có thể hạn chế tính hữu dụng của nó (Palella, *et al. N. Engl. J Med.* (1998) 338:853–860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995–1001). Do đó, cần đến các tác nhân mới mà ức chế sự sao chép của HIV.

[0003] Mục đích của việc điều trị kháng retrovirus là nhằm đạt được tác dụng chặn virus ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Hướng dẫn hiện tại về việc điều trị được xuất bản bởi Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ nêu thành quả chặn virus yêu cầu sử dụng điều trị kết hợp, tức là vài thuốc từ ít nhất là hai hoặc nhiều nhóm thuốc (*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services.* Có thể truy cập tại <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Đã truy cập ngày 12 tháng 2 năm 2019). Ngoài ra, các quyết định về việc điều trị các bệnh nhân nhiễm HIV là phức tạp khi bệnh nhân yêu cầu điều trị cả các tình trạng bệnh khác (Id. at F-8). Vì tiêu chuẩn chăm sóc yêu cầu sử dụng nhiều thuốc khác nhau để ngăn chặn HIV, cũng như để điều trị các tình trạng khác mà bệnh nhân có thể đang trải qua, tiềm ẩn tương tác thuốc là tiêu chí chọn lọc phác đồ dùng thuốc. Vì vậy, cần các phép điều trị kháng retrovirus có khả năng tương tác thuốc thấp hơn.

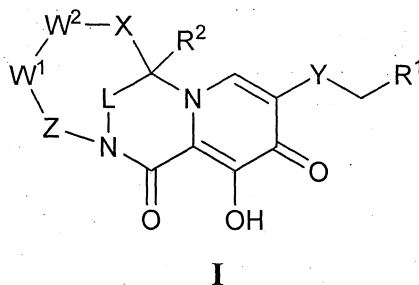
[0004] Ngoài ra, đã biết là virus HIV đột biến ở đối tượng bị nhiễm (Tang, *et al. Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25). Do xu hướng đột biến của virus HIV, cần có các thuốc kháng HIV có tác dụng đối với một loạt các biến thể HIV đã biết (Hurt, *et al. HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431).

[0005] Đối với một số bệnh nhân nhất định, ví dụ, các bệnh nhân khó hoặc hạn chế phơi nhiễm việc chăm sóc sức khỏe, việc tuân thủ việc điều trị hằng ngày hoặc các phác đồ dự phòng qua đường miệng có thể là thử thách. Các thuốc mà có các tính chất dược học được ưa chuộng (ví dụ, hiệu lực được nâng cao, được động học hoạt động trong thời gian dài, độ hòa tan thấp, độ thanh thải thấp, và/hoặc các đặc tính khác) có thể dùng thưa hơn và đem lại mức độ đáp ứng tốt hơn ở bệnh nhân. Các cải thiện này lại có thể tối ưu hóa mức độ phơi nhiễm thuốc và hạn chế sự xuất hiện của kháng thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

[0006] Mục đích của sáng chế này hướng đến các hợp chất có hoạt tính kháng virus và muối được dụng của nó. Theo một số phương án, các hợp chất có thể được dùng để điều trị nhiễm HIV, để ức chế hoạt tính của integrase của HIV và/hoặc để làm giảm mức độ sao chép HIV. Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có tác dụng đối với các HIV đột biến kháng thuốc đã biết. Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có xu hướng thấp hơn gây tương tác giữa các thuốc khi được dùng cùng với các thuốc khác. Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng với tần suất thưa hơn hằng ngày, ví dụ, hằng tuần, hằng tháng, hoặc khoảng cách dài hơn.

[0007] Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

R^1 là H hoặc C_{6-10} aryl, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl;

R^2 là H, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

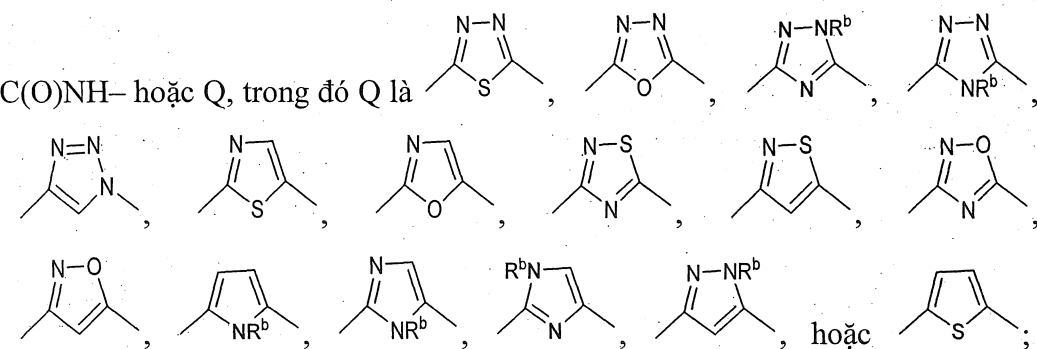
L là $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-N(R^a)-$;

W^1 là một liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-C-R^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$, hoặc $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$;

X là một liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Y là $-C(O)NH-$ hoặc Q , trong đó Q là



Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$, hoặc $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-O-C_{1-4}$ alkyl; hoặc tùy ý:

R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl; hoặc tùy ý:

R^{5a} và R^{5b} hoặc R^{5c} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc

R^{5a} và R^{5c} hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng

tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-6} alkyl; tùy ý:

R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl;

R^7 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{8a} và R^{8b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thể bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc tùy ý:

R^{8a} là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, hoặc halo; và

R^{8b} và một trong số R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^{8b} và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2

nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

R^{9a} và R^{9c} hoặc R^{9b} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

một trong số R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} và một trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến bốn R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$; hoặc tùy ý:

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng một đến bốn R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^a độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^b là H hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^c là $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; và

mỗi n bằng 0, 1, hoặc 2.

[0008] Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, và tá được dụng dụng.

[0009] Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kit hoặc vật phẩm chứa hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, và hướng dẫn sử dụng.

[0010] Theo phương án khác, phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, bằng cách dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, được đề xuất.

[0011] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, để điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm được đề xuất.

[0012] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong việc điều trị bệnh trong y học được đề xuất.

[0013] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong việc điều trị nhiễm HIV được đề xuất.

[0014] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức **I** hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc nhằm điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm được đề xuất.

[0015] Theo phương án khác, phương pháp sử dụng hợp chất có công thức **I** trong việc điều trị được đề xuất. Cụ thể, phương pháp điều trị tăng sinh virus HIV, điều trị bệnh AIDS, hoặc trì hoãn sự bắt đầu của AIDS hoặc các triệu chứng ARC ở động vật có vú (ví dụ, người), bao gồm

việc dùng cho động vật có vú hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó, và tá được dùng, được đề xuất.

[0016] Theo phương án khác, chế phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó, và tá được dùng, để dùng trong phương pháp điều trị tăng sinh virus HIV, điều trị bệnh AIDS, hoặc trì hoãn sự bắt đầu của AIDS hoặc các triệu chứng ARC ở động vật có vú (ví dụ, *người*) được đề xuất.

[0017] Theo phương án khác, kit hoặc vật phẩm chứa chế phẩm hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV; và nguyên liệu bao gói bao gồm nhãn mà biểu thị rằng chế phẩm này có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV, được đề xuất. Các chế phẩm làm ví dụ bao gồm hợp chất có công thức I như được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối được dùng của nó.

[0018] Theo phương án khác nữa, phương pháp ức chế sự sao chép của HIV được đề xuất. Phương pháp bao gồm việc cho virus phơi nhiễm lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong các điều kiện khi việc sao chép của HIV bị ức chế.

[0019] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức I để ức chế hoạt tính của enzyme HIV integrase được đề xuất.

[0020] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó để ức chế hoạt tính của enzyme HIV integrase được đề xuất.

[0021] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, để ức chế sự sao chép của HIV được đề xuất.

[0022] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó, làm công cụ nghiên cứu được đề xuất.

[0023] Các phương án, các mục đích, các dấu hiệu, và các ưu điểm khác có thể được nêu trong mô tả chi tiết sáng chế theo các phương án dưới đây, và một phần có thể là rõ ràng từ bản mô tả này, hoặc có thể nắm bắt được từ việc thực hiện các phương án được yêu cầu bảo hộ. Các mục đích và các ưu điểm có thể được nhận ra và đạt được theo các quy trình và các chế phẩm được nêu cụ thể trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ. Phần bản chất kỹ thuật của sáng chế nêu trên với hiểu biết rằng nó được xem là tóm tắt chung và vắn tắt về một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, đem lại lợi ích và thuận tiện cho người đọc, và không nhằm

giới hạn theo cách bất kỳ về phạm vi, hoặc giới hạn các phương án tương đương, theo pháp luật của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0024] Trong phần mô tả dưới đây, một số chi tiết cụ thể được thể hiện theo trình tự để giúp hiểu kỹ các phương án khác nhau được bộc lộ trong bản mô tả này. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện không cần các chi tiết đó. Phần mô tả chi tiết dưới đây về một số phương án được nêu với hiểu biết rằng bản mô tả này được xem là sự minh họa bằng ví dụ cho đối tượng yêu cầu bảo hộ, và không nhằm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo ở các phương án cụ thể được minh họa. Các đề mục được dùng trong toàn bộ bản mô tả này được nêu chỉ nhằm cho tiện và không nên xem là giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Các phương án được minh họa bằng các đề mục này có thể được kết hợp với các phương án đã được minh họa ở đề mục khác.

Định nghĩa

[0025] Trừ trường hợp quy định khác, trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm, thuật ngữ “chứa” và các biến thể của chúng, như, “gồm” và “bao gồm” cần được hiểu theo nghĩa mở kể cả giới hạn, mà là “bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở”.

[0026] Trong toàn bộ bản mô tả này, việc đề cập đến “một phương án” hoặc “phương án” có nghĩa là dấu hiệu, cấu trúc hoặc đặc tính cụ thể đã được bộc lộ liên quan đến một phương án được đưa vào ít nhất là một phương án được bộc lộ trong bản mô tả này. Do đó, sự xuất hiện của các thuật ngữ “theo một phương án,” hoặc “theo phương án” ở các nơi khác nhau trong toàn bộ bản mô tả này không nhất thiết đều chỉ cùng một phương án. Hơn thế nữa, các dấu hiệu, cấu trúc, hoặc tính chất cụ thể có thể được kết hợp theo cách thích hợp ở một hoặc nhiều phương án.

[0027] Thuật ngữ “amino” được dùng để chỉ gốc -NH_2 .

[0028] Các thuật ngữ “hydroxy” hoặc “hydroxyl” được dùng để chỉ gốc -OH .

[0029] Thuật ngữ “oxo” được dùng để chỉ phân tử thể =O .

[0030] Tiền tố như “ C_{u-v} ” hoặc $(\text{C}_u\text{-C}_v)$ cho thấy rằng nhóm theo sau có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, “ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ” cho thấy rằng nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

[0031] Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa nguyên tử cacbon và nguyên tử hydro, mà là no, có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon (C_{1-12} alkyl), theo các phương án nhất định một đến tám nguyên tử cacbon (C_{1-8} alkyl) hoặc một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6} alkyl), hoặc một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4} alkyl), và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, 1-metylpropyl (*sec*-butyl), 2-metylpropyl (*iso*-butyl), 1,1-đimetyletyl (*t*-butyl), *n*-pentyl, hexyl, 3-metylhexyl, 2-metylhexyl, và các nhóm tương tự.

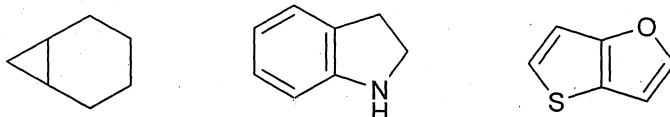
[0032] Thuật ngữ “alkylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon no mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của gốc alkan. Ví dụ, nhóm alkylen có thể có 1 đến 12 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử. Các gốc alkylen thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen ($-CH_2-$), 1,1 etyl ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etyl ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propyl ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propyl ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propyl ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), và các nhóm tương tự.

[0033] Thuật ngữ “aryl” hoặc “nhân thơm” được dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm có một nhân đơn nhất (ví dụ, một vòng) hoặc nhiều nhân (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) kể cả các hệ đã được ngưng tụ. Như được dùng trong bản mô tả này, aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon trên nhân (tức là C_{6-20} aryl), 6 đến 12 nguyên tử cacbon trên nhân (tức là C_{6-12} aryl), 6 đến 10 nguyên tử cacbon trên nhân (tức là C_{6-10} aryl), hoặc 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên nhân (tức là C_{5-10} aryl). Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, florenyl, và anthryl.

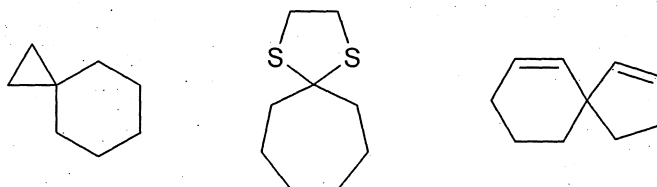
[0034] Các thuật ngữ “xyano” hoặc “carbonitril” được dùng để chỉ nhóm $-CN$.

[0035] Thuật ngữ “nhân vòng cacbon” được dùng để chỉ nhân hydrocacbon không no chứa nguyên tử cacbon và nguyên tử hydro, có từ ba đến mười lăm nguyên tử cacbon, theo các phương án nhất định có từ ba đến mười nguyên tử cacbon hoặc từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, và là no hoặc không no một phần và đã được gắn vào phần còn lại của phân tử nhờ liên kết đơn. Các nhân vòng cacbon bao gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, 1,3-xyclohexadien, 1,4-xyclohexadien, xycloheptan, xyclohepten, và xyclooctan.

[0036] Thuật ngữ “ngưng tụ” được dùng để chỉ vòng cacbon, dị vòng, thơm, hoặc nhân thơm khác loại cấu trúc được bộc lộ trong bản mô tả này mà được liên kết với cấu trúc vòng đã có ở các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này *qua* hai nguyên tử liền kề có chung ở cấu trúc nhân đã được ngưng tụ và cấu trúc nhân đã có này. Ví dụ, các hợp chất hai vòng được thể hiện dưới đây tích tụ xyclopropan đã được ngưng tụ (tức là nhân xyclopropan ngưng tụ với nhân xyclohexan), pyrrolidin đã được ngưng tụ (tức là nhân pyrrolidin ngưng tụ với nhân benzen), và thiophen đã được ngưng tụ (tức là nhân thien đã được ngưng tụ với nhân furan), lần lượt:



[0037] Các thuật ngữ “spiro” hoặc “vòng spiro” được dùng để chỉ nhân vòng cacbon hoặc cấu trúc nhân dị vòng được bộc lộ trong bản mô tả này mà được liên kết với cấu trúc vòng đã có ở các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này *thông qua* một nguyên tử mà có chung ở cấu trúc nhân spiro và cấu trúc nhân đã có này. Ví dụ, các hợp chất hai vòng dưới đây tích hợp spiro xyclopropan (tức là nhân xyclopropan mà là vòng spiro đối với nhân xyclohexan), spiro 1,3-đithiolan (tức là nhân 1,3-đithiolan mà là vòng spiro đối với nhân xycloheptan), và spiro xyclopenten (tức là nhân xyclopenten mà là vòng spiro đối với nhân xyclohexen), lần lượt:



[0038] Các thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được dùng để chỉ bromo, clo, flo hoặc iodo.

[0039] Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được định nghĩa trên đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được định nghĩa trên đây, ví dụ, triflometyl, điflometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-đifloetyl, 3-bromo-2-flopropyl, 1,2-đibromoetyl, và các nhóm tương tự.

[0040] Thuật ngữ “heteronhân thơm” được dùng để chỉ nhóm thơm có một nhân đơn nhất, nhiều nhân, hoặc nhiều nhân ngưng tụ, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên nhân (ví dụ, 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên nhân, 1 đến 2 nguyên tử khác loại trên nhân, hoặc 1 nguyên tử khác loại trên nhân) độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Như được dùng trong bản mô tả này, heteroaryl bao gồm 5 đến 20 nguyên tử trên nhân (nhân thơm khác loại có 5 đến 20 cạnh), 5 đến 12 nguyên tử trên nhân (nhân thơm khác loại có 5 đến 12 cạnh), 5 đến 10 nguyên

từ trên nhân (nhân thơm khác loại có 5 đến 10 cạnh) hoặc 5 đến 6 nguyên tử trên nhân (nhân thơm khác loại có 5 đến 6 cạnh). Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrimidinyl, purinyl, pyridyl, pyridazinyl, benzothiazolyl, và pyrazolyl.

[0041] Các thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “nhân dị vòng” được dùng để chỉ gốc hoặc nhân không thơm có từ ba đến mười lăm nguyên tử, trong đó từ một đến sáu nguyên tử là các nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và đã được gắn vào phần còn lại của phân tử nhờ liên kết đơn. Theo các phương án nhất định, “heterocyclyl” có từ ba đến mười nguyên tử, trong đó từ một đến bốn nguyên tử là các nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc từ ba đến bảy nguyên tử, trong đó từ một đến hai nguyên tử là các nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. nguyên tử nitơ, cacbon hoặc các nguyên tử lưu huỳnh ở heterocyclyl có thể tùy ý được oxy hóa; nguyên tử nitơ có thể tùy ý ở dạng bậc bốn. Thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “nhân dị vòng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ các nhân mà là no trừ khi có quy định cụ thể khác, ví dụ, theo một số phương án “heterocyclyl” hoặc “nhân dị vòng” để chỉ các nhân là no hoặc no một phần khi được nêu rõ. Các ví dụ về heterocyclyl này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxolanyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuranyl, trithianyl, tetrahydropyranlyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl.

[0042] Các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này còn nhằm bao gồm tất cả các hợp chất được dung có công thức **I** được gắn nhãn đồng vị nhờ có một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có khối lượng phân tử hoặc số khối lượng khác. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất đã được bộc lộ lần lượt bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I . Theo các phương án nhất định, các hợp chất đã được gắn nhãn đồng vị phóng xạ này là hữu dụng để giúp xác định hoặc đo hiệu quả của các hợp chất, bằng cách xác định đặc tính, ví dụ, vị trí hoặc cách thức tác động, hoặc ái lực liên kết đối với vị trí tác động quan trọng về mặt dược lý. Một số hợp chất đã được gắn nhãn đồng vị nhất định có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, có thể được dùng trong các nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc chất nền ở mô. Các đồng vị phóng xạ triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , là đặc biệt hữu ích nhằm mục đích này vì chúng dễ được kết hợp và sẵn có các phương tiện phát hiện.

[0043] Theo các phương án nhất định, việc thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể tạo ra ưu điểm về mặt điều trị bệnh tạo ra từ tính ổn định cao hơn trong chuyển hóa. Ví dụ, thời gian bán tồn *in vivo* có thể kéo dài hoặc các yêu cầu về liều lượng có thể giảm. Do đó, các đồng vị nặng hơn có thể được ưu tiên trong một số trường hợp.

[0044] Việc thế bằng các đồng vị phát xạ phát xạ positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , và ^{13}N , có thể hữu ích trong các nghiên cứu theo phương pháp chụp ảnh cắt lớp phát xạ (PET) để xác định mức độ chiếm hữu thụ thể chất nền. Các hợp chất có công thức I đã được gắn nhãn đồng vị có thể được điều chế theo các kỹ thuật 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 nêu dưới đây bằng cách sử dụng chất phản ứng đã được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

[0045] Các phương pháp, các chế phẩm, các kit và các vật phẩm theo sáng chế sử dụng hoặc bao gồm các hợp chất có công thức (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, hoặc XIb) hoặc muối được dùng của nó, trong đó từ 1 đến n nguyên tử hydro đã được gắn vào nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nguyên tử đơteri hoặc D, trong đó n là số nguyên tử hydro trong phân tử. Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, nguyên tử đơteri là đồng vị không có hoạt tính phóng xạ của nguyên tử hydro. Các hợp chất này làm tăng mức kháng chuyển hóa, và do đó là hữu ích đối với việc kéo dài thời gian bán tồn của các hợp chất hoặc muối được dùng của nó, khi được dùng cho động vật có vú. Ví dụ, xem tài liệu: Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này có thể được tổng hợp theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng đơteri.

[0046] Các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này còn nhằm bao gồm các sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của các hợp chất đã được bộc lộ. Các sản phẩm này có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách oxy hóa, khử, thủy phân, amit hóa, este hóa, và cách tương tự, hợp chất được dùng, chủ yếu là nhờ các quy trình enzym. Do đó, các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất tạo ra bởi quy trình bao gồm việc dùng hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này cho động vật có vú trong một thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của chúng. Các sản phẩm này thường được xác định bằng cách dùng hợp chất được gắn nhãn đồng vị phóng xạ theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này với lượng để phát hiện cho động vật, như chuột to, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người, trong khoảng thời gian

đủ để xảy ra chuyển hóa, và phân lập các sản phẩm thông thường của nó ra khỏi nước tiểu, máu hoặc mẫu sinh học khác.

[0047] Thuật ngữ “động vật có vú” bao gồm người và cả vật nuôi thuần hóa cũng như các động vật phòng thí nghiệm và các loại nuôi trong gia đình (ví dụ, mèo, chó, lợn, gia súc, cừu, dê, ngựa, thỏ), và động vật không nuôi thuần hóa như động vật hoang dã và các loại tương tự.

[0048] Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là hiện tượng hoặc tình huống được mô tả tiếp sau đó có thể xảy ra hoặc không thể xảy ra, và rằng phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó hiện tượng hoặc tình huống đã nêu xảy ra và các trường hợp trong đó không xảy ra. Ví dụ, “tùy ý heterocyclyl đã được thế” có nghĩa là gốc heterocyclyl có thể được thế hoặc không được thế và rằng phần mô tả này bao gồm cả các gốc heterocyclyl đã được thế và các gốc heterocyclyl không có nhóm thế.

[0049] “Tá dược được dụng” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tá dược bất kỳ, chất mang, tá dược, chất gây trượt, chất tạo ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, chất nhuộm/chất màu, tác nhân điều vị, chất hoạt động bề mặt, tác nhân thẩm ướt, tác nhân phân tán, tác nhân tạo huyền phù, chất làm ổn định, tác nhân đẳng trương, dung môi, chất nhũ hóa, hoặc hợp chất khác không có hoạt tính dược lý mà được điều chế kết hợp với hoạt chất có dược tính của dược phẩm và là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và thích hợp để sử dụng ở người hoặc vật nuôi ở nhà mà không có độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, và các tác dụng không thích hợp tương tự.

[0050] Các ví dụ về “muối được dụng” của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các muối thu được từ bazơ thích hợp, như kim loại kiềm (ví dụ, natri), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), amoni và NX_4^+ (trong đó X là $C_{1-4}alkyl$). Các muối được dụng của nguyên tử nitơ hoặc nhóm amin bao gồm, ví dụ, các muối của axit hữu cơ carboxylic như các axit axetic, trifloaxetic, adipic, ascorbic, aspartic, butyric, camphoric, xinamic, xitric, digluconic, glutamic, glycolic, glycerophosphoric, formic, hexanoic, benzoic, lactic, fumaric, tartaric, maleic, hydroxymaleic, malonic, malic, mandelic, isethionic, lactobionic, nicotinic, oxalic, pamoic, pectinic, phenylaxetic, 3-phenylpropionic, pivalic, propionic, pyruvic, salixylic, stearic, sulfanilic, tartaric, undecanoic, và succinic; các axit sulfonic hữu cơ, như axit metansulfonic, etansulfonic, camphorsulfonic, mesitylenesulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, naphthalensulfonic, và 2-naphthalensulfonic; và các axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric, nitric, và sulfamic. Các muối được dụng của hợp chất có nhóm hydroxy

bao gồm anion của hợp chất đó kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NX_4^+ (trong đó X độc lập được chọn từ H hoặc nhóm $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$).

[0051] Để sử dụng nhằm mục đích điều trị, các muối của các hoạt chất của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này sẽ thường là được dụng, tức là chúng sẽ là các muối thu được từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý. Tuy nhiên, các muối của các axit hoặc các bazơ không là được dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong quá trình điều chế hoặc tinh chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất khác theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này. Tất cả các muối này, dù thu được hay không thu được từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý, đều nằm trong phạm vi của các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

[0052] Các muối kim loại thường được điều chế bằng cách cho hydroxit kim loại phản ứng với hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này. Các ví dụ về muối kim loại mà được điều chế theo cách này là các muối chứa Li^+ , Na^+ , và K^+ . Muối kém hòa tan của kim loại có thể được kết tủa ra khỏi dung dịch chứa muối hòa tan nhiều hơn bằng cách bổ sung hợp chất kim loại thích hợp vào.

[0053] Ngoài ra, các muối có thể được tạo ra từ việc bổ sung axit như một số axit hữu cơ và vô cơ nhất định, ví dụ, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 hoặc các axit sulfonic hữu cơ, vào các tâm bazơ, thường là các amin. Cuối cùng, cần phải hiểu rằng các chế phẩm theo sáng chế bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này ở dạng không ion hóa của chúng, cũng như dạng ion lưỡng tính.

[0054] Thuật ngữ “được phẩm” được dùng để chỉ chế phẩm của hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này và môi trường thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối hoạt chất sinh học đến các động vật có vú, ví dụ, người. Môi trường như vậy bao gồm tất cả các tá được dụng.

[0055] Các thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng để chỉ lượng của hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, mà khi được dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị, là đủ để có tác dụng điều trị tình trạng bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc các rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này. Lượng như vậy là đủ để gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng về mặt y học của hệ mô, hoặc bệnh nhân mà nhà nghiên cứu hoặc bác sĩ lâm sàng tìm kiếm. Lượng hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này mà cấu thành lượng hữu hiệu để điều trị bệnh thay đổi tùy theo các yếu tố như hợp chất và hoạt tính sinh học của nó, chế phẩm được sử dụng để dùng, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài

tiết hợp chất, khoảng thời gian kéo dài điều trị, loại tình trạng bệnh hoặc rối loạn bệnh lý được điều trị và mức độ nặng của nó, các thuốc được dùng kết hợp, hoặc ngẫu nhiên trùng, với các hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, và lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân. Lượng hữu hiệu này để điều trị bệnh có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo hiểu biết riêng của họ, tình trạng kỹ thuật, và nội dung bộc lộ này.

[0056] Các thuật ngữ “việc điều trị” và “điều trị” như được dùng trong bản mô tả này được dự định có nghĩa là việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo các phương án hiện được bộc lộ trong bản mô tả này để làm thuyên giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng nhiễm HIV và/hoặc để làm giảm lượng virus ở bệnh nhân. Theo các phương án nhất định, các thuật ngữ “việc điều trị” và “điều trị” còn bao gồm việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo các phương án hiện được bộc lộ trong bản mô tả này sau khi cá thể này phơi nhiễm virus nhưng trước khi xuất hiện triệu chứng bệnh, và/hoặc trước khi phát hiện thấy virus này trong máu, để ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng bệnh này và/hoặc để ngăn ngừa virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu, và việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo các phương án hiện được bộc lộ trong bản mô tả này để ngăn ngừa sự lây truyền HIV trong giai đoạn chu sinh từ mẹ sang con, bằng cách dùng cho người mẹ trước khi sinh con và cho đứa trẻ ngay trong những ngày đầu tiên của cuộc đời. Các thuật ngữ “việc điều trị” và “điều trị” còn bao gồm việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo các phương án hiện được bộc lộ trong bản mô tả này trước khi cá thể phơi nhiễm virus (còn được gọi dự phòng trước phơi nhiễm hoặc PrEP), để ngăn ngừa chờ nhiễm HIV nếu cá thể đã phơi nhiễm virus này và/hoặc giữ không cho virus thiết lập tình trạng nhiễm thường xuyên và/hoặc để ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng của bệnh này và/hoặc ngăn ngừa virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu. Các thuật ngữ “việc điều trị” và “điều trị” còn bao gồm việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo các phương án hiện được bộc lộ trong bản mô tả này cả trước và sau khi cá thể phơi nhiễm virus.

[0057] Các thuật ngữ “tránh” và “ngăn ngừa” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là việc dùng hợp chất, chế phẩm, hoặc muối được dụng theo bản mô tả này trước hoặc sau khi người to tiếp xúc với virus nhưng trước khi xuất hiện triệu chứng bệnh, và/hoặc trước khi phát hiện thấy virus này trong máu. Các thuật ngữ này cũng có nghĩa là việc ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng của bệnh này và/hoặc để ngăn chặn virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu. Các thuật ngữ bao gồm cả việc dự phòng trước phơi nhiễm (PrEP), cũng như dự phòng sau khi phơi nhiễm (PEP) và việc dự phòng tấn công hoặc dự phòng “theo yêu cầu”. Các thuật ngữ này còn có nghĩa là việc ngăn ngừa sự lây truyền HIV trong giai đoạn chu sinh từ mẹ

sang con, bằng cách dùng cho người mẹ trước khi sinh con và cho đứa trẻ ngay trong những ngày đầu tiên của cuộc đời. Các thuật ngữ này còn chỉ việc ngăn ngừa truyền HIV thông qua truyền máu.

[0058] Thuật ngữ "tác nhân kháng virus" được dùng trong bản mô tả này để chỉ tác nhân (hợp chất hoặc tác nhân sinh học) mà là hữu hiệu để ức chế tạo ra và/hoặc sao chép virus ở người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân mà cản trở vật chủ hoặc các cơ chế của virus cần thiết để tạo ra và/hoặc sao chép virus ở người.

[0059] Thuật ngữ "chất ức chế sao chép HIV" được dùng trong bản mô tả này để chỉ tác nhân có khả năng làm giảm hoặc loại bỏ khả năng sao chép của HIV ở tế bào chủ, dù là *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*.

[0060] Các hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc các muối được dụng của chúng có thể có một hoặc nhiều tâm 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, như (R)- hoặc (S)- hoặc, như (D)- hoặc (L)- đối với các axit amin. Bản mô tả này dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, cũng như dạng triệt quang, dạng chia tỷ lệ, và dạng tinh khiết quang. Các chất đồng phân quay quang (+) và (-), (R)- và (S)-, hoặc (D)- và (L)- 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 phương pháp như sắc ký và kết tinh phân đoạn. Các kỹ thuật điều chế/phân tách của từng chất đồng phân đối ảnh bao gồm quy trình tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc việc phân giải của chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc chất dẫn xuất) bằng cách áp dụng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (HPLC). Khi các hợp chất theo sáng chế chứa liên kết đôi olefin hoặc các tâm đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định cụ thể khác, dự định rằng các hợp chất bao gồm cả hai chất đồng phân di hình E và Z. Tương tự, tất cả các dạng hỗn hợp cũng được dự kiến bao trùm.

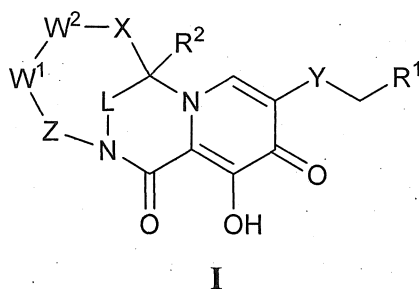
[0061] Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" được dùng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất tạo nên bởi cùng các nguyên tử được liên kết bởi các liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, mà không thể thay thế lẫn nhau. Bản mô tả này dự tính các chất đồng phân khác nhau lập thể và hỗn hợp của chúng và bao gồm "các chất đồng phân đối ảnh", mà nhằm để chỉ hai chất đồng phân lập thể mà các phân tử của chúng là ảnh không chồng chập qua gương của nhau. Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể ở dạng chất đồng phân lập thể của chúng.

[0062] Thuật ngữ “không no một phần” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm mạch vòng mà chứa ít nhất là một liên kết đôi nhưng là không thơm.

Các hợp chất

[0063] Sáng chế đề xuất các hợp chất mà thực hiện chức năng của các tác nhân kháng-HIV, các dược phẩm chứa các hợp chất này tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba, hoặc bốn) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, và các phương pháp sử dụng các hợp chất này và các chế phẩm. toàn bộ hợp chất các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm muối được dụng bất kỳ, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể của chúng.

[0064] Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) dưới đây được đề xuất:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

R^1 là H hoặc $C_{6-10}aryl$, trong đó $C_{6-10}aryl$ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, $-O-C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$;

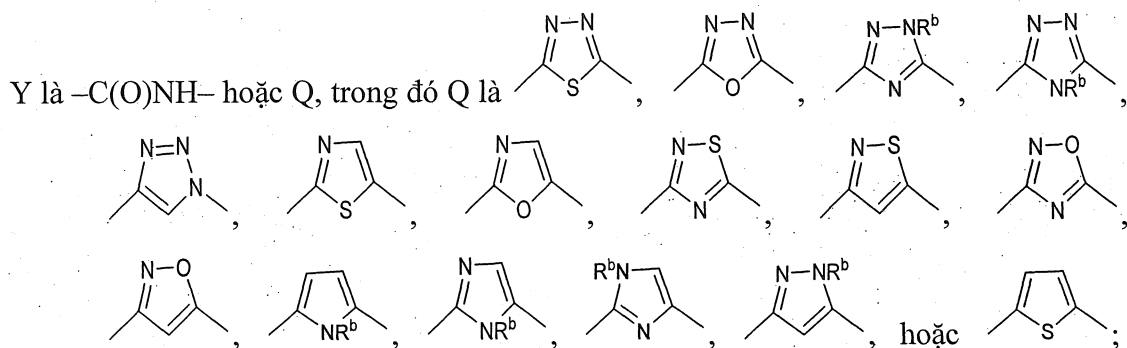
R^2 là H, $C_{1-6}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$;

L là $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-N(R^a)-$;

W^1 là một liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$, hoặc $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$;

X là một liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$;



Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$, hoặc $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc tùy ý:

R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$;

R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, halo, hydroxyl, xyano, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc tùy ý:

R^{5a} và R^{5b} hoặc R^{5c} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$; hoặc

R^{5a} và R^{5c} hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; tùy ý:

R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^7 là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{8a} và R^{8b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc tùy ý:

R^{8a} là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo; và

R^{8b} và một trong số R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

R^{8b} và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

R^{9a} và R^{9c} hoặc R^{9b} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

một trong số các R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} và một trong số các R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$; hoặc tùy ý:

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^a độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^b là H hoặc $C_{1-4}alkyl$;

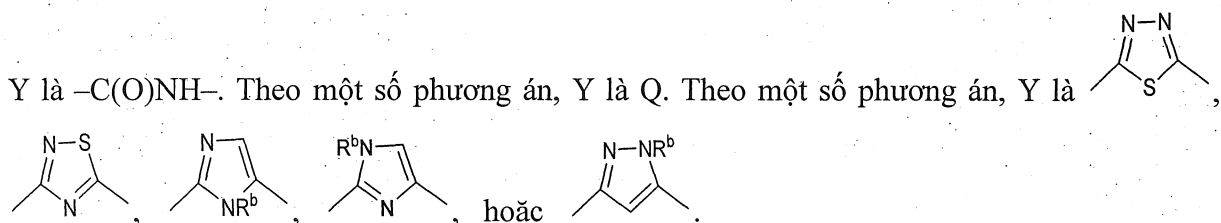
R^c là $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; và

mỗi n bằng 0, 1, hoặc 2.

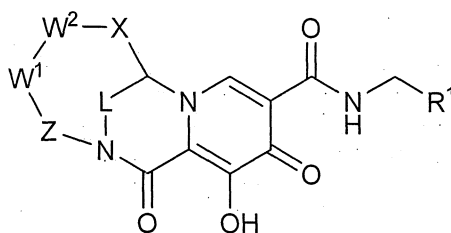
[0065] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, hoặc muối được dụng của chúng, R^2 là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^2 là H hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^2 là H. Theo một số phương án, R^2 là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^2 là metyl. Theo một số phương án, R^2 là H hoặc metyl. Theo một số phương án, R^2 là C_{1-4} haloalkyl.

[0066] Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, và $-CH_2F$, hoặc R^2 và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh đã được ngưng tụ. Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, và $-CH_2F$. Theo một số phương án, R^2 và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh đã được ngưng tụ.

[0067] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, hoặc muối được dụng của chúng,



[0068] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** là hợp chất có công thức (**II**):

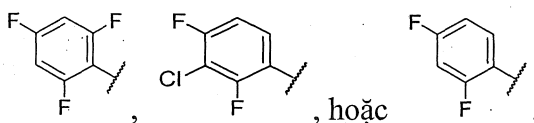


II

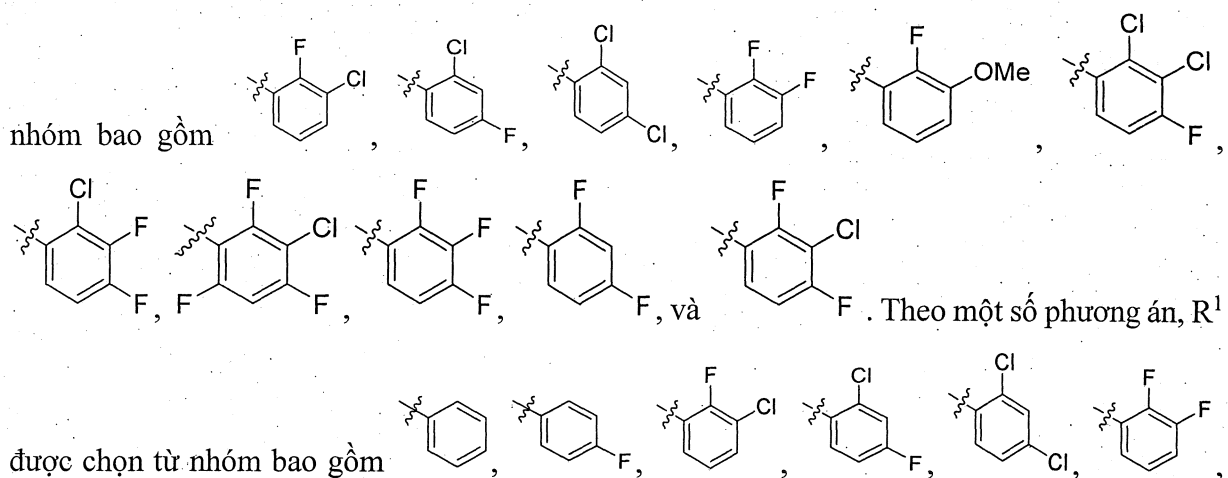
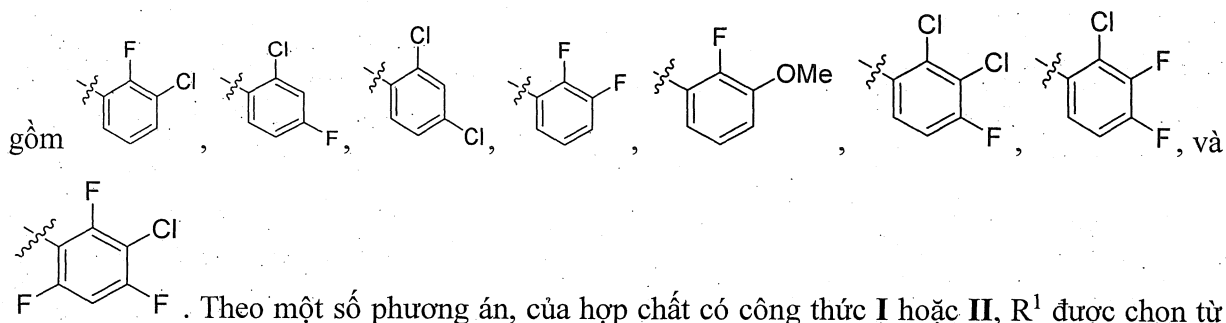
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , L, W^1 , W^2 , X, và Z là như được xác định trong công thức **I**.

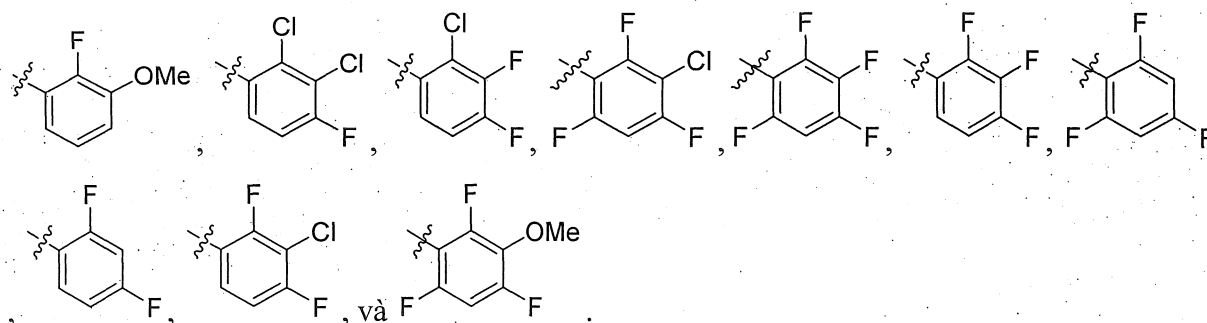
[0069] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I** hoặc **II**, hoặc muối được dụng của chúng, R^1 là H. Theo một số phương án, R^1 là C_{6-10} aryl. Theo một số phương án, R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} . Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} . Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai,

ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-O-C_{1-4}$ alkyl. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo hoặc $-O-C_{1-4}$ alkyl. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn halogen. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng hai hoặc ba halogen. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng hai hoặc ba halogen được chọn từ clo và flo. Theo một số phương án, R^1 là



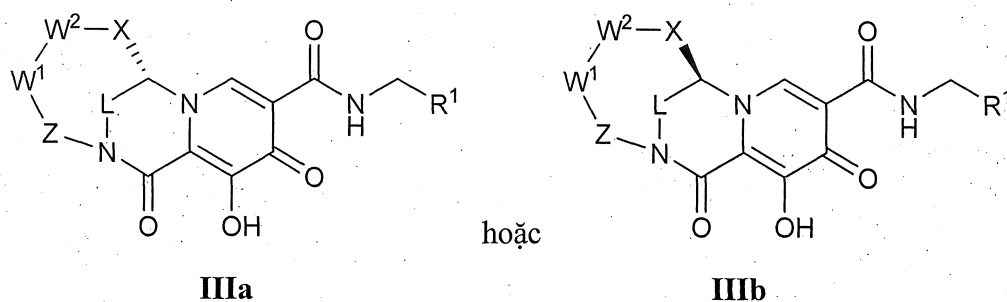
[0070] Theo một số phương án, của hợp chất này của **I** hoặc **II**, R^1 được chọn từ nhóm bao





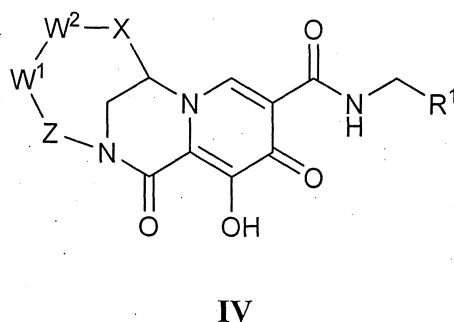
[0071] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I** hoặc **II**, hoặc muối được dùng của chúng, L là $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, trong đó R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, hoặc SO_2R^c . Theo một số phương án, L là $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, trong đó R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, L là $-\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, L là $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Theo một số phương án, L là $-\text{C}(\text{O})-$. Theo một số phương án, L là hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, L là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, L là $-\text{N}(\text{R}^a)-$.

[0072] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** hoặc **II** là hợp chất có công thức dưới đây:



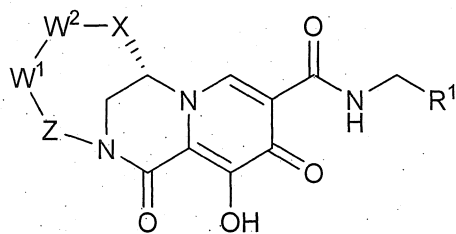
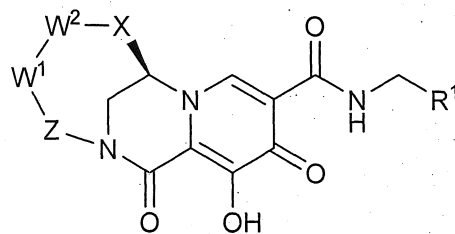
hoặc muối được dùng của nó, trong đó R^1 , L, W^1 , W^2 , X, và Z là như được xác định trong công thức **I**.

[0073] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** hoặc **II** là hợp chất có công thức (**IV**):



hoặc muối được dùng của nó, trong đó R^1 , W^1 , W^2 , X, và Z là như được xác định trong công thức **I**.

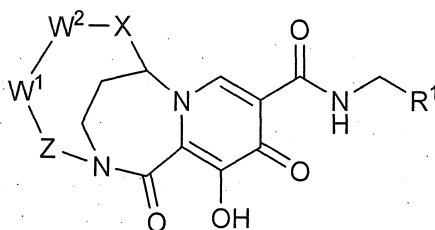
[0074] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, hoặc **IV** là hợp chất có công thức dưới đây:

**Va****Vb**

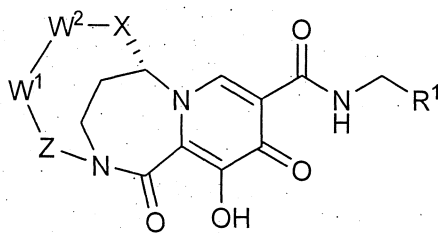
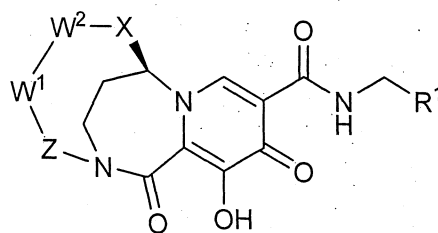
hoặc

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , W^1 , W^2 , X , và Z là như được xác định trong công thức **I**.

[0075] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** hoặc **II** là hợp chất có công thức (**VI**):

**VI**

[0076] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, hoặc **VI** là hợp chất có công thức dưới đây:

**VIIa****VIIb**

hoặc

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , W^1 , W^2 , X , và Z là như được xác định trong công thức **I**.

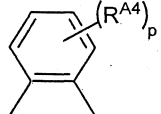
[0077] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, hoặc **VIIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W^1 là liên kết. Theo một số phương án, W^1 là $-CR^{4a}R^{4b}-$. Theo một số phương án, W^1 là $-CR^{4a}R^{4b}-$, trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập là H hoặc

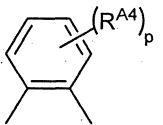
halo. Theo một số phương án, W^1 là $-\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, W^1 là $-\text{CF}_2-$. Theo một số phương án, W^1 là $-\text{CH}(\text{F})-$. Theo một số phương án, W^1 là một liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$ hoặc $-\text{CH}(\text{F})-$. Theo một số phương án, W^1 là một liên kết hoặc $-\text{CH}_2-$.

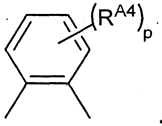
[0078] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, hoặc **VIIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W^1 là một liên kết hoặc $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$, trong đó mỗi nhóm R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, halo, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, W^1 là liên kết hoặc $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$, trong đó mỗi nhóm R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, halo, hoặc $-\text{CH}_3$. Theo một số phương án, W^1 là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, CF_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ hoặc $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$.

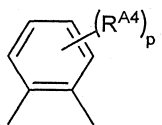
[0079] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, hoặc **VIIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$, hoặc $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$, trong đó R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{6a} , R^{6b} , và R^7 là như đã được xác định đối với công thức **I**. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, trong đó R^{5a} và R^{5b} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkylen- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, trong đó R^{5a} và R^{5b} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hoặc hydroxyl. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, trong đó R^{5a} và R^{5b} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CF}_2-$. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CH}(\text{F})-$. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, trong đó R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkylen- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, trong đó R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, trong đó R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, trong đó R^{5a} và R^{5c} độc lập là H hoặc halo và R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến ba $\text{R}^{\text{A}3}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}3}$ độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, trong đó R^{5a} và R^{5c} độc lập là H hoặc halo và R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no có 3 đến 5 cạnh đã được ngưng tụ. Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CHR}^{5b}-\text{CHR}^{5d}-$, trong đó R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no có 3, 4 hoặc 5 cạnh đã được ngưng tụ. Theo một số phương án, W^2 là . Theo một số phương án, W^2 là $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$.

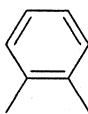
. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, trong đó R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, trong đó R^{6a} và R^{6b} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, W^2 là $-CH=CH-$. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, trong đó R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, trong đó R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, trong đó R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm có 5 đến 10 cạnh đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, trong đó R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi

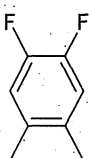
nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, W^2 là , trong đó

p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án, W^2 là , trong đó mỗi nhóm R^{A4}

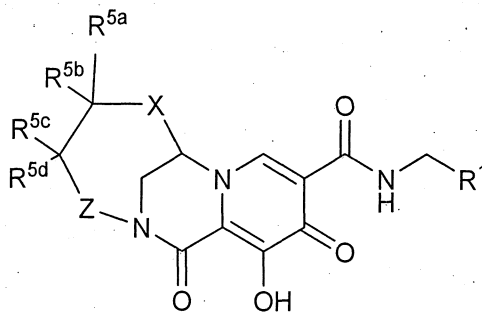
độc lập là halo. Theo một số phương án, W^2 là , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là

halo và p bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, W^2 là , trong đó mỗi nhóm

R^{A4} độc lập là halo và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, W^2 là . Theo một số

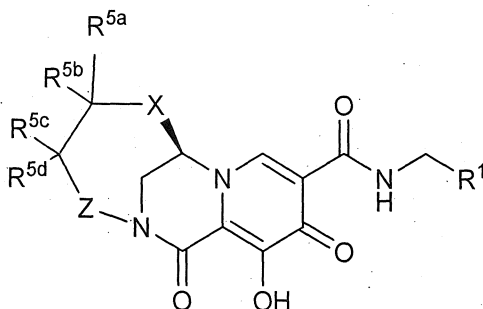
phương án, W^2 là . Theo một số phương án, W^2 là $-N(R^7)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(R^7)-$, trong đó R^7 là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c . Theo một số phương án, W^2 là $-N(R^7)-$, trong đó R^7 là H, $C_{1-4}alkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c . Theo một số phương án, W^2 là $-NH-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(CH_3)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(CH(CH_3)_2)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(C(O)R^c)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(C(O)CH_3)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(SO_2R^c)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-N(SO_2CH_3)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-O-$. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-CH_2-N(R^7)-$. Theo một số phương án, W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-O-$. Theo một số phương án, W^2 là hoặc $-CH_2-O-$. Theo một số phương án, W^2 là $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, , $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N(CH(CH_3)_2)-$, $-N(C(O)CH_3)-$, $-N(SO_2CH_3)-$, $-O-$, hoặc $-CH_2-O-$.

[0080] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, hoặc **Vb**, hợp chất này có công thức (**X**):



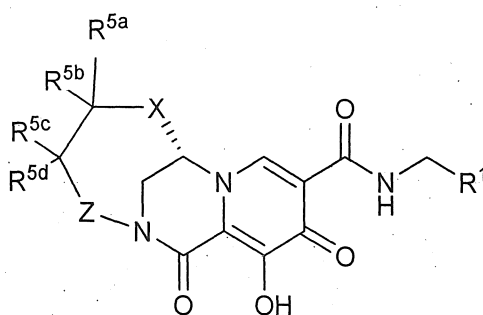
Công thức (**X**).

[0081] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, hoặc **Vb**, hợp chất này có công thức (**Xa**):



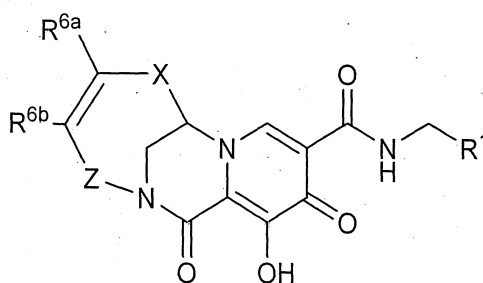
Công thức (Xa).

[0082] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, hoặc **Vb**, hợp chất này có công thức (**Xb**):



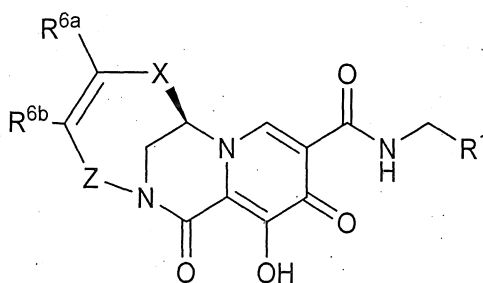
Công thức (Xb).

[0083] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, hoặc **Vb**, hợp chất này có công thức (**XI**):



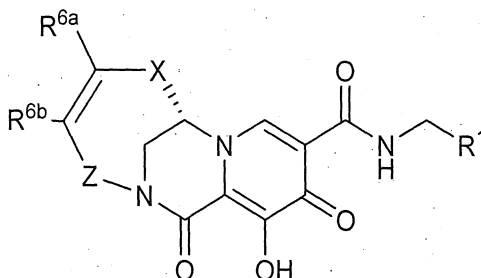
Công thức (XI).

[0084] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb** hoặc **X**, hợp chất này có công thức (**XIa**):



công thức (XIa).

[0085] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb** hoặc **X** có công thức (**XIb**):



Công thức (**XIb**)

[0086] Theo một số phương án, của các hợp chất có công thức **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó, X là liên kết hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, xyano, hoặc halo. Theo một số phương án, X là liên kết. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, xyano, hoặc halo. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, hoặc halo.

[0087] Theo một số phương án, for hợp chất có công thức **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó, Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$ hoặc $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$; trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$. Theo một số phương án, Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$. Theo một số phương án, R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CH}_2\text{F}$.

[0088] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

[0089] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **X**, **Xa**, hoặc **Xb**, hoặc muối được dụng của chúng, mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

[0090] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, X là liên kết. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và

R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, X là $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} là H, flo, hoặc hydroxyl và R^{8b} là H hoặc flo. Theo một số phương án, X là $-CH_2-$. Theo một số phương án, X là $-CF_2-$. Theo một số phương án, X là $-CH(F)-$. Theo một số phương án, X là $-CH(OH)-$. Theo một số phương án, X là $-CH(CH_3)-$. Theo một số phương án, X là $-CF(CH_3)-$. Theo một số phương án, X là $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH(F)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_3)$ hoặc $-CF(CH_3)-$. Theo một số phương án, X là $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3, 4, hoặc 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, X là $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 đến 5 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, X là $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro xyclopropan.

[0091] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dựng của chúng, X là liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 đến 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl.

[0092] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dựng của chúng, X là liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro dị vòng no có 3 đến 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, X là liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro dị vòng no có 3 đến 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

[0093] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dựng của chúng, X là liên kết

hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh, trong đó nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, X là liên kết hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh.

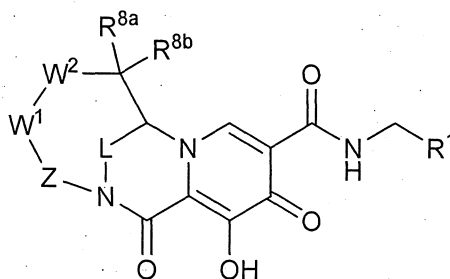
[0094] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, X là liên kết hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh, trong đó nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, X là liên kết hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo, hoặc trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh.

[0095] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OC}-\text{H}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh. Theo một số phương án, X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, hoặc $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0096] Theo một số phương án, X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{H})-$, hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh. Theo một số phương án, X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{H})-$, hoặc $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0097] Theo một số phương án về các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 đến 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh, trong đó nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro có 3 cạnh. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro dị vòng no có 3 đến 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân dị vòng spiro no có 3 đến 5 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro dị vòng no có 3 đến 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

[0098] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** hoặc **II** là hợp chất có công thức (**VIII**):

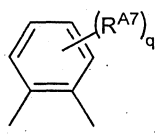


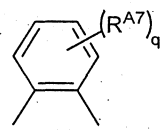
VIII

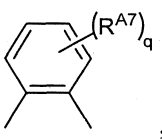
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , L, W^1 , W^2 , và Z là như được xác định trong công thức **I**.

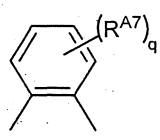
[0099] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$. Theo một số phương án, Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, trong đó R^{9a} và R^{9b} độc lập là H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo. Theo một số phương án, Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, trong đó R^{9a} và R^{9b} độc lập là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, Z là $-\text{CH}_2-$. Theo một số phương án, Z là $-\text{CH}-$

(CH₃)-. Theo một số phương án, Z là -CR^{9a}R^{9b}-CR^{9c}R^{9d}-. Theo một số phương án, Z là -CR^{9a}R^{9b}-CR^{9c}R^{9d}-, trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9d} độc lập là H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, Z là -CH₂-CH₂-. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-, trong đó R^{10a} và R^{10b}. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-, trong đó R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7}, trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-, trong đó R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7}, trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-, trong đó R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm có 5 đến 10 cạnh đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7}, trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-, trong đó R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7}, trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, Z là -CR^{10a}=CR^{10b}-, trong đó R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân 1,2-phenylen đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7},

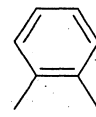
trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, Z là ,

, trong đó q bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án, Z là ,

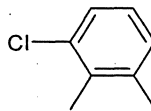
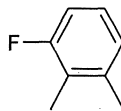
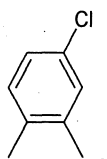
nhóm R^{A4} độc lập là halo. Theo một số phương án, Z là ,

độc lập là halo và q bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, Z là ,

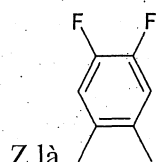
mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo và q bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, Z là



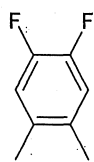
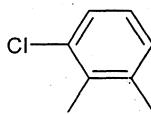
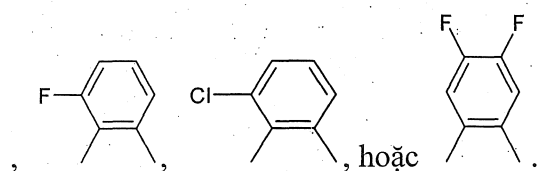
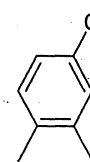
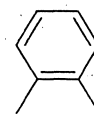
Theo một số phương án, Z là



Theo một số phương án,



Z là. Theo một số phương án, Z là $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$,



,

[0100] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, hoặc **VIII**, hoặc muối được dựng của chúng, L là $-CR^{3a}R^{3b}-$ và R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-O-C_{1-4}$ alkyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} là H. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{3a} là H và R^{3b} là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{3a} là H và R^{3b} là metyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no hoặc không no một phần có 3, 4 hoặc 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 hoặc 4 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro xyclopropan.

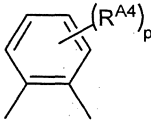
[0101] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, hoặc VIII**, hoặc muối được dụng của chúng, W^1 là $-CR^{4a}R^{4b}-$ và R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo. Theo một số phương án, R^{4a} và R^{4b} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, R^{4a} và R^{4b} là H. Theo một số phương án, R^{4a} và R^{4b} là halogen. Theo một số phương án, R^{4a} và R^{4b} là flo. Theo một số phương án, R^{4a} là H và R^{4b} là halo. Theo một số phương án, R^{4a} là H và R^{4b} là flo.

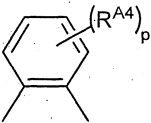
[0102] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, X, Xa, Xb, XI, XIa, hoặc XIIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$ và R^{5a} và R^{5b} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, halo, hydroxyl, xyano, $-O-C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, halo, hoặc hydroxyl. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} là H. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} là halogen. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} là flo. Theo một số phương án, R^{5a} là H và R^{5b} là halo. Theo một số phương án, R^{5a} là H và R^{5b} là flo. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no hoặc không no một phần có 3, 4 hoặc 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 hoặc 4 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thể bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro xyclopropan.

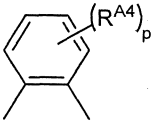
[0103] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, X, Xa, Xb, XI, XIa, hoặc XIIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ và R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, halo, hydroxyl, xyano, $-O-C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và

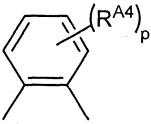
R^{5d} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hoặc hydroxyl. Theo một số phương án, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} là H. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5c} độc lập là H hoặc halo và R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5c} độc lập là H hoặc halo và R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no có 3, 4 hoặc 5 cạnh đã được ngưng tụ. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5c} là H và R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no đã được ngưng tụ có 3, 4 hoặc 5 cạnh. Theo một số phương án, R^{5a} và R^{5c} là H và R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân xyclopropan đã được ngưng tụ.

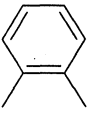
[0104] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W^2 là $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ và R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} độc lập là H hoặc halo. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} là H. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân 1,2-phenylen đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^{6a} và

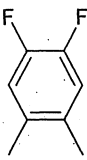
R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên , trong đó p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào

tạo nên , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b}

cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo và p bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên

tử mà chúng được gắn vào tạo nên , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được

gắn vào tạo nên . Theo một số phương án, R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng

được gắn vào tạo nên .

[0105] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W² là –N(R⁷)– và R⁷ là H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C(O)R^c, hoặc SO₂R^c. Theo một số phương án, R⁷ là H, C₁₋₄alkyl, C(O)R^c, hoặc SO₂R^c. Theo một số phương án, R⁷ là H. Theo một số phương án, R⁷ là C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, R⁷ là methyl hoặc 1-metyletyl. Theo một số phương án, R⁷ là C(O)R^c. Theo một số phương án, R⁷ là –C(O)–C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, R⁷ là –C(O)CH₃. Theo một số phương án, R⁷ là SO₂R^c. Theo một số phương án, R⁷ là –SO₂–C₁₋₄alkyl. Theo một số phương án, R⁷ là –SO₂CH₃.

[0106] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W² được chọn từ nhóm bao gồm –CR^{5a}R^{5b}–, –CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–, –CR^{6a}=CR^{6b}–, –N(R⁷)–, –O–, –S(O)_n–, –C(O)–, –CR^{5a}R^{5b}–C(O)–, và –CR^{5a}R^{5b}–O–; trong đó mỗi nhóm R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, và R^{5d} độc lập là H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, –O–C₁₋₄alkyl, hoặc C₁₋₄alkylen–O–C₁₋₄alkyl; hoặc R^{5a} và R^{5b}, R^{5c} và R^{5d}, R^{5a} và R^{5c}, hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3}, trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄haloalkyl; mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C₁₋₄haloalkyl, hoặc C₁₋₄alkyl; hoặc R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh hoặc (ii) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh khác loại chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4}, trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl; R⁷ là H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C(O)R^c, hoặc SO₂R^c; R^c là C₁₋₄alkyl; và n bằng 0, 1, hoặc 2.

[0107] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, W² được chọn từ nhóm bao gồm –CR^{5a}R^{5b}–, –CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–, –CR^{6a}=CR^{6b}–, –N(R⁷)–, –O–, –S(O)_n–, –C(O)–, –CR^{5a}R^{5b}–C(O)–, và –CR^{5a}R^{5b}–O–; trong đó mỗi nhóm R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, và R^{5d} độc lập là

H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, -O-C₁₋₄alkyl, hoặc C₁₋₄alkylen-O-C₁₋₄alkyl; hoặc R^{5a} và R^{5b}, R^{5c} và R^{5d}, R^{5a} và R^{5c}, hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon có 3 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3}, trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄haloalkyl; mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C₁₋₄haloalkyl, hoặc C₁₋₄alkyl; hoặc R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4}, trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl; R⁷ là H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C(O)R^c, hoặc SO₂R^c; R^c là C₁₋₄alkyl; và n bằng 0, 1, hoặc 2.

[0108] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dung của chúng, W² được chọn từ nhóm bao gồm -CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-, -CR^{6a}=CR^{6b}-, -N(R⁷)-, -O-, -S(O)_n-, -C(O)-, -CR^{5a}R^{5b}-C(O)-, và -CR^{5a}R^{5b}-O-; trong đó mỗi nhóm R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, và R^{5d} độc lập là H, C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc -O-C₁₋₄alkyl; hoặc R^{5a} và R^{5b}, R^{5c} và R^{5d}, R^{5a} và R^{5c}, hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon có 3 cạnh; mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc C₁₋₄alkyl; hoặc R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^{A4}, trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl; R⁷ là H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, C(O)R^c, hoặc SO₂R^c; R^c là C₁₋₄alkyl; và n bằng 0 hoặc 1.

[0109] Theo một số phương án, W² được chọn từ nhóm bao gồm -CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}-R^{5d}-, -CR^{6a}=CR^{6b}-, -N(R⁷)-, -O-, -S(O)_n-, -C(O)-, -CR^{5a}R^{5b}-C(O)-, và -CR^{5a}R^{5b}-O-; trong đó mỗi nhóm R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, và R^{5d} độc lập là H, -CH₃, halo, hydroxyl, hoặc -OCH₃; hoặc R^{5a} và R^{5b}, R^{5c} và R^{5d}, R^{5a} và R^{5c}, hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon có 3 cạnh; mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc CH₃; hoặc R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^{A4}, trong đó mỗi nhóm R^{A4}

độc lập là halo hoặc CH_3 ; R^7 là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^c$; R^c là $-\text{CH}_3$; và n bằng 0 hoặc 1.

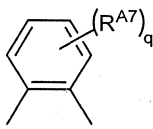
[0110] Theo một số phương án, W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}-$, $\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})-$, và $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$; trong đó mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $-\text{CH}_3$, halo, hydroxyl, hoặc $-\text{OCH}_3$; mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc $-\text{CH}_3$; R^7 là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^c$; R^c là $-\text{CH}_3$; và n bằng 0 hoặc 1.

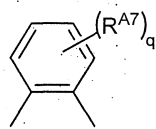
[0111] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, X là $-\text{CR}^{8a}-$ $\text{R}^{8b}-$ và R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, xyano, hoặc halo. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, hoặc halo. Theo một số phương án, R^{8a} là H, flo, hoặc hydroxyl và R^{8b} là H hoặc flo. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} là H. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} là flo. Theo một số phương án, R^{8a} là H và R^{8b} là halo. Theo một số phương án, R^{8a} là H và R^{8b} là flo. Theo một số phương án, R^{8a} là H và R^{8b} là hydroxyl. Theo một số phương án, R^{8a} là H và R^{8b} là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{8a} là H và R^{8b} là metyl. Theo một số phương án, R^{8a} là halo và R^{8b} là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{8a} là flo và R^{8b} là metyl. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3, 4, hoặc 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3, 4, hoặc 5 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$. Theo một số phương án, R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro cyclopropan.

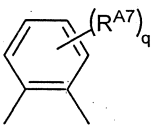
[0112] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, Z là $-\text{CR}^{9a}-$ $\text{R}^{9b}-$ và R^{9a} và R^{9b} độc lập là H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo. Theo một số phương án, R^{9a} và R^{9b} độc lập là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{9a} và R^{9b} là H. Theo một số phương án, R^{9a} và R^{9b} là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{9a} là H và R^{9b} là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{9a} là H và R^{9b} là metyl.

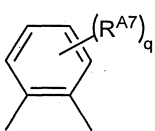
[0113] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, Z là $-\text{CR}^{9a}-\text{R}^{9b}-\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ và R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo. Theo một số phương án, R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} là H.

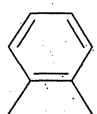
[0114] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, Z là $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$ và R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh hoặc nhân thơm khác loại chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân thơm hoặc nhân thơm khác loại tùy ý được thế bằng một đến bốn $\text{R}^{\text{A}7}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}7}$ độc lập là halo hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến bốn $\text{R}^{\text{A}7}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}7}$ độc lập là halo hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân 1,2-phenylen đã được ngưng tụ, tùy ý được thế bằng một đến bốn $\text{R}^{\text{A}7}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}7}$ độc lập là halo hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng

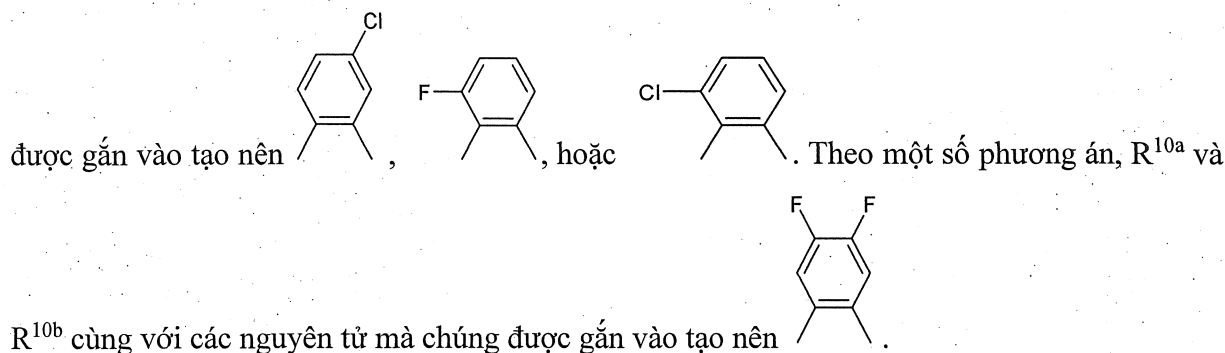
với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên , trong đó q bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên

, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}4}$ độc lập là halo. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng

với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên , trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}4}$ độc lập là halo và q bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử

mà chúng được gắn vào tạo nên , trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}4}$ độc lập là halo và q bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn

vào tạo nên . Theo một số phương án, R^{10a} và R^{10b} cùng với các nguyên tử mà chúng



[0115] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, Z là -CR^{9a}R^{9b}-, -CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-, hoặc -CR^{10a}=CR^{10b}-; trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9d} độc lập là H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₄haloalkyl, hoặc halo; hoặc R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6}, trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄haloalkyl; R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, C₁₋₄haloalkyl, hoặc C₁₋₆alkyl; hoặc R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên (i) không no một phần nhân đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, (ii) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc (iii) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh khác loại chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân không no một phần nhân đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh khác loại tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7}, trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C₁₋₄alkyl.

[0116] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, hoặc **VIII**, hoặc muối được dụng của chúng, Z là -CR^{9a}R^{9b}-, -CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-, hoặc -CR^{10a}=CR^{10b}-; trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, và R^{9d} độc lập là H, CH₃, CH₂CH₃, CHF₂, hoặc halo; hoặc R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh; R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, hoặc CH₃; hoặc R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến hai R^{A7}, trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc CH₃.

[0117] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, hoặc **VIII**, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$;

X là một liên kết hoặc $CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo, hoặc R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh;

W^1 là một liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$; trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, hoặc halo;

W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, và $-CR^{5a}R^{5b}-O-$; trong đó mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc $C_{1-4}alkyl$; R^7 là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ; R^c là $C_{1-4}alkyl$; và n bằng 0 hoặc 1; và

Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$, hoặc $-CR^{10a}=CR^{10b}-$; trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo; hoặc R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh; và R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$.

[0118] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, hoặc **VIII**, hoặc muối dược dụng của chúng,

R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$;

X là một liên kết hoặc $CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo;

W^1 là một liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$; trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, hoặc halo;

W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$; trong đó mỗi nhóm R^{5a} và R^{5b} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; và

Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$; trong đó R^{9a} và R^{9b} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo.

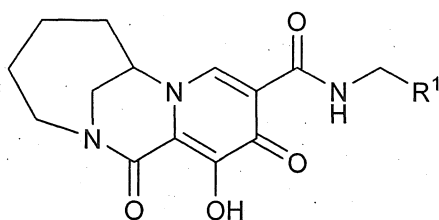
[0119] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối dược dụng của chúng, R^a độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c .

[0120] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối dược dụng của chúng, R^b là H. Theo một số phương án, R^b là $C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^b là metyl.

[0121] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, R^c là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^c là metyl. Theo một số phương án, R^c là $-O-C_{1-4}$ alkyl.

[0122] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, hoặc **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, n bằng 0. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2.

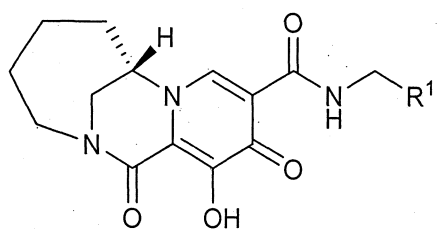
[0123] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, hoặc **VIII**, là hợp chất có công thức (**IX**):



IX

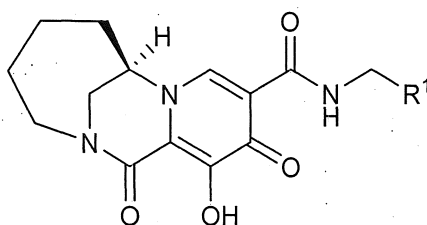
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H hoặc C_{6-10} aryl, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl.

[0124] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, hoặc **IX** là hợp chất có công thức (**IXa**):



IXa

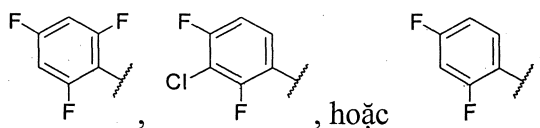
[0125] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, hoặc **IX** là hợp chất có công thức (**IXb**):



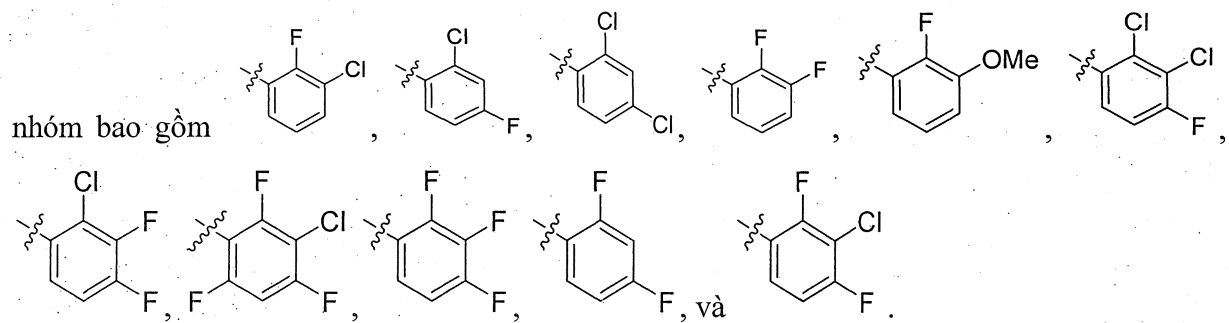
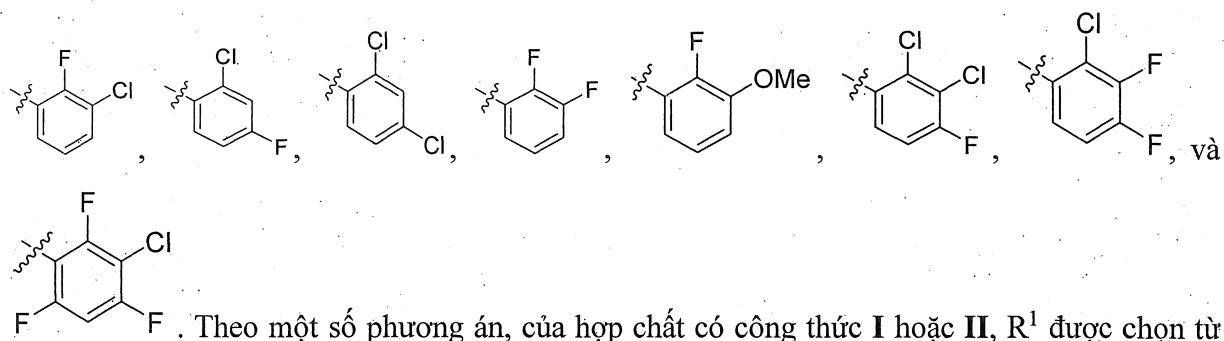
IXb

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H hoặc $C_{6-10}aryl$, trong đó $C_{6-10}aryl$ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyno, $-O-C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$.

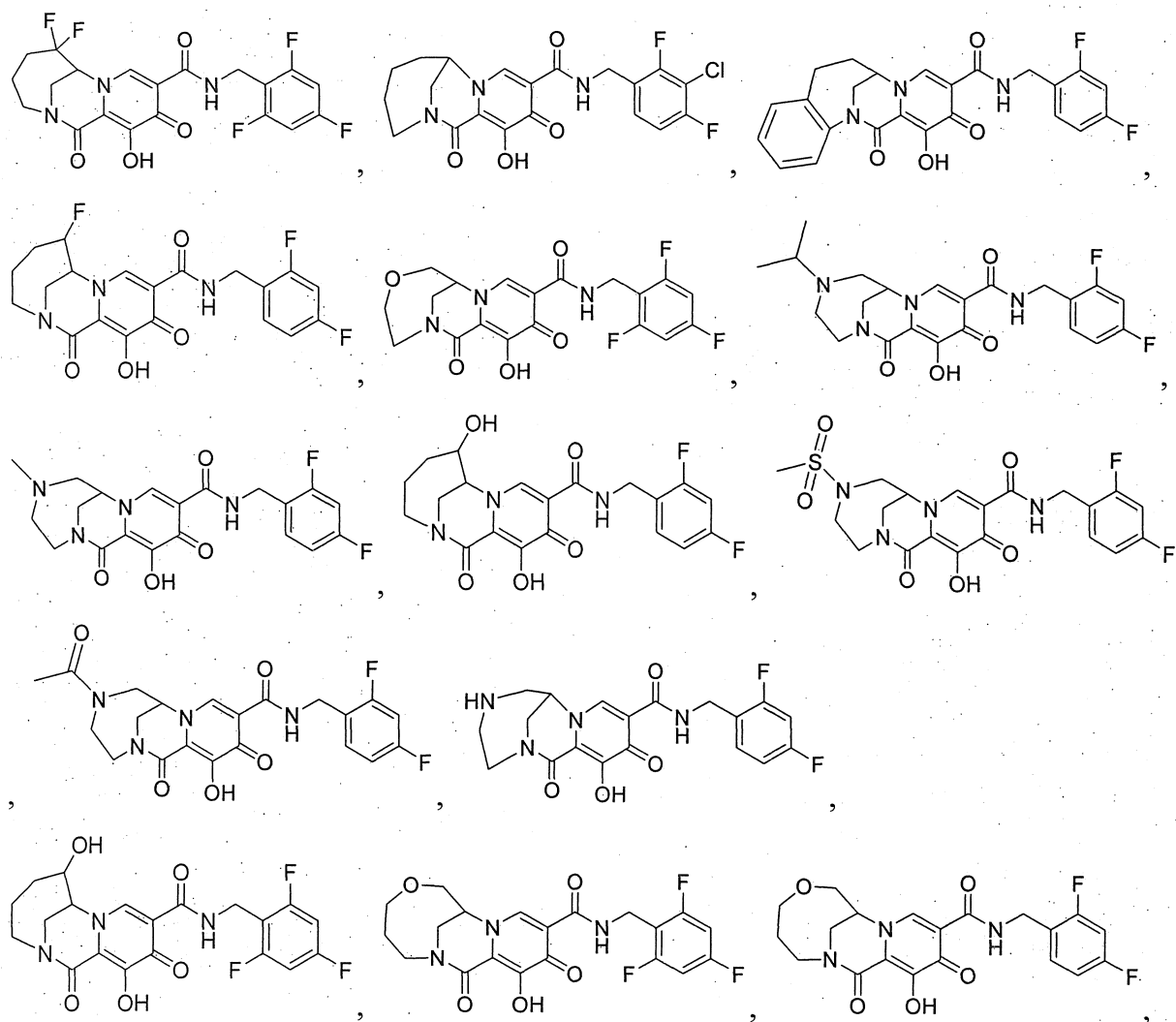
[0126] Theo một số phương án của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, hoặc **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó, R^1 là H. Theo một số phương án, R^1 là $C_{6-10}aryl$. Theo một số phương án, R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyno, $-O-C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} . Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} . Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn halogen. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, hoặc ba halogen. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng hai hoặc ba halogen. Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng hai hoặc ba halogen được chọn từ clo và flo. Theo một số phương án, R^1 là

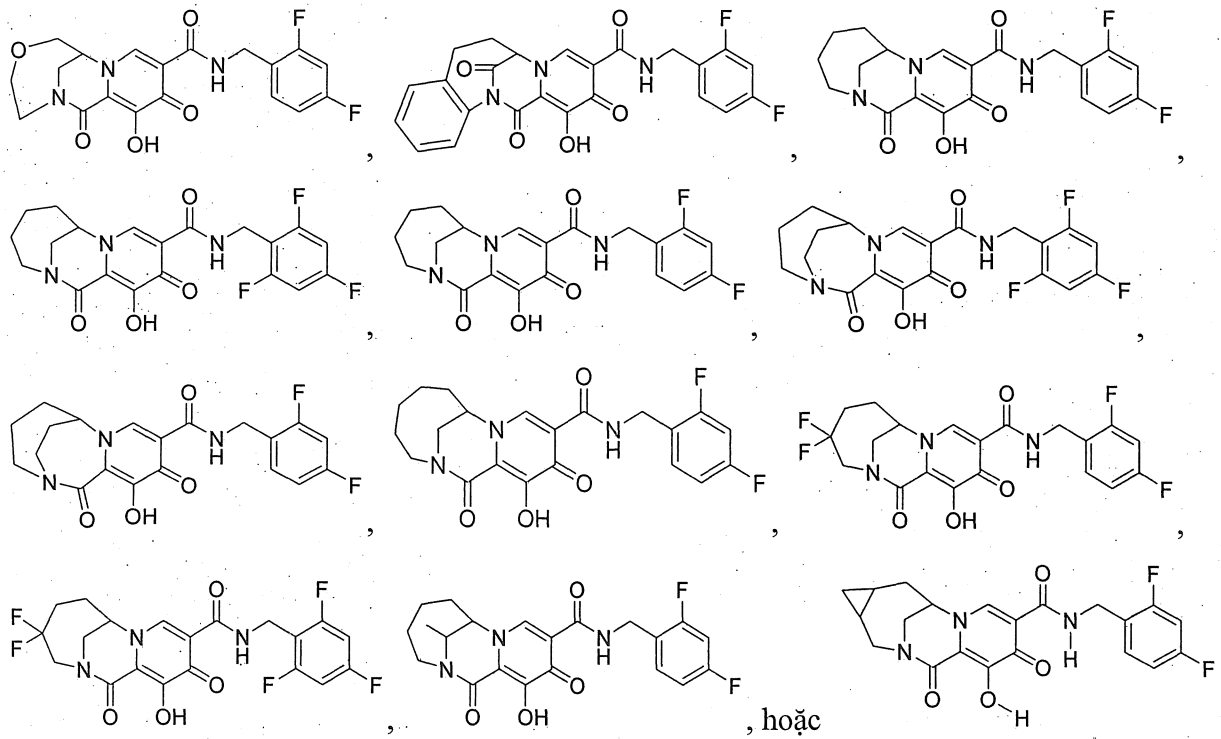


[0127] Theo một số phương án, của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

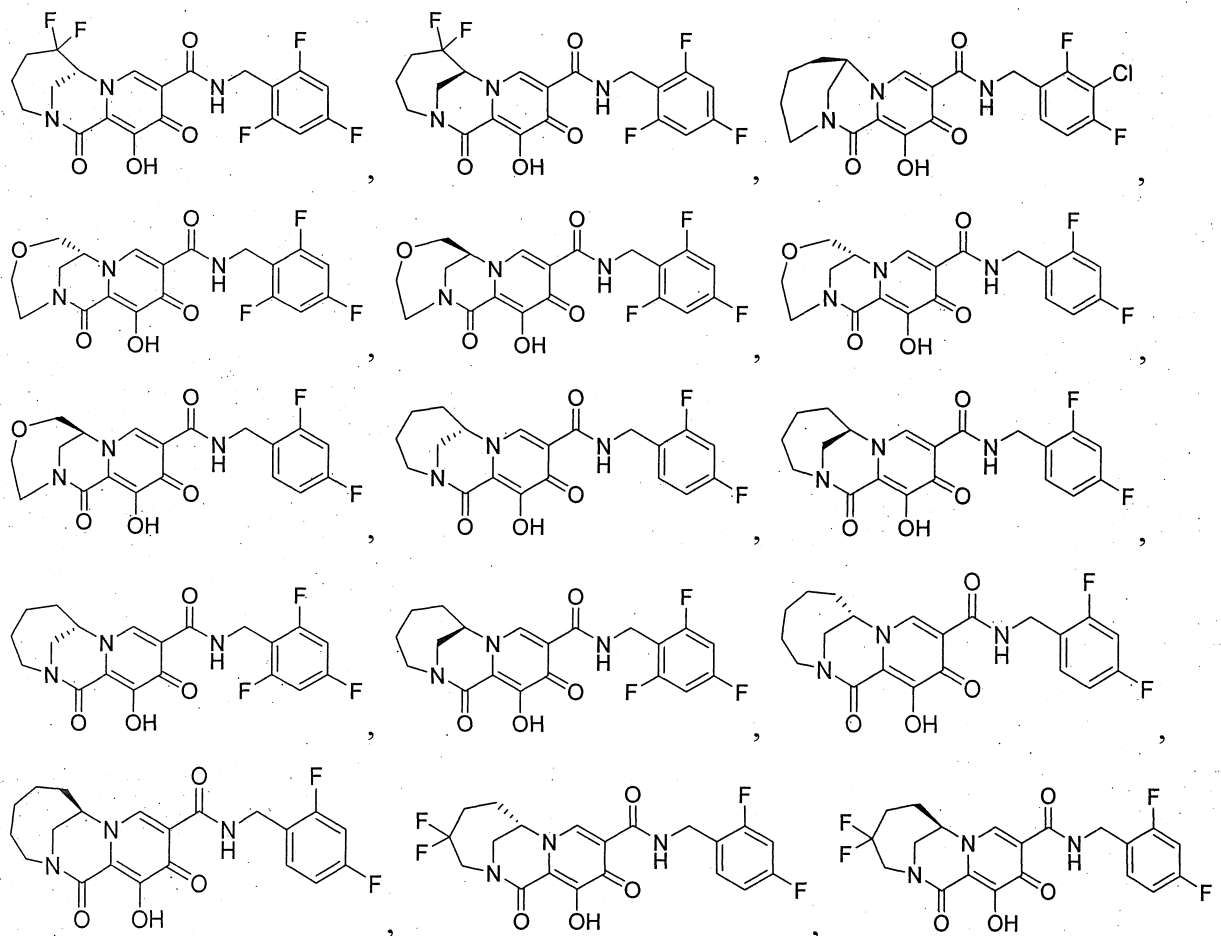


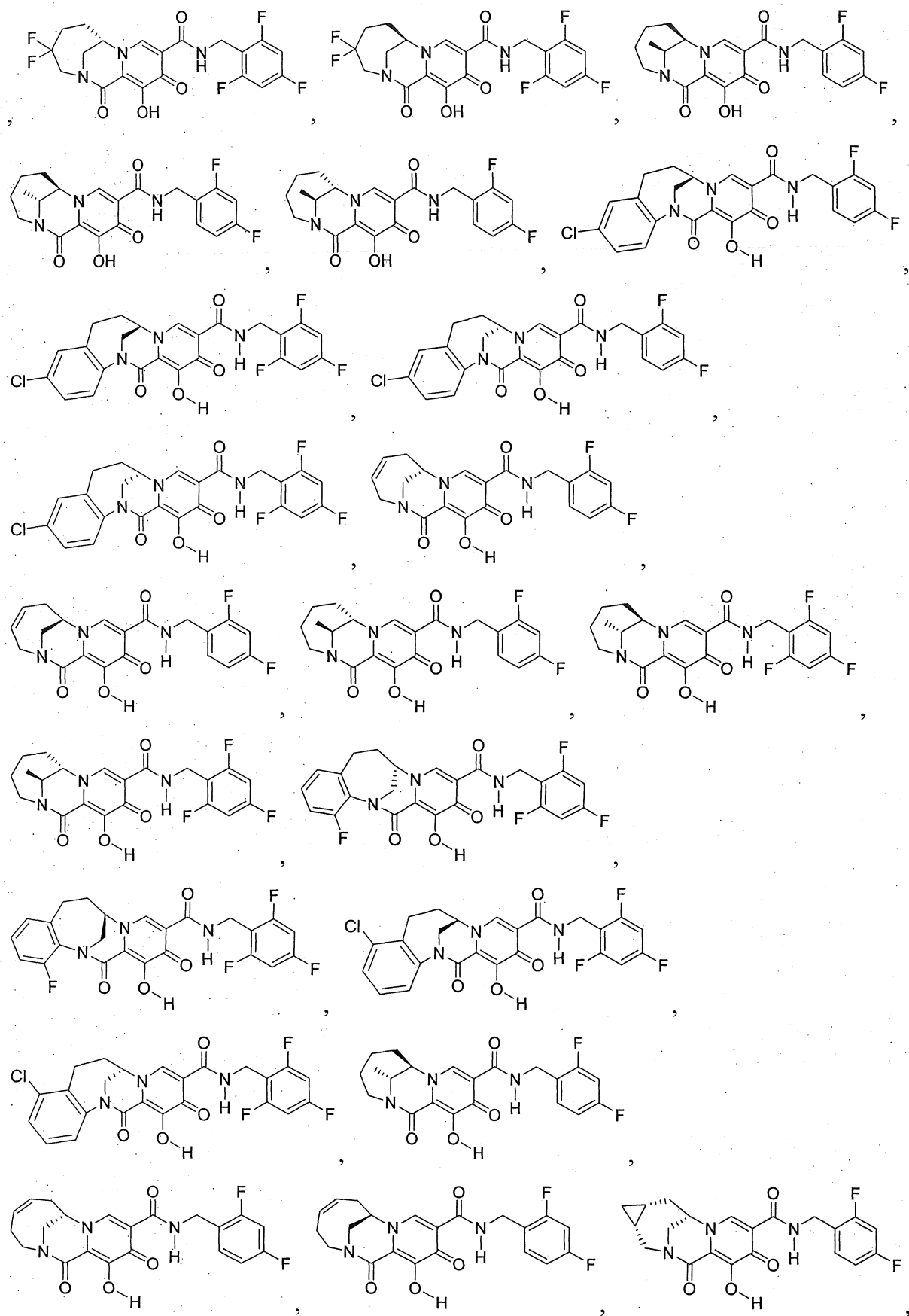
[0128] Theo một số phương án, các hợp chất có công thức:

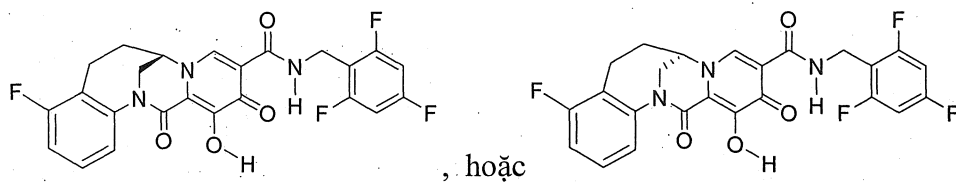




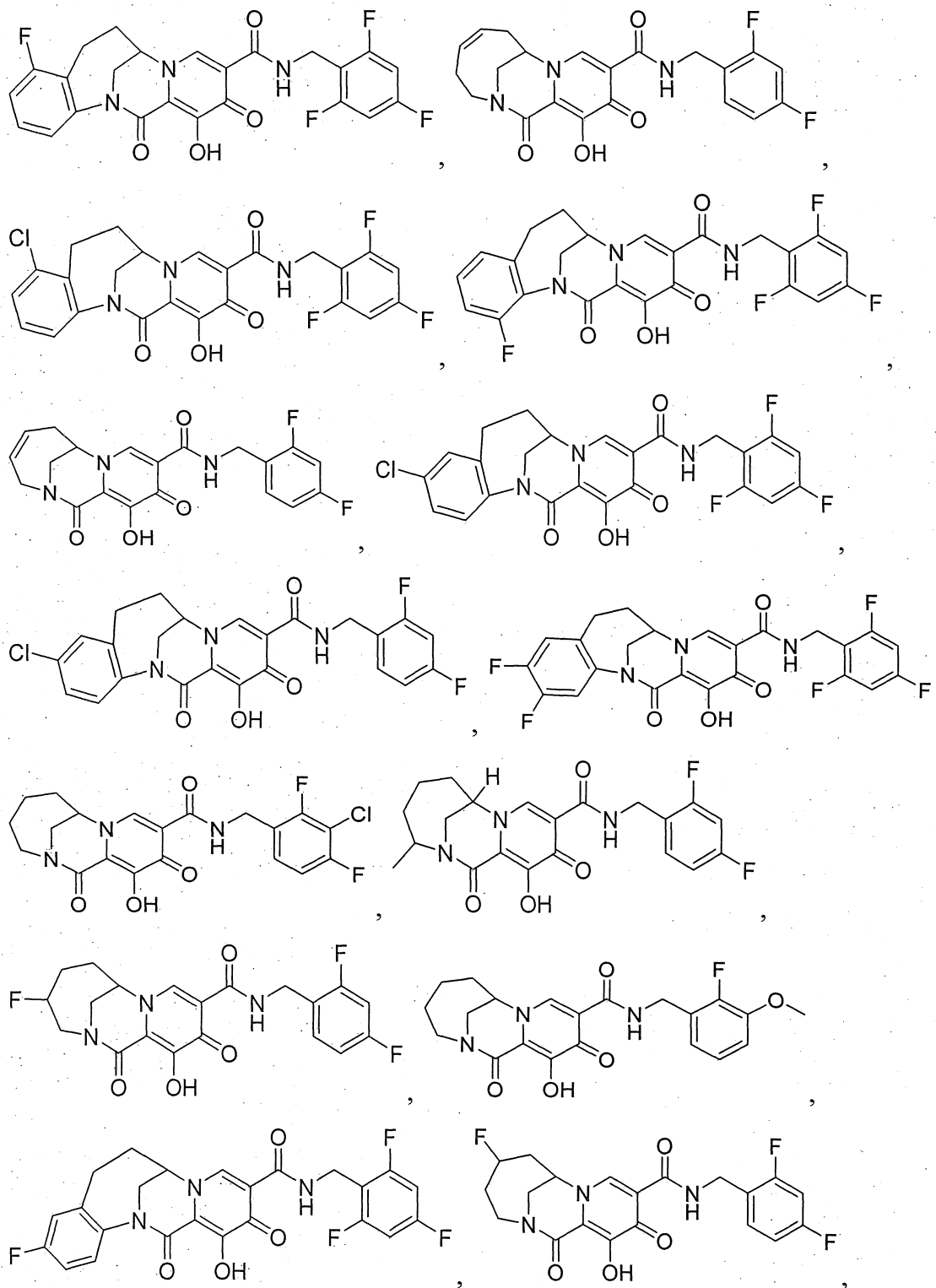
[0129] Theo một số phương án, các hợp chất có công thức:

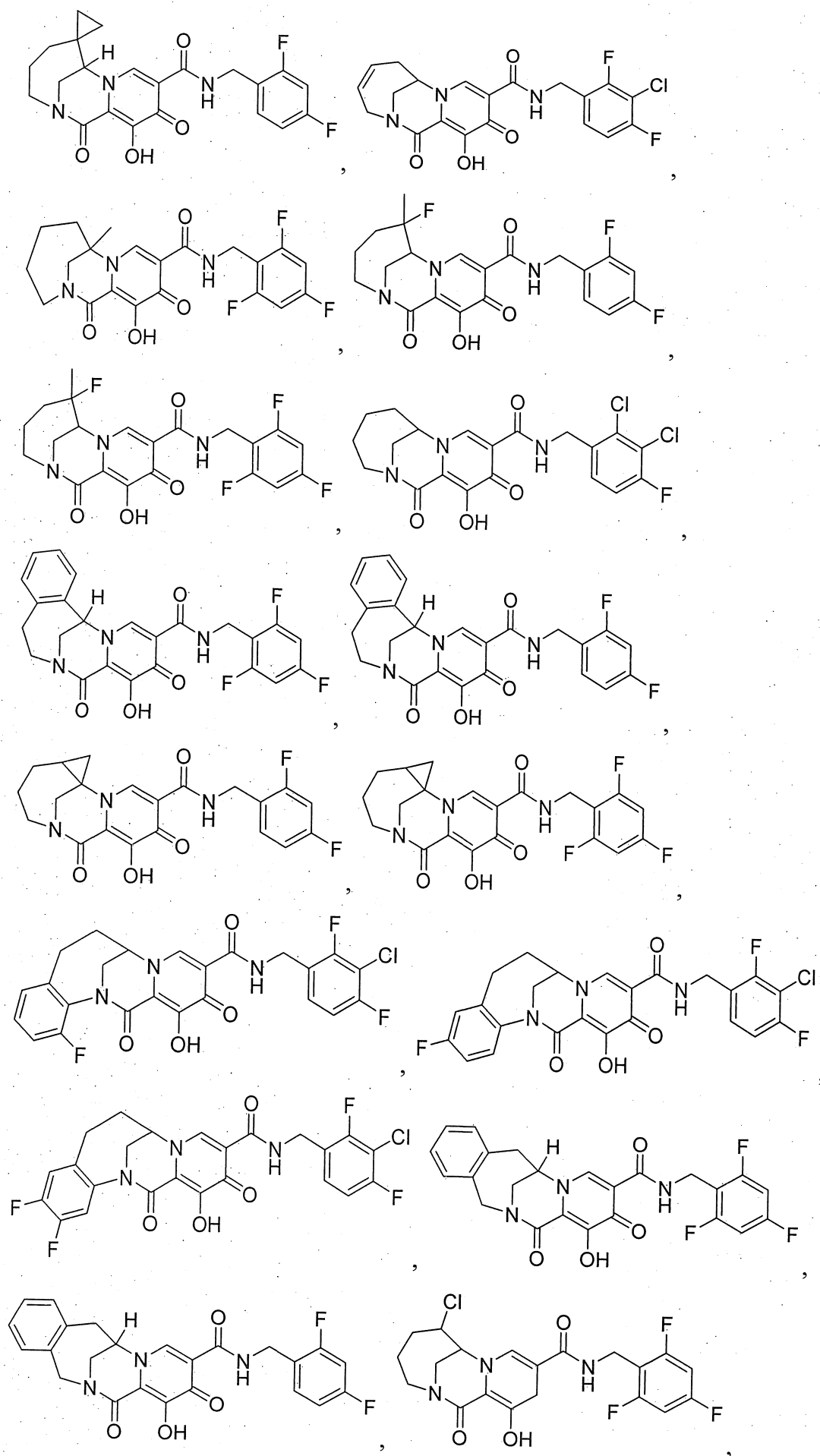


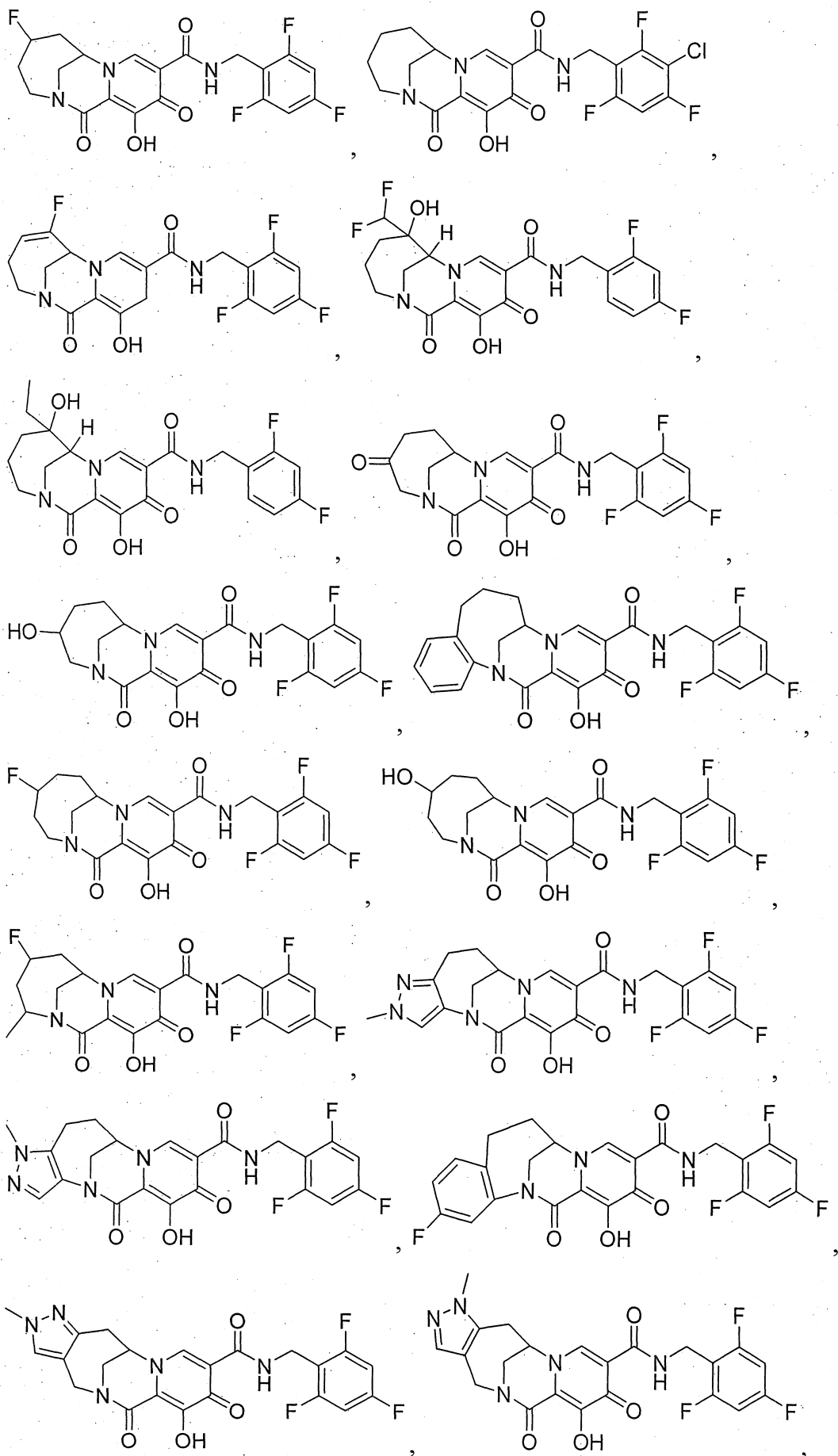


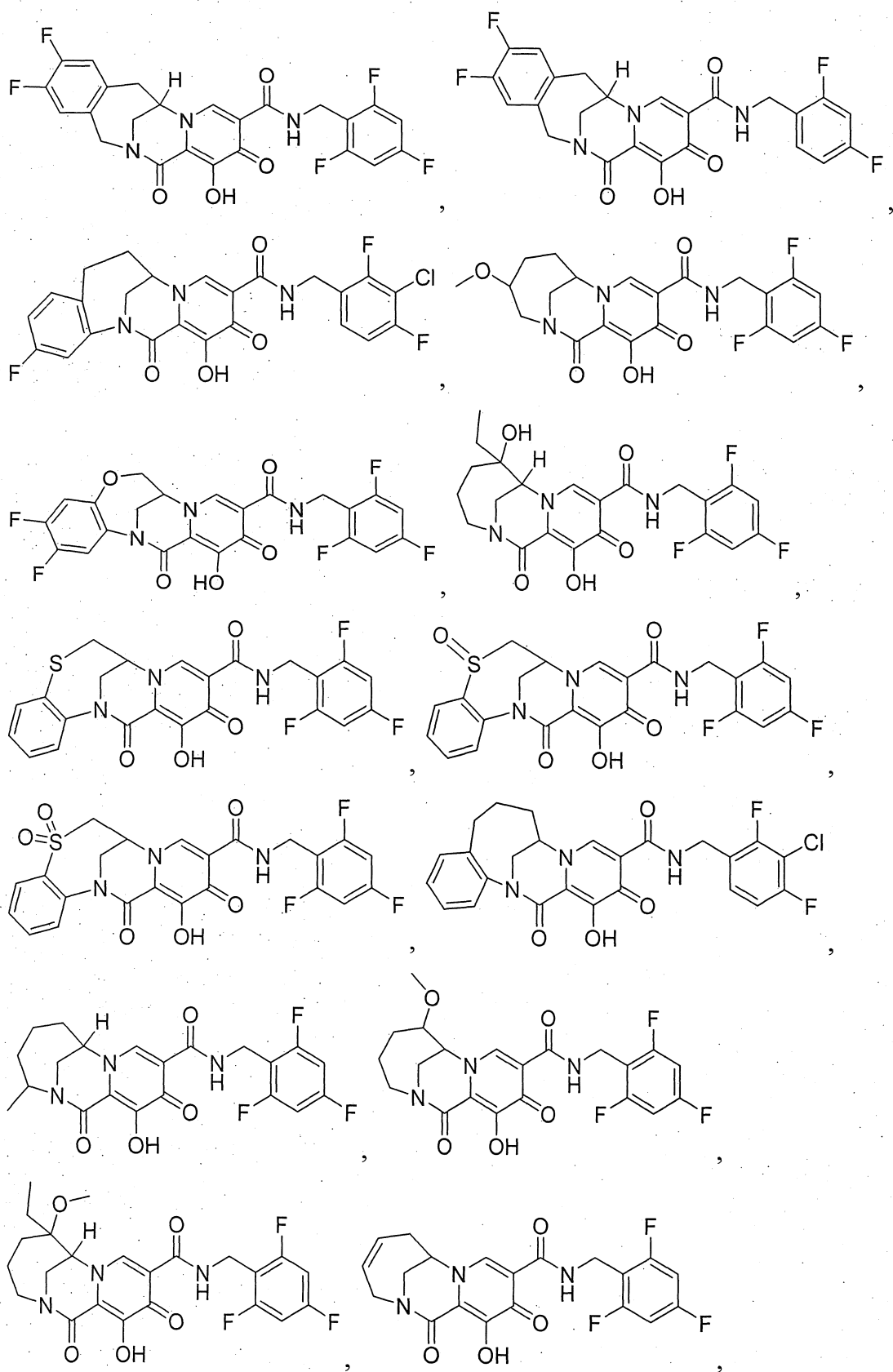


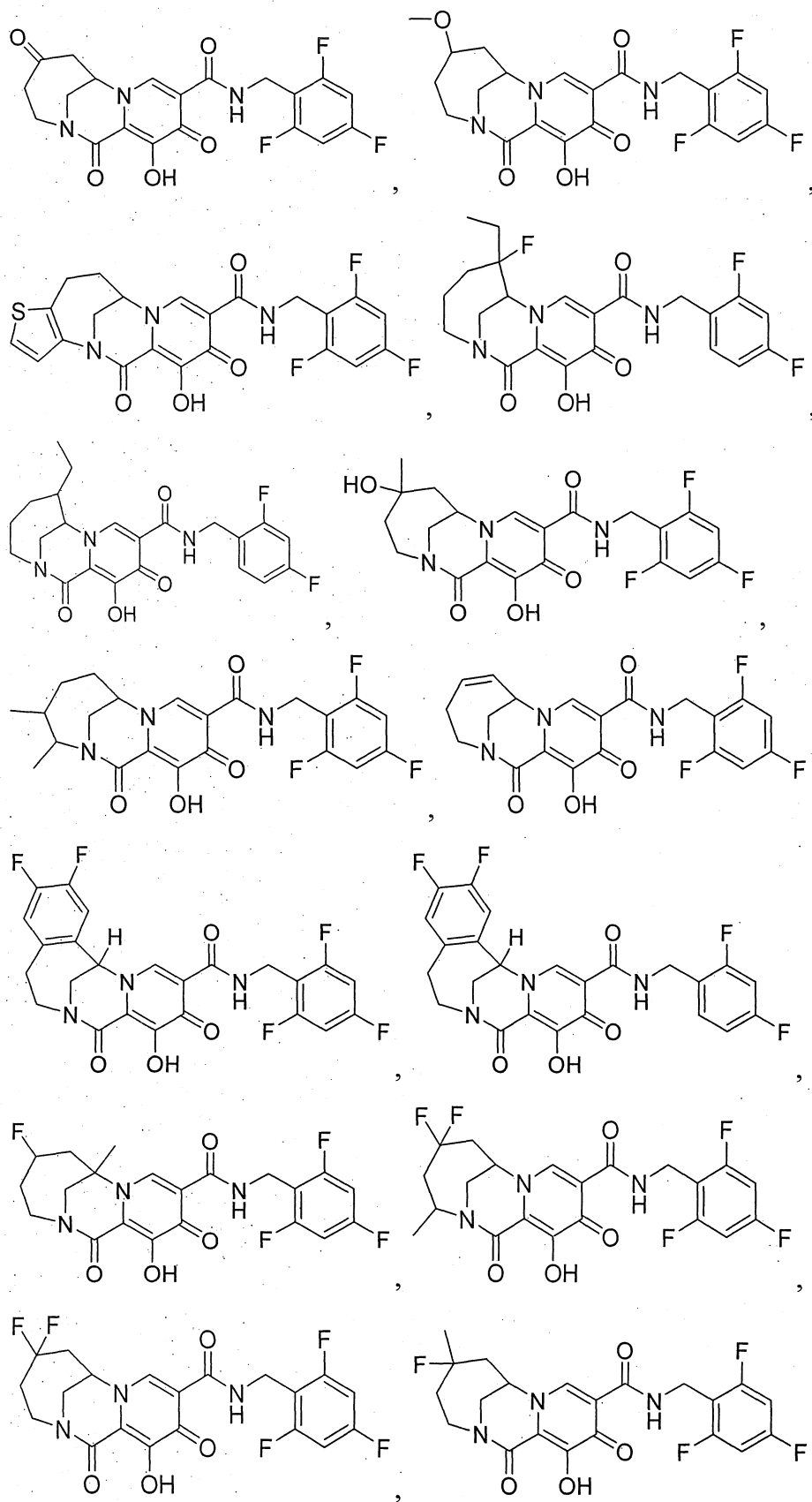
[0130] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, được chọn từ nhóm bao gồm:

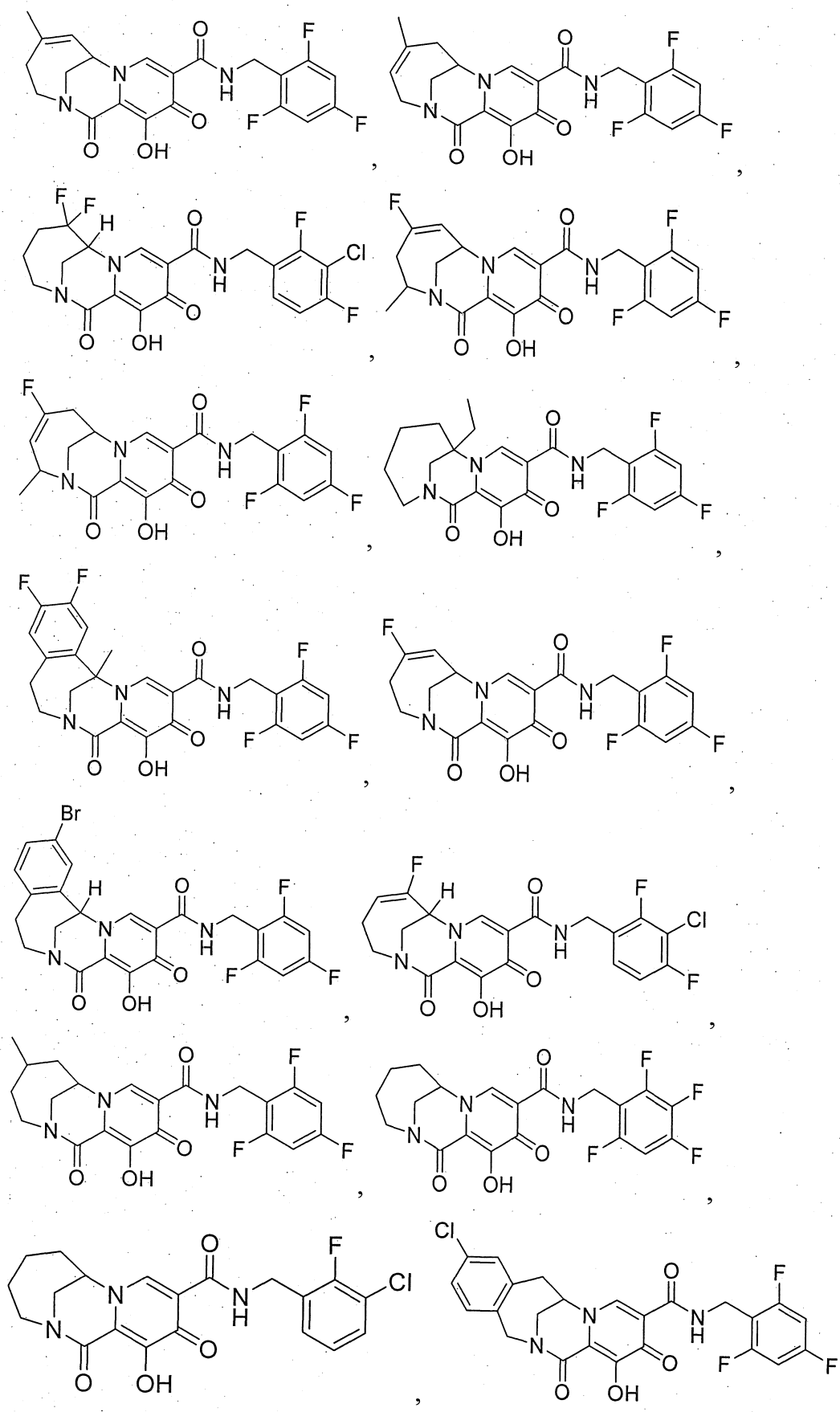


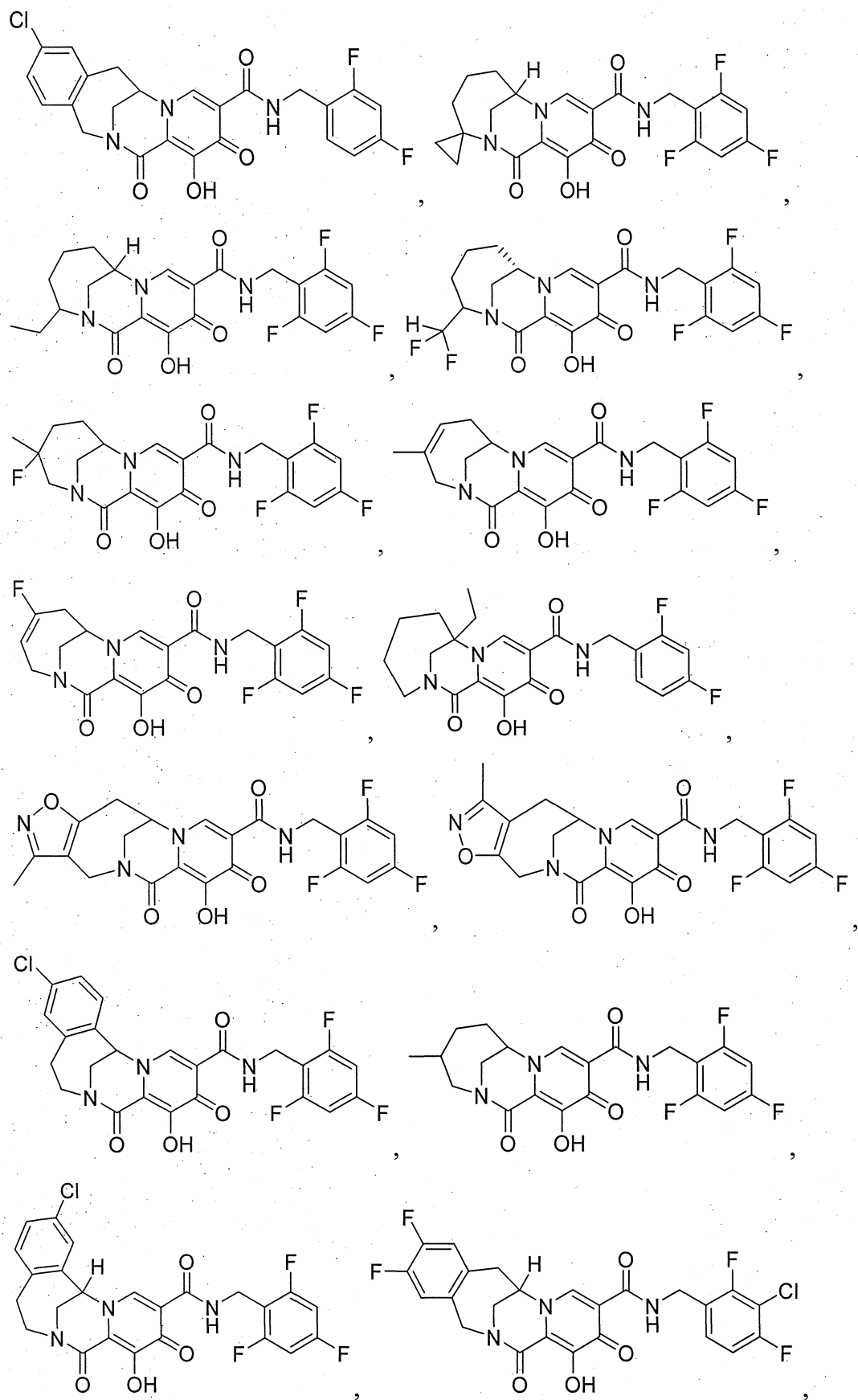


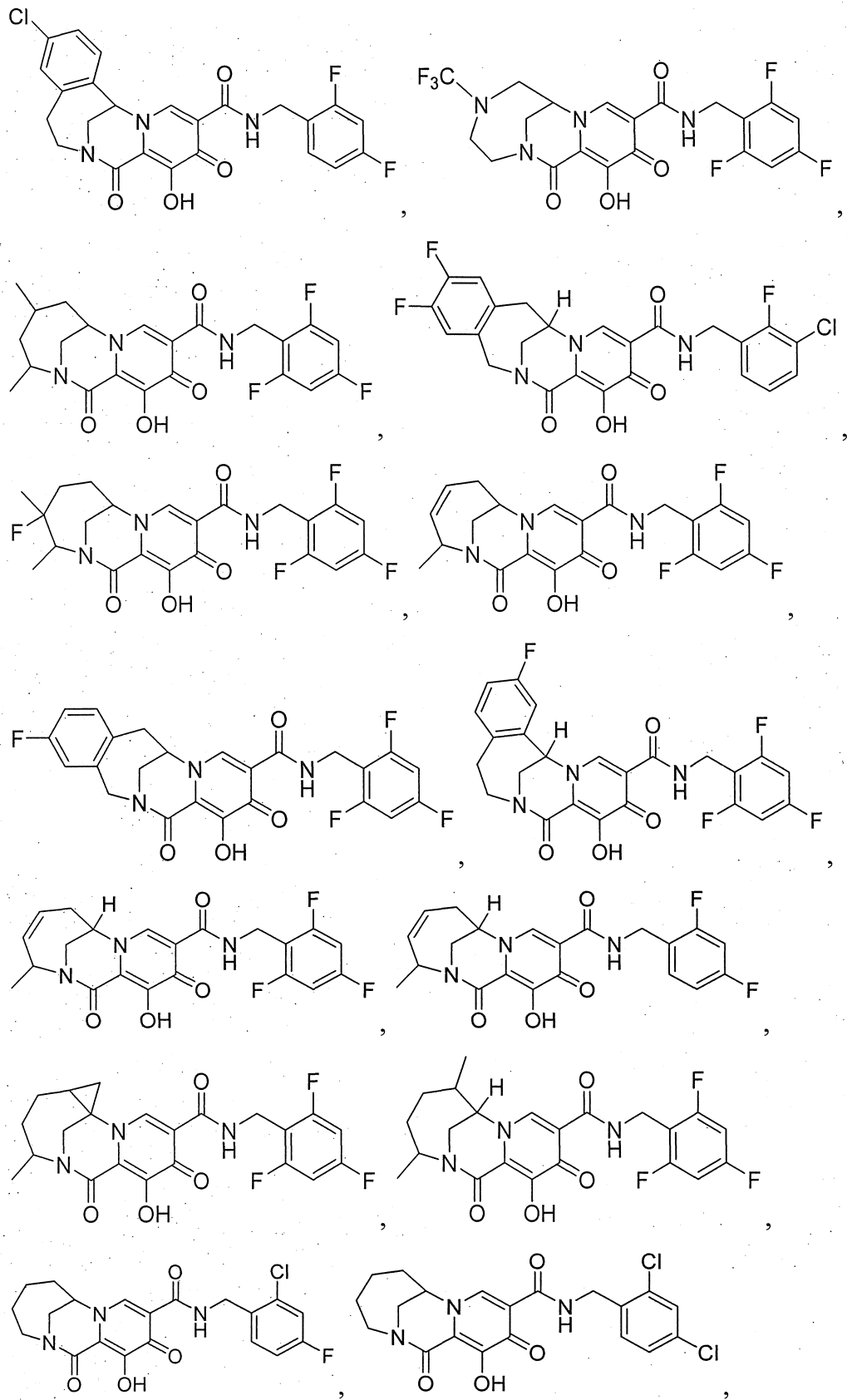


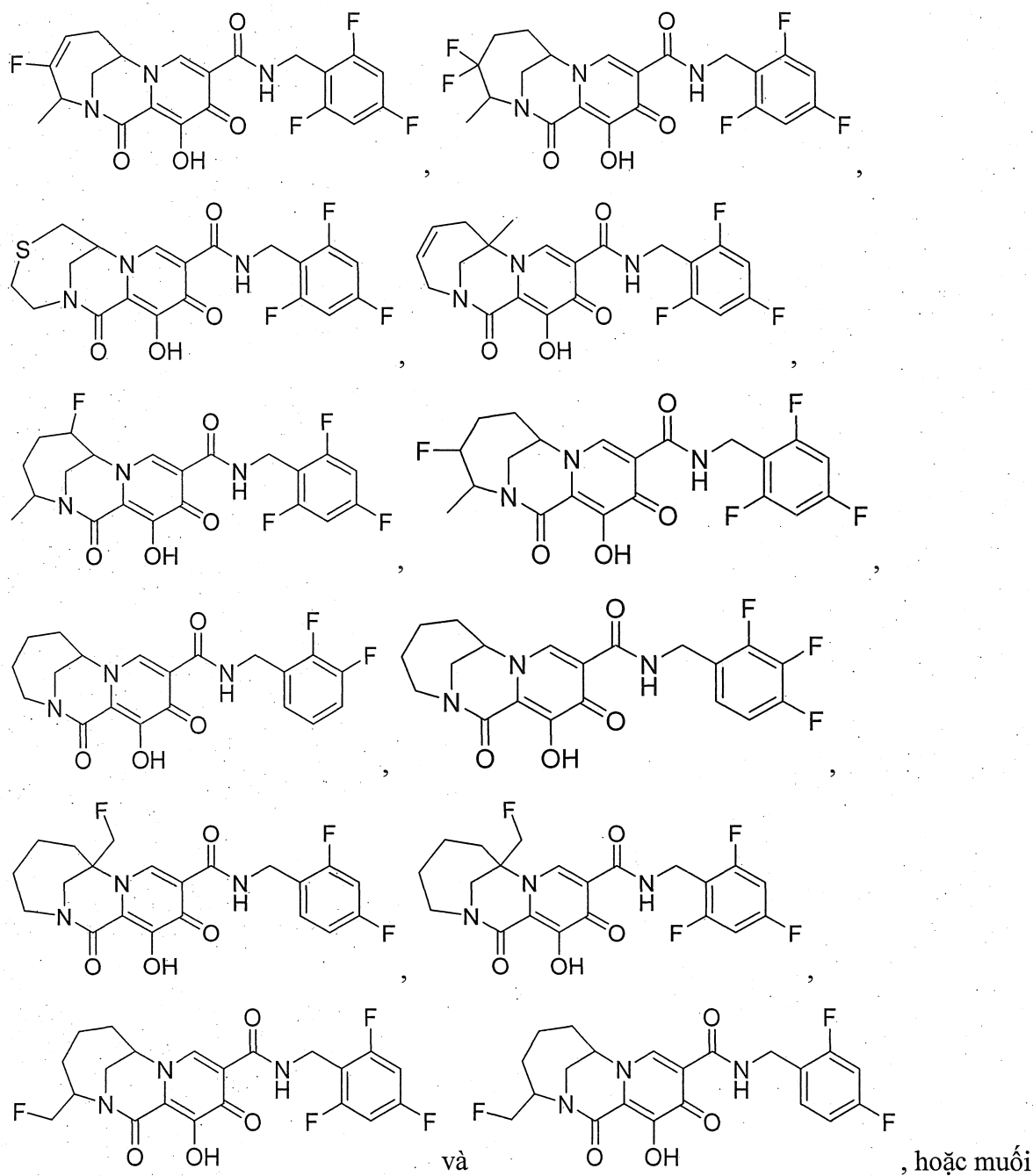






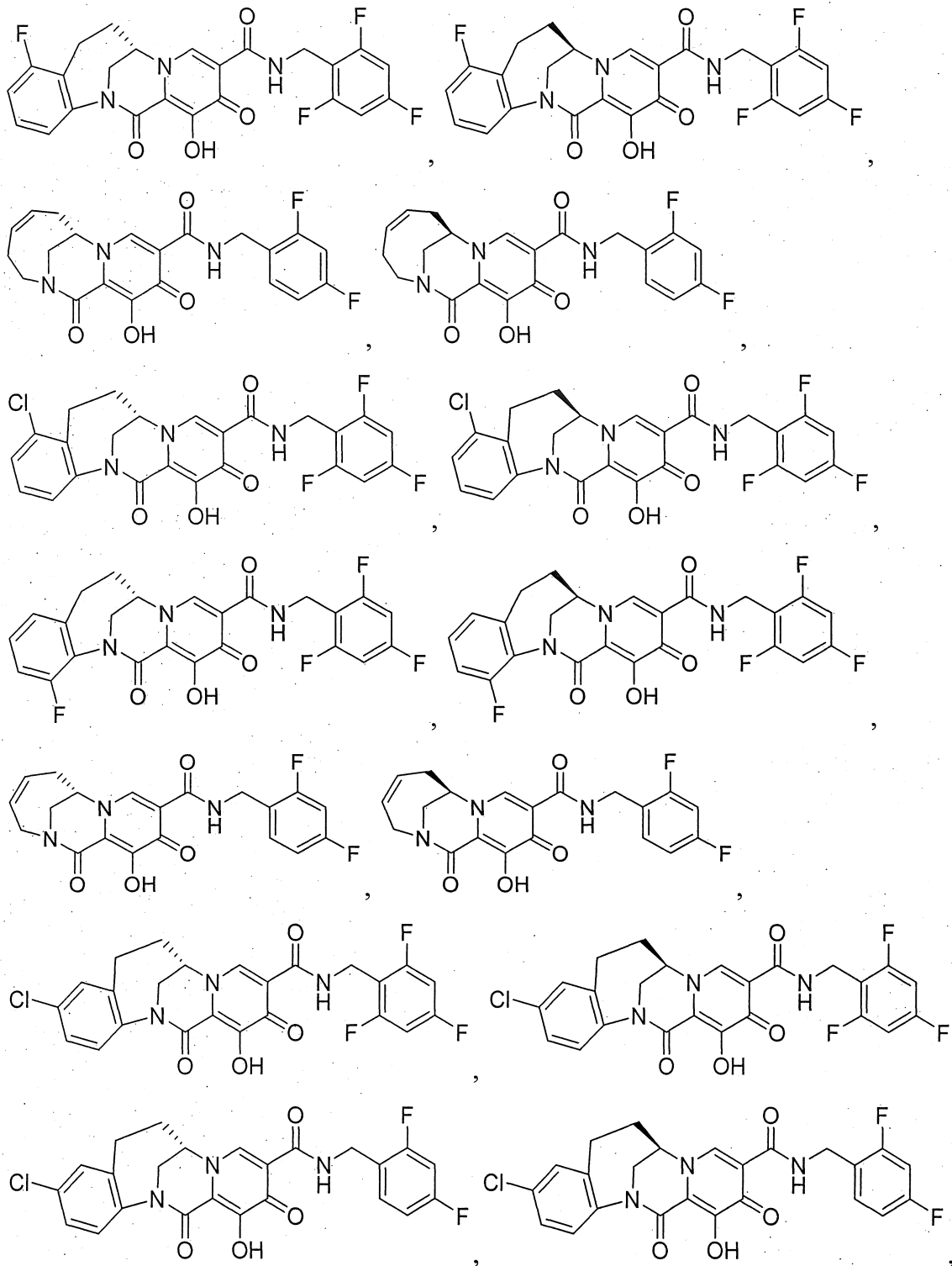


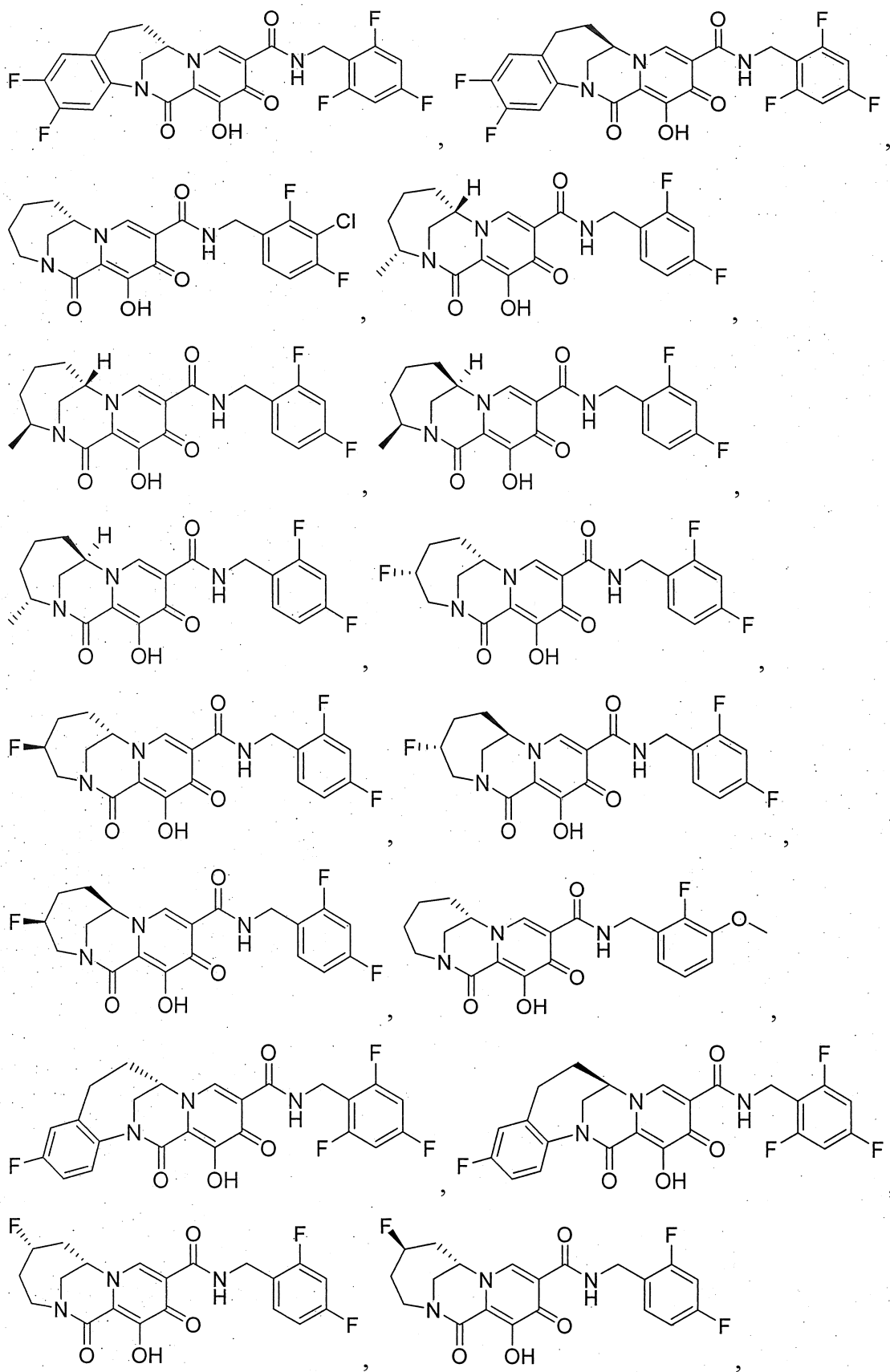


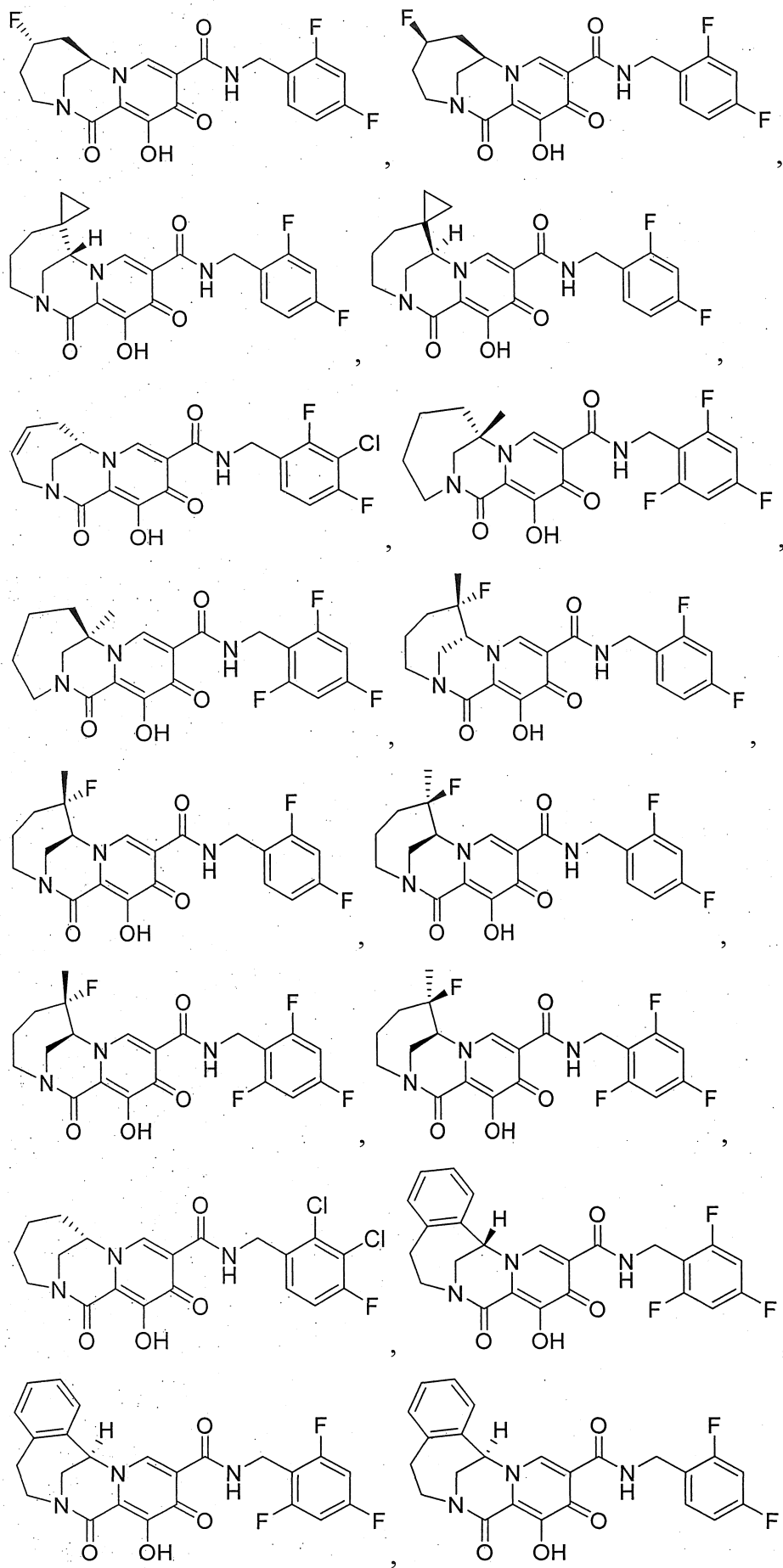


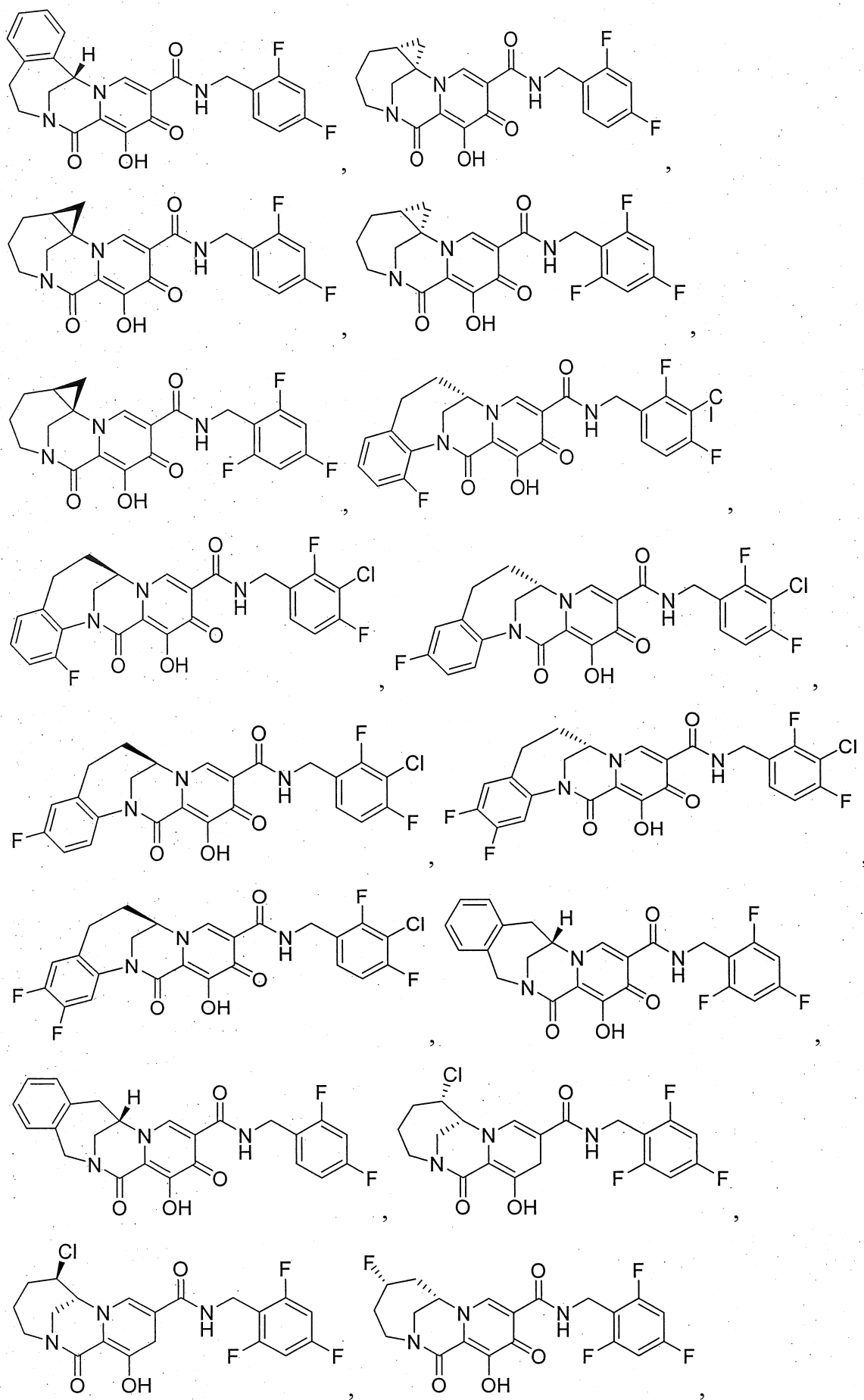
được dụng của nó.

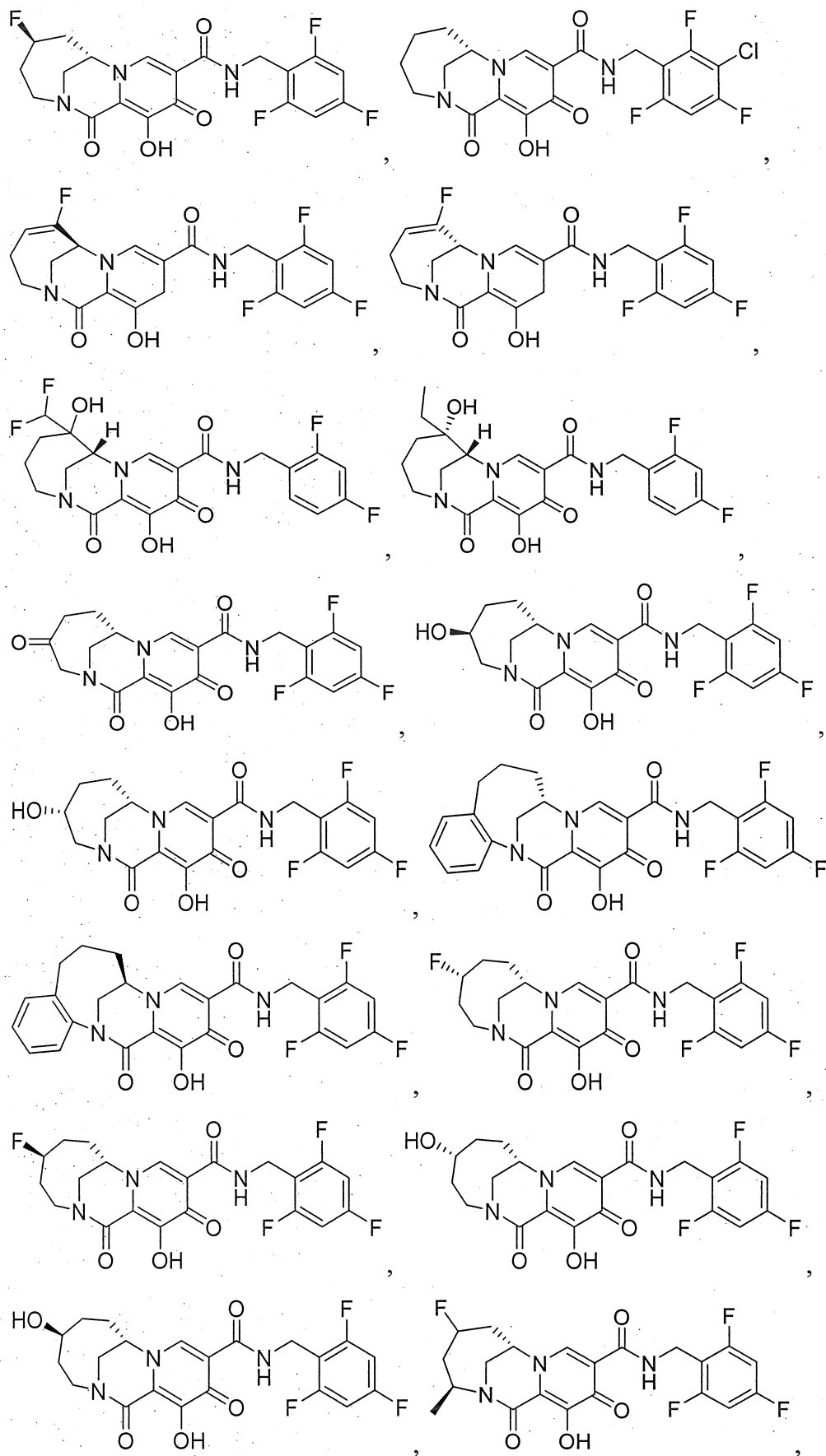
[0131] Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, hoặc IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, hoặc XIIb, được chọn từ nhóm bao gồm:

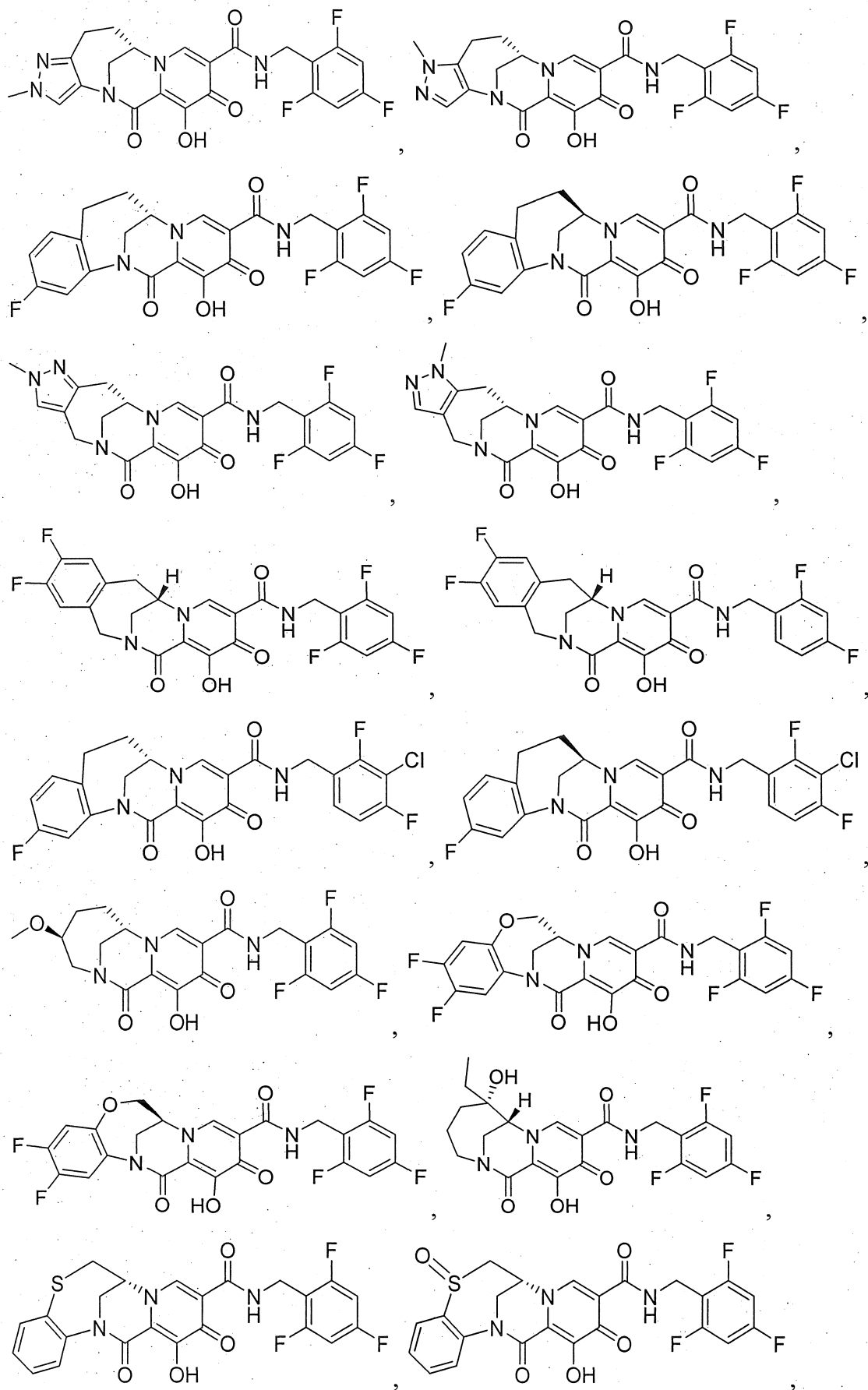


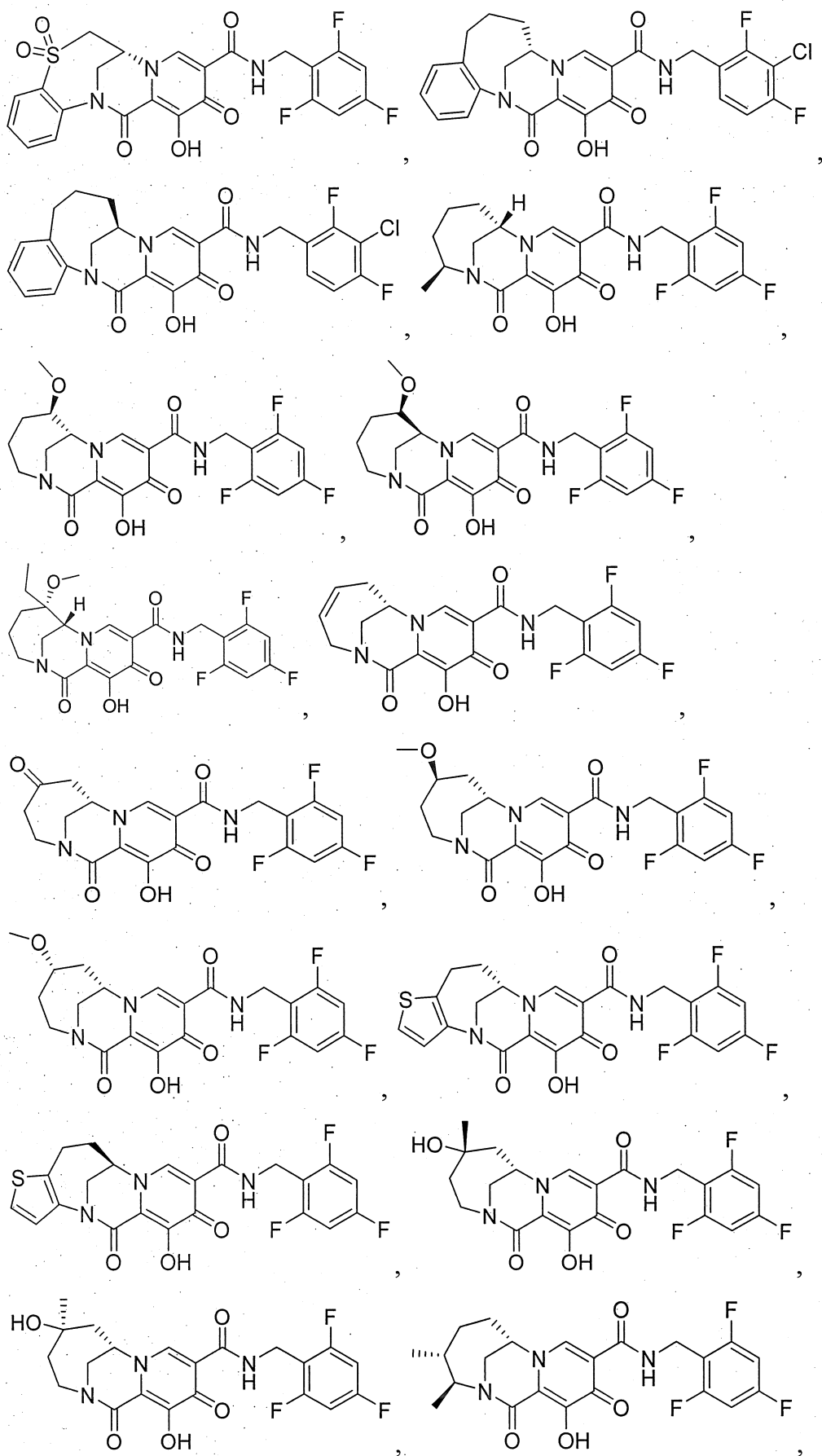


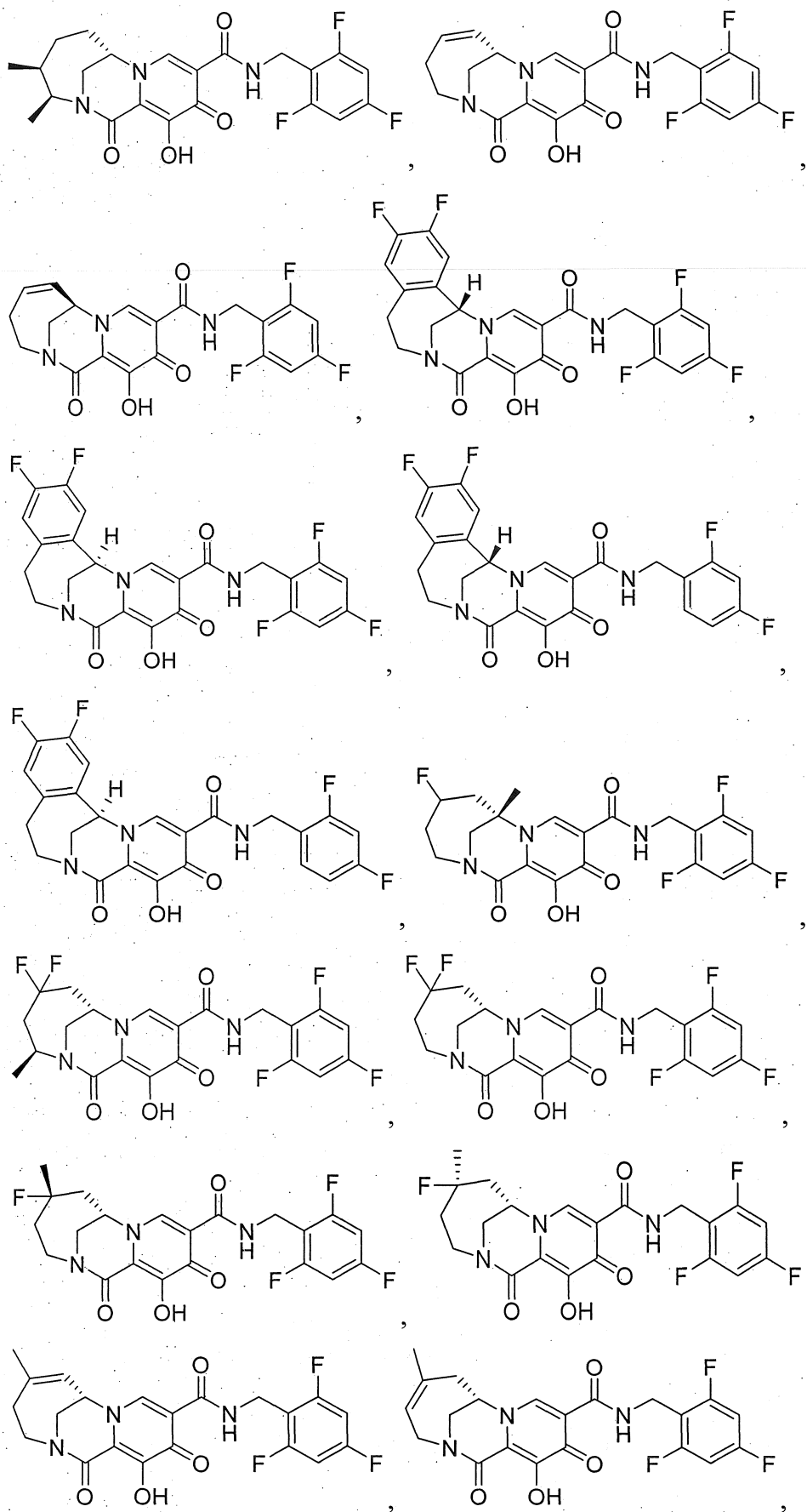


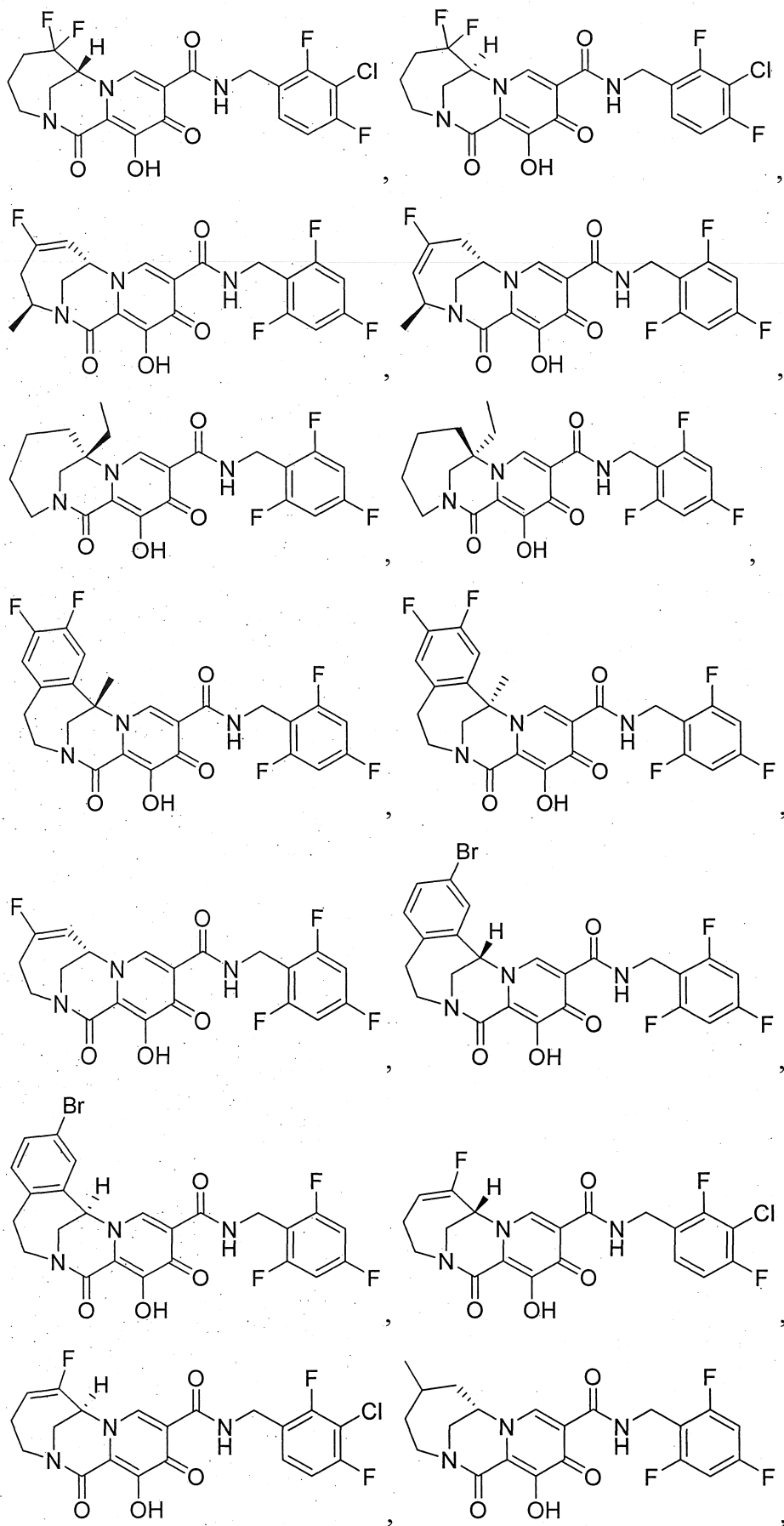


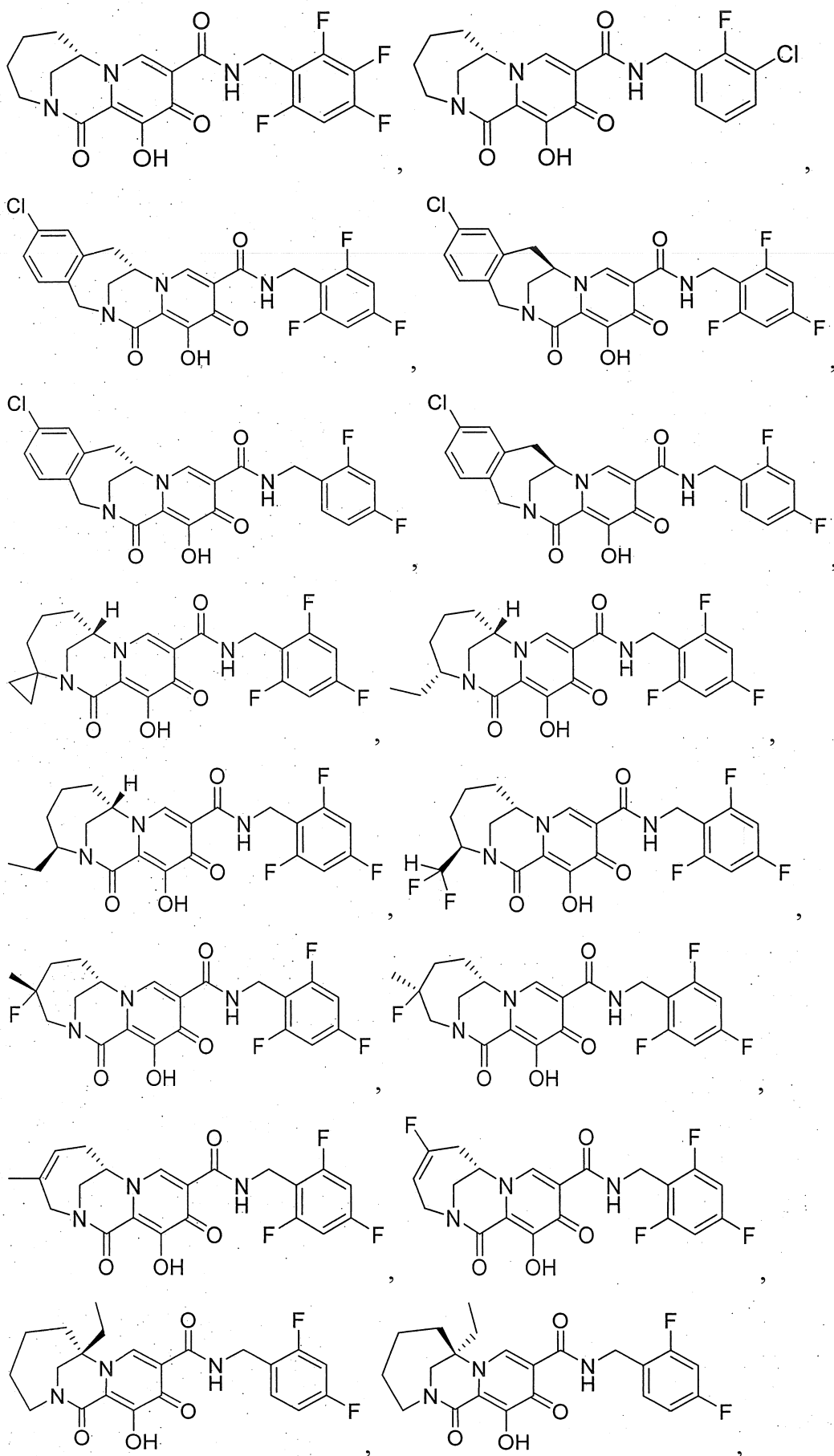


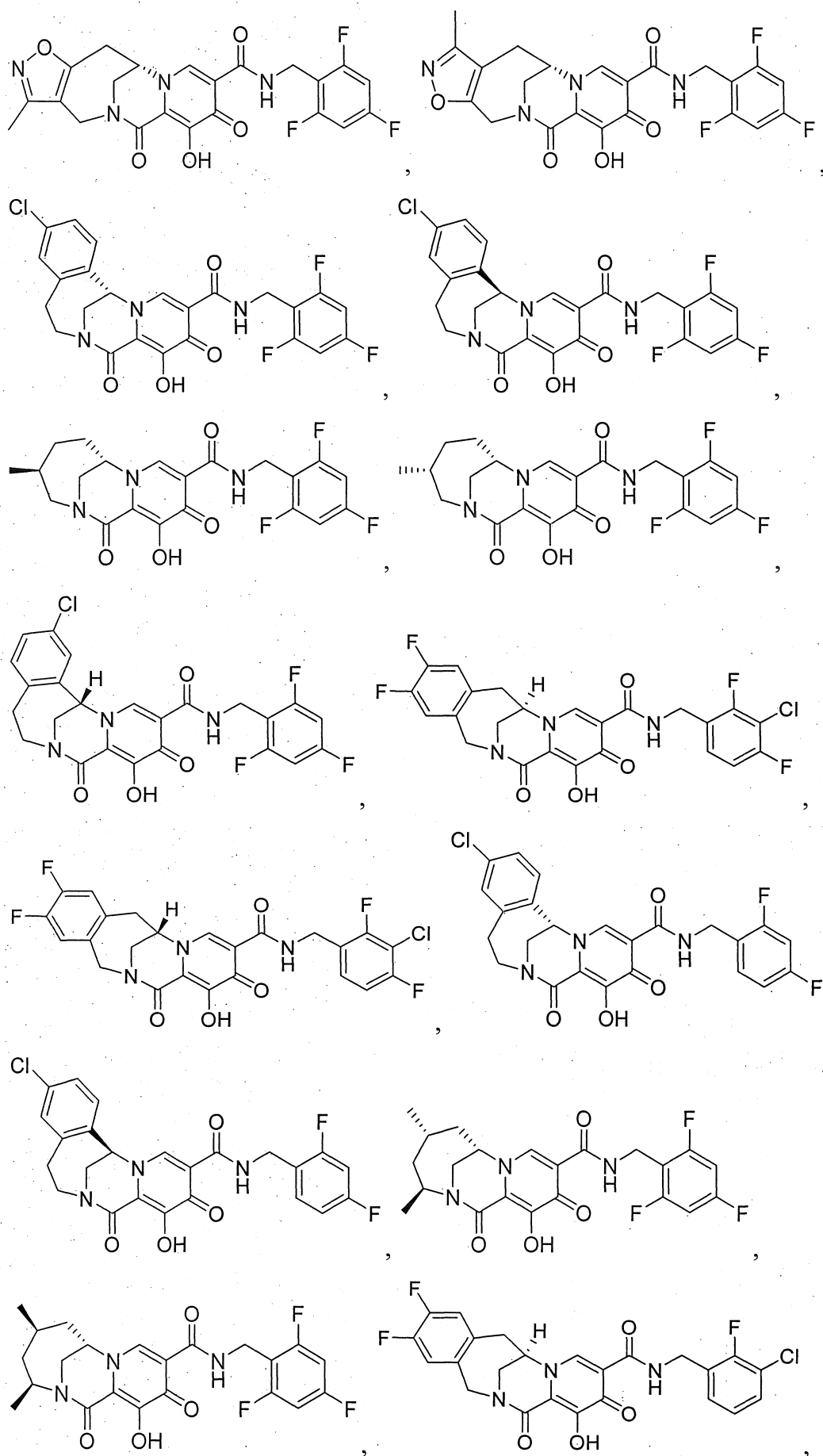


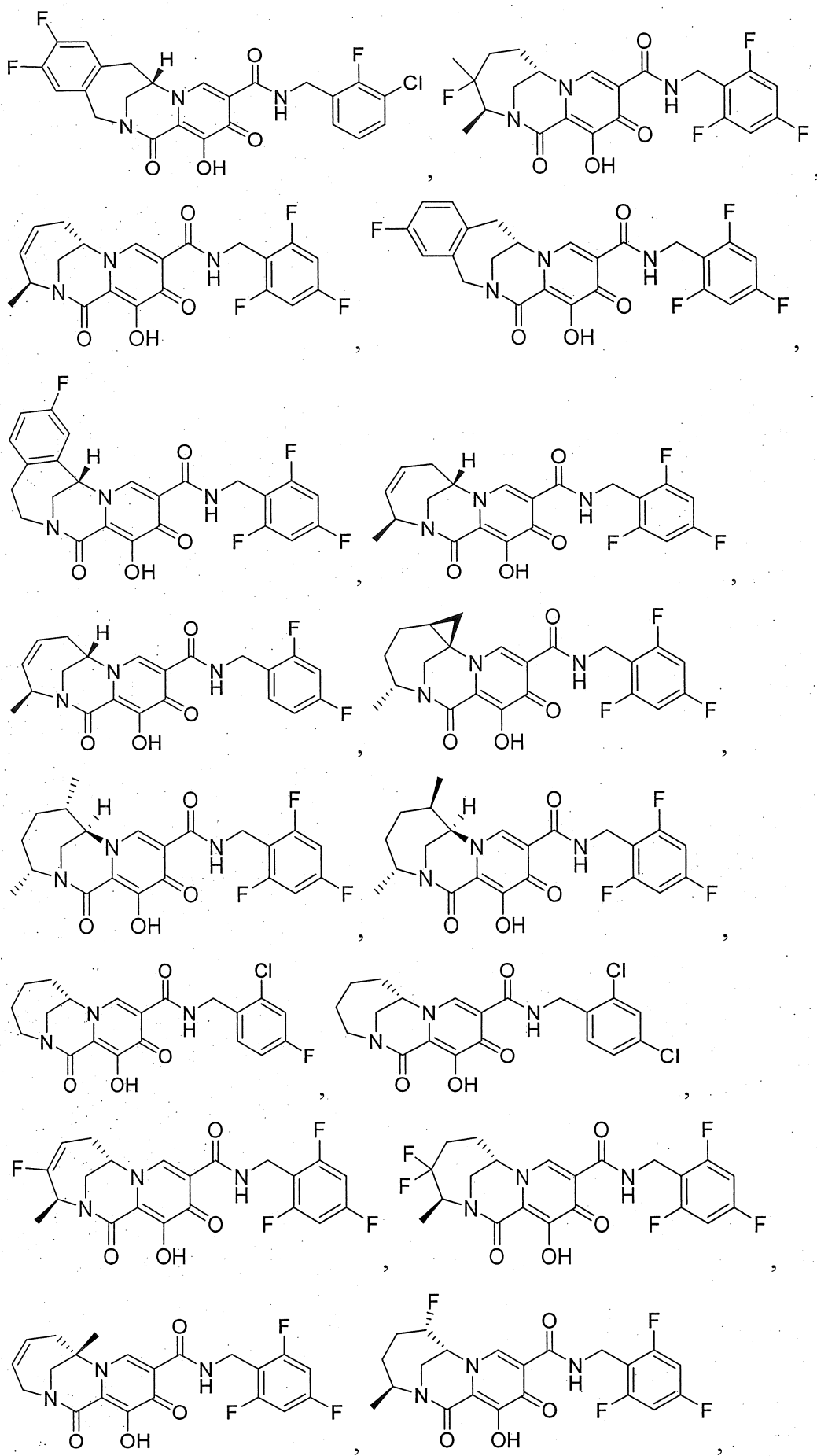


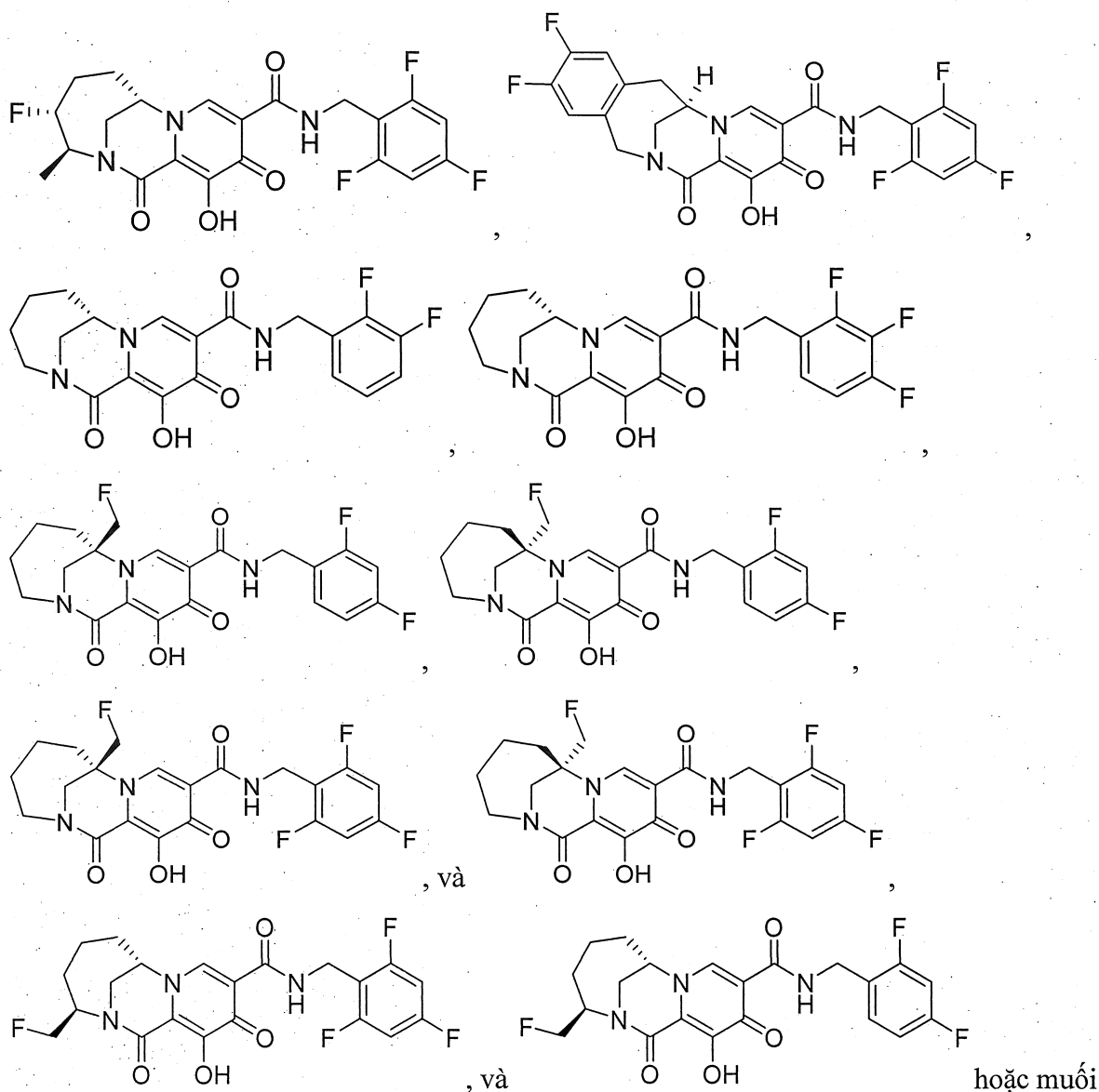




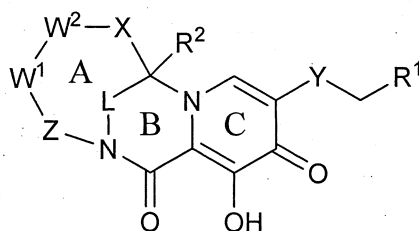








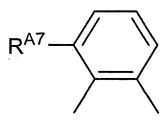
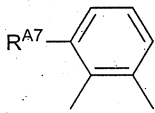
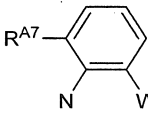
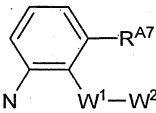
[0132] Các hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, có thể được mô tả có viện dẫn đến các nhân A, B, và C, như được thể hiện dưới đây cho công thức **I**:



trong đó A biểu thị nhân đã được bắc cầu so với nhân B, B biểu thị nhân đã được bắc cầu so với nhân A và nhân được ngưng tụ so với nhân C, và C biểu thị nhân được ngưng tụ so với nhân B.

Như nêu trên, các hợp chất có thể có một hoặc nhiều nhân bổ sung đã được ngưng tụ hoặc nhân vòng spiro.

[0133] Khi biến bất kỳ là nhóm không đối xứng, thì cả hai định hướng của nhóm này đều được dự tính đến, trừ khi có quy định rõ khác. Ví dụ, khi W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, thì cả hai định hướng của $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$ được bao gồm (tức là cả $Z-W^1-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-X$ và cả $Z-W^1-$

$N(R^7)-CR^{5a}R^{5b}-X$ đều được bao gồm), và khi Z là , thì cả hai định hướng của  đều được bao gồm (tức là cả  và cả  đều được bao gồm).

[0134] Cần phải hiểu rằng phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, như đã nêu trên, và nhóm cụ thể hoặc phần tử thể bất kỳ nêu trong bản mô tả này (ví dụ, $R^1, R^2, L, W^1, W^2, X, Y, Z$, và các phần tử thể của chúng) trong các hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, như đã nêu trên, có thể được kết hợp độc lập với các phương án và/hoặc các phần tử thể khác cho các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, để tạo ra các phương án không được nêu rõ ở trên. Ngoài ra, trong trường hợp danh mục các phần tử thể không được liệt kê nhóm cụ thể bất kỳ trong số các nhóm $R^1, R^2, L, W^1, W^2, X, Y$, và Z theo phương án cụ thể và/hoặc điểm yêu cầu bảo hộ cụ thể, thì cần phải hiểu rằng từng cá thể phần tử thể có thể bị loại bỏ khỏi phương án cụ thể và/hoặc điểm yêu cầu bảo hộ cụ thể và rằng danh mục các phần tử thể còn lại sẽ được coi là nằm trong phạm vi các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

Dược phẩm

[0135] Theo phương án khác, các dược phẩm chứa hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng được đề xuất.

[0136] Theo một số phương án, các dược phẩm còn bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các tác nhân kháng-HIV. Theo các phương án cụ thể, tác nhân hoặc

các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế capsid của HIV, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế polyme hóa capsid, các HIV bNAb, chất chủ vận TLR7, các chất tăng cường được động học, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là abacavir, tenofovir alafenamit, tenofovir disoproxil, N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(met ylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-*lH*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-điflophenyl)etyl)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-điflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-*lH*-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)axetamit, hoặc muối được dụng của nó.

Kit và vật phẩm

[0137] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, kit này có thể bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như đã được bộc lộ trên đây. Kit này có thể còn bao gồm hướng dẫn sử dụng, ví dụ, để dùng trong việc ức chế là integraza của HIV, như để dùng trong việc điều trị nhiễm HIV hoặc bệnh AIDS, hoặc làm công cụ nghiên cứu. Hướng dẫn sử dụng thường là tài liệu hướng dẫn dạng văn bản, mặc dù phương tiện lưu trữ điện tử (ví dụ, đĩa từ hoặc đĩa quang) chứa hướng dẫn cũng được chấp nhận.

[0138] Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất kit được dụng chứa một hoặc nhiều vật chứa mà chứa hợp chất công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó. Tùy ý liên quan đến (các) vật chứa này có thể thông báo theo quy định của tổ chức quản lý nhà nước về việc bào chế, sử dụng hoặc bán dược phẩm, mà thông báo này thể hiện sự phê duyệt của cơ quan cấp phép đối với việc bào chế, sử dụng hoặc bán để dùng cho người. Từng thành phần (nếu có nhiều hơn một thành phần) có thể được bao gói trong vật chứa riêng rẽ hoặc một số thành phần có thể được kết hợp trong một vật chứa nơi mà hoạt tính phản ứng chéo và thời hạn sử dụng cho phép. Kit này có thể ở dạng liều lượng đơn vị, gói lớn (ví dụ, gói đa liều) hoặc liều lượng đơn vị phụ. Kit có thể còn bao gồm nhiều liều lượng đơn vị của các hợp chất và hướng dẫn sử dụng và được đóng gói với số lượng đủ để bảo quản và sử dụng trong dược khoa (ví dụ, các hiệu thuốc bệnh viện và các hiệu thuốc bào chế).

[0139] Theo một số phương án, được bộc lộ trong bản mô tả này là vật phẩm chứa đơn vị liều lượng của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, trong bao gói thích hợp để dùng trong các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này. Việc bao gói thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, lọ nhỏ, bình, ống, chai, lọ, bao gói linh hoạt và các nhóm tương tự. vật phẩm còn có thể được tiết trùng và/hoặc đậy kín.

Phương pháp điều trị

[0140] Theo một phương án, các phương pháp điều trị nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1 và/hoặc HIV-2) ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm bao gồm việc dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, được đề xuất.

[0141] Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các tác nhân kháng-HIV. Theo các phương án cụ thể, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế capsid của HIV, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, gp120 các chất ức chế, các chất ức chế CCR5, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế polyme hóa capsid, HIV bNAb (các kháng thể vô hiệu hóa quy mô rộng HIV), chất chủ vận TLR7, các chất tăng cường được động học, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là abacavir, tenofovir alafenamit, tenofovir disoproxil, N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-*1H*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-*1H*-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)axetamit, hoặc muối được dụng của nó.

[0142] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, để

điều trị nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1 và/hoặc HIV-2) ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm được đề xuất.

[0143] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, để dùng trong việc điều trị bệnh trong y học được đề xuất.

[0144] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, để dùng trong việc điều trị nhiễm HIV được đề xuất.

[0145] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất.

[0146] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc dùng cho người một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

[0147] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc dùng cho người một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế proteaza của HIV, các chất

ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế capsid của HIV, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, gp120 các chất ức chế, các chất ức chế CCR5, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế polyme hóa capsid, các HIV bNAb, chất chủ vận TLR7, các chất tăng cường được động học, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế capsid của HIV, các HIV bNAb, chất chủ vận TLR7, và hỗn hợp của chúng.

[0148] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tenofovir đisoproxil và emtricitabin.

[0149] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tenofovir alafenamit và emtricitabin.

[0150] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tenofovir đisoproxil.

[0151] Theo phương án khác, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, được đề xuất, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tenofovir alafenamit.

[0152] Theo phương án khác, phương pháp bằng cách sử dụng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, trong việc điều trị được đề xuất. Cụ thể, phương pháp điều trị tăng sinh virus HIV, điều trị bệnh AIDS, hoặc trì hoãn sự bắt đầu của AIDS hoặc các triệu chứng ARC ở động vật có vú (ví dụ, *người*) được đề xuất, bao gồm việc dùng cho động vật có vú hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược được dụng.

[0153] Theo phương án khác, chế phẩm chứa hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược được dụng, để dùng trong phương pháp điều trị tăng sinh virus HIV, điều trị bệnh AIDS, hoặc trì hoãn sự bắt đầu của AIDS hoặc các triệu chứng ARC ở động vật có vú (ví dụ, *người*) được đề xuất.

[0154] Theo một phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó, được đề xuất để dùng trong phòng bệnh nhiễm HIV.

[0155] Ví dụ, theo một phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, được đề xuất để dùng trong dự phòng trước phơi nhiễm (PrEP), tức là trước khi cá thể phơi nhiễm virus HIV để ngăn ngừa chờ nhiễm HIV nếu cá thể được tiếp xúc với virus này và/hoặc để giữ virus không thiết lập tình trạng nhiễm thường xuyên và/hoặc để ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng bệnh này và/hoặc để ngăn ngừa virus đạt đến nồng độ phát hiện được trong máu.

[0156] Theo phương án khác, sử dụng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc dùng để điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm được bộc lộ.

[0157] Theo phương án khác, sử dụng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, làm công cụ nghiên cứu được bộc lộ.

[0158] Theo phương án khác, vật phẩm chứa chế phẩm hữu hiệu để điều trị hiện tượng nhiễm HIV; và nguyên liệu bao gói bao gồm nhãn mà biểu thị rằng chế phẩm này có thể được dùng để điều trị nhiễm HIV được bộc lộ. Các chế phẩm làm ví dụ bao gồm hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó.

[0159] Theo phương án khác nữa, phương pháp ức chế sự sao chép của HIV được bộc lộ. Phương pháp bao gồm việc cho virus phơi nhiễm lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối của nó, trong các điều kiện khi việc sao chép của HIV bị ức chế.

[0160] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, để ức chế hoạt tính của enzym HIV integraza, được bộc lộ.

[0161] Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối của nó, để ức chế sự sao chép của HIV, được bộc lộ.

Dùng

[0162] Nhằm để dùng theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng hóa chất thô hoặc được bào chế ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm nằm trong phạm vi các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, và tá dược được dụng. Hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, có mặt ở chế phẩm này với lượng mà là hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể đang được quan tâm. Hoạt tính của các hợp chất có công

thức I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, hoặc XIIb, có thể được xác định như được bộc lộ trong các ví dụ dưới đây.

[0163] Việc dùng các hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc các muối dược dụng của chúng, ở dạng tinh khiết hoặc trong dược phẩm thích hợp, có thể được thực hiện theo cách dùng bất kỳ đã được chấp nhận các tác nhân nhằm đạt được các công dụng tương tự. Các dược phẩm theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này với tá dược dược dụng thích hợp, và có thể được bào chế thành các chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên nang, các loại bột, hạt, các loại dầu bôi, dung dịch, viên đặt hậu môn, thuốc tiêm, thuốc xông, các loại gel, vi cầu, và sol khí. Đường dùng điển hình đối với các dược phẩm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, qua đường miệng, khu trú, qua da, xông/khí dung, ngoài đường tiêu hóa, tiêm, dưới lưỡi, đặt trong má, trực tràng, âm đạo, và trong mũi. Các dược phẩm theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế sao cho cho phép các hoạt chất chứa trong đó trở nên khả dụng về mặt sinh học sau khi cho bệnh nhân dùng dược phẩm này. Các dược phẩm mà sẽ được cho đối tượng hoặc bệnh nhân dùng ở dạng một hoặc nhiều liều lượng đơn vị, ví dụ, viên nén có thể là đơn vị liều lượng đơn, và vật chứa hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này ở dạng sol khí có thể giữ nhiều đơn vị liều lượng. Các phương pháp thực tế để sản xuất các dạng liều này là đã biết, hoặc là rõ ràng, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này; ví dụ, xem tài liệu: *Remington: Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (*Philadelphia College of Pharmacy and Science*, 2000). Chế phẩm này được dùng, trong mọi trường hợp, sẽ chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đang được quan tâm theo nội dung bộc lộ của bản mô tả này.

[0164] Theo một phương án, dược phẩm là đơn vị liều lượng để dùng qua đường miệng. Theo một phương án, dược phẩm là đơn vị liều lượng rắn để dùng qua đường miệng. Theo một phương án, dược phẩm là viên nén.

[0165] Theo một phương án, dược phẩm là đơn vị liều lượng để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án, dược phẩm là đơn vị liều lượng để dùng dưới da, tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc, hoặc ngoài màng cứng. Theo một phương án, dược phẩm là đơn vị liều lượng để dùng dưới da, tiêm bắp, hoặc qua đường tĩnh mạch. Theo một phương án, dược phẩm là để tiêm.

[0166] Các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được bào chế theo phương pháp học đã biết trong lĩnh vực dược. Ví dụ, dược phẩm dự định sẽ được dùng bằng cách tiêm có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này với nước cất vô trùng sao cho tạo ra dung dịch. Chất hoạt động bề mặt có thể được bổ sung vào để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra dung dịch đồng nhất hoặc huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt là các hợp chất mà tương tác không cộng hóa trị với hợp chất này theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này sao cho tạo điều kiện thuận lợi hòa tan hoặc đồng nhất huyền phù của hợp chất này trong hệ phân phối chứa nước.

[0167] Các hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc các muối dược dụng của chúng, dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh, mà thay đổi tùy theo nhiều loại yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; độ ổn định trong quá trình chuyển hóa và mức độ kéo dài hoạt động của hợp chất này; lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, và chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân; cách dùng và thời gian dùng; tốc độ tiết; kết hợp thuốc; mức độ nặng của rối loạn cụ thể hoặc tình trạng bệnh lý; và đối tượng trải qua điều trị.

Phép điều trị kết hợp

[0168] Theo các phương án nhất định, phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm được đề xuất, bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án, phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm được đề xuất, bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

[0169] Theo một phương án, các dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng được đề xuất.

[0170] Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với

lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp nhằm mục đích điều trị tình trạng nhiễm HIV.

[0171] Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ba tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là các tác nhân khác nhau dùng để điều trị bệnh được chọn từ cùng một nhóm tác nhân trị bệnh, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân trị bệnh khác nhau.

Dùng phép điều trị HIV kết hợp

[0172] Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng với một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Việc dùng đồng thời hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này với một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh thường để chỉ việc dùng đồng thời hoặc việc dùng liên tục hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, sao cho lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh đều có mặt trong cơ thể của bệnh nhân. Khi được dùng liên tục, tổ hợp này có thể được dùng thành hai hoặc nhiều lần.

[0173] Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng liều lượng đơn vị các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này trước hoặc sau khi dùng liều lượng đơn vị một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng trong vòng vài giây, phút, hoặc giờ sau khi dùng một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một số phương án, đơn vị liều của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng đầu tiên, tiếp theo trong vòng vài giây hoặc vài phút thì dùng đơn vị liều của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo cách khác, đơn vị liều của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo việc dùng đơn vị liều của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này trong vòng vài giây hoặc vài phút. Theo các phương án khác, đơn vị liều của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng đầu tiên, tiếp đó, sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), bằng cách dùng

đơn vị liều của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác nữa, đơn vị liều của một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp đó, sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), bằng cách dùng đơn vị liều của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

[0174] Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh ở dạng liều lượng đơn nhất để dùng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

[0175] Theo các phương án nhất định, kit chứa hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, hoặc bốn) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được đề xuất.

[0176] Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, hoặc **XIb**, được bào chế ở dạng viên nén, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu dụng để điều trị bệnh do HIV. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV, như các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế integraza của HIV, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không có tính xúc tác của HIV, các chất tăng cường được động học, và hỗn hợp của chúng.

[0177] Theo các phương án nhất định, các viên nén này là thích hợp để dùng mỗi ngày một liều.

Phép điều trị HIV kết hợp

[0178] Theo các phương án nêu trên, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là tác nhân kháng HIV, chọn trong số các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế integraza của HIV, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không có tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV đi vào, các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các chất điều biến miễn dịch, các tác nhân điều trị miễn dịch, các thể tiếp hợp kháng thể-được chất, các tác nhân cải biến gen, các tác nhân hiệu chỉnh gen (như CRISPR/Cas9, các nucleaza ngón tay kềm, các nucleaza về nhà, các nucleaza tổng hợp, các TALEN), các liệu pháp tế bào (như tế bào T của thụ thể kháng nguyên khảm,

CAR-T, và các thụ thể tế bào T đã được xử lý, TCR-T, phép điều trị tự trị bằng tế bào T), các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các hợp chất mà hướng đích capsid HIV, các chất ức chế polyme hóa capsid, các HIV bNAb, liệu pháp trên cơ sở miễn dịch, các chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), các kháng thể HIV, các kháng thể vô hiệu hóa quy mô rộng HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh, các chất ức chế protein nền HIV p17, các chất đối kháng IL-13, các chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A, các chất ức chế protein-disulfua isomerase, các chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN methyltransferase, các chất điều biến gen HIV vif, các chất đối kháng dime hóa Vif, các chất ức chế yếu tố gây nhiễm của virus HIV, các chất ức chế protein TAT, các tác nhân điều biến HIV Nef, các chất điều biến Hck tyrosin kinase, các chất ức chế dòng kinase-3 hỗn hợp (MLK-3), các chất ức chế ghép nối HIV, các chất ức chế protein Rev, các chất đối kháng integrin, các chất ức chế nucleoprotein, các tác nhân điều biến yếu tố ghép nối, các chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, các chất ức chế ribonuclease H của HIV, các chất điều biến retrocyclin, các chất ức chế CDK-9, các chất ức chế phi integrin 1 chộp ICAM-3 sợi nhánh, các chất ức chế protein GAG của HIV, các chất ức chế protein POL của HIV, các chất điều biến yếu tố bổ trợ H, các chất ức chế ubiquitin ligase, chất ức chế deoxyxitydin kinase, chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin, các chất kích thích proprotein convertase PC9, các chất ức chế ARN helicase DDX3X phụ thuộc ATP, các chất ức chế phức môi transcriptase nghịch, các chất ức chế oxidase G6PD và NADH, các chất tăng cường được động học, liệu pháp điều trị gen HIV, các vacxin HIV, và hỗn hợp của chúng.

[0179] Theo một số phương án, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ các thuốc kết hợp đối với HIV, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, các chất ức chế protease của HIV, các chất ức chế transcriptase nghịch của HIV, các chất ức chế integrase của HIV, các chất ức chế integrase vị trí (hoặc dị lập thể) không có tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV (đi vào) (dung hợp), các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế capsid, liệu pháp trên cơ sở miễn dịch, các chất ức chế PI3K, các kháng thể HIV, và các kháng thể đặc hiệu kép, và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh, và hỗn hợp của chúng.

Các thuốc điều trị HIV tổ hợp

[0180] Các ví dụ về các thuốc kết hợp bao gồm ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirin, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin; TDF+FTC);

DESCOVY® (tenofovir alafenamit và emtrixitabin); ODEFSEY® (tenofovir alafenamit, emtrixitabin, và rilpivirin); GENVOYA® (tenofovir alafenamit, emtrixitabin, cobicistat, và elvitegravir); SYMTUZA® (darunavir, tenofovir alafenamit, emtrixitabin, và cobicistat); BIKTARVY® (bictegravir, tenofovir alafenamit, và emtrixitabin); bictegravir, tenofovir disoproxil và emtrixitabin; bictegravir, tenofovir alafenamit và lamivudin; bictegravir, tenofovir disoproxil và lamivudin; bictegravir, abacavir và lamivudin; efavirenz, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir và lamivudin; tenofovir alafenamit và emtrixitabin; tenofovir alafenamit hemifumarat và emtrixitabin; tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, và rilpivirin; tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, cobicistat, và elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudin và lamivudin; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudin; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir và ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudin); JULUCA® (dolutegravir, ripilvirine); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudin, và lamivudin; ABC+AZT+3TC); dolutegravir và lamivudin; dolutegravir và abacavir; cabotegravir và lamivudin; cabotegravir và abacavir; cabotegravir và rilpivirin; atazanavir và cobicistat; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir và cobicistat; dolutegravir và rilpivirin; dolutegravir và rilpivirin hydroclorua; dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudin; lamivudin, nevirapin, và zidovudin; raltegravir và lamivudin; doravirin, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; doravirin, lamivudin, và tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudin; lamivudin + abacavir + zidovudin; lamivudin + abacavir; lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat; lamivudin + zidovudin + nevirapin; lopinavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudin; lopinavir + ritonavir + zidovudin + lamivudin; tenofovir + lamivudin; và tenofovir disoproxil fumarat + emtrixitabin + rilpivirin hydroclorua.

Các thuốc khác để điều trị HIV

[0181] Các ví dụ về thuốc khác để điều trị bệnh do HIV bao gồm acemannan, alisporivir, BanLec, deferipron, Gamimune, metenkefalin, naltrexon, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, axit 1,5-đicaffeoylquinic, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, liệu pháp gen MazF1, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, và VIR-576.

Các chất ức chế HIV proteaza

[0182] Các ví dụ về chất ức chế proteaza của HIV bao gồm amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfat, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesylat, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesylat, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, và TMC-310911.

Các chất ức chế HIV transcriptaza nghịch

[0183] Các ví dụ về chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV bao gồm dapivirin, delavirdin, delavirdin mesylat, doravirin, efavirenz, etravirin, lentinan, nevirapin, rilpivirin, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, và elsulfavirin (VM-1500).

[0184] Các ví dụ về chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV bao gồm adefovir, adefovir dipivoxil, azvudin, emtricitabin, tenofovir, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, VIDEX® và VIDEX EC® (didanosin, ddl), abacavir, abacavir sulfat, alovudin, apicitabin, celsavudin, didanosin, elvicitabin, festinavir, fosavudin tidoxil, CMX-157, dapivirin, doravirin, etravirin, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotat, fozivudin tidoxil, lamivudin, phosphazid, stavudin, zalxitabin, zidovudin, rovafovir etalafenamit (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 và KP-1461.

Các chất ức chế HIV integraza

[0185] Các ví dụ về chất ức chế integraza của HIV bao gồm elvitegravir, nghệ, các chất dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các chất dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicaffeoylquinic, các chất dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, các chất dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, các chất dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, các chất dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các chất dẫn xuất của quercetin, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, các chất dẫn xuất của diketo quinolin-4-1, chất ức chế integraza-LEDGF, ledgin, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, axit stilbendisulfonic, T-169, VM-3500 và cabotegravir.

[0186] Các ví dụ về chất ức chế integraza của HIV vị trí không xúc tác, hoặc dị lập thể (NCINI) bao gồm CX-05045, CX-05168, và CX-14442.

Các chất ức chế HIV đi vào

[0187] Các ví dụ về chất ức chế HIV (đi vào) (dung hợp) bao gồm cenicriviroc, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế gp41, các chất ức chế gắn CD4, các chất ức chế gp120, và chất ức chế CXCR4.

[0188] Các ví dụ về chất ức chế CCR5 bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifediviroc (TD-0232), các kháng thể đặc hiệu kép kháng GP120/CD4 hoặc CCR5, B-07, MB-66, polypeptit C25P, TD-0680, và vMIP (Haimipu).

[0189] Các ví dụ về chất ức chế gp41 bao gồm albuvirtit, enfuvirtit, BMS-986197, enfuvirtit biobetter, enfuvirtit biosimilar, HIV các chất ức chế dung hợp (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trimer và sifuvirtit.

[0190] Các ví dụ về chất ức chế gắn CD4 bao gồm ibalizumab và các chất tương tự CADA.

[0191] Các ví dụ về chất ức chế gp120 bao gồm Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, thuốc kích cỡ nano trên cơ sở bentonit, fostemsavir tromethamin, IQP-0831, và BMS-663068.

[0192] Các ví dụ về chất ức chế CXCR4 bao gồm plerixafor, ALT-1188, peptit N15, và vMIP (Haimipu).

Các chất ức chế HIV thành thực

[0193] Các ví dụ về chất ức chế quá trình thành thực của HIV bao gồm BMS-955176, GSK-3640254 và GSK-2838232.

Các tác nhân đảo ngược tính tiềm tàng

[0194] Các ví dụ về tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn bao gồm các chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), các chất ức chế proteasom như velcad, các chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC), chất ức chế Smyd2, các chất ức chế BET-bromdomain 4 (BRD4), ionomycin, PMA, SAHA (axit suberanilohydroxamic, hoặc suberoyl, anilit, và axit hydroxamic), các kháng thể điều biến IL-15, JQ1, disulfiram, amphotericin B, và các chất ức chế ubiquitin như các chất tương tự largazol, APH-0812, GSK-343, và các chất điều biến thụ thể kiểu toll.

[0195] Các ví dụ về chất ức chế HDAC bao gồm romidepsin, vorinostat, và panobinostat.

[0196] Các ví dụ về chất hoạt hóa PKC bao gồm indolactam, prostratin, ingenol B, và các DAG-lacton.

Các chất ức chế capsid

[0197] Các ví dụ về chất ức chế capsid bao gồm các chất ức chế polyme hóa capsid hoặc các hợp chất phá vỡ capsid, các chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7) như azodicarbonamit, các chất ức chế protein HIV p24 capsid, các loạt GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, và AVI-CAN1-15.

Phép điều trị dựa trên miễn dịch

[0198] Các ví dụ về các phép điều trị trên cơ sở miễn dịch bao gồm các tác nhân điều biến thụ thể kiểu toll như TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, và TLR13; các tác nhân điều biến protein của quá trình tế bào chết theo chương trình 1 (Pd-1); các tác nhân điều biến phối tử gây chết đã được lập trình 1 (PDL-1); các tác nhân điều biến IL-15; DermaVir; interleukin-7; plaquenil (hydroxycloquin); proleukin (aldesleukin, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; interferon alfa được gắn gốc glycol bằng cách hóa học; interferon gama; hydroxyurê; mycophenolat mofetil (MPA) và chất dẫn xuất este của nó mycophenolat mofetil (MMF); ribavirin; polyme polyetylenimin (PEI); gepon; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, protein dung hợp interleukin-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, normferon, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, interleukin-15 tái tổ hợp, RPI-MN, các tác nhân điều biến STING, các tác nhân điều biến RIG-I, các tác nhân điều biến NOD2, SB-9200, và IR-103.

[0199] Các ví dụ về chất chủ vận TLR bao gồm vesatolimod (GS-9620), lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, và telratolimod.

Các chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)

[0200] Các ví dụ về chất ức chế PI3K bao gồm idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotat, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosin, pictilisib, pilaralisib, puquitinib, mesylat, rigosertib, rigosertib natri, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729,

SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, và ZSTK-474.

Chất đối kháng alpha-4/beta-7

[0201] Các ví dụ về chất đối kháng integrin alpha-4/beta-7 bao gồm PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metyl, và vedolizumab.

Các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép, và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh

[0202] Các ví dụ về các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép, và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh bao gồm các DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các chất dẫn xuất của Fab, các kháng thể đặc hiệu kép, các kháng thể tam đặc hiệu, đa trị các kháng thể, bNAb (các kháng thể vô hiệu hóa quy mô rộng HIV), BMS-936559, TMB-360, và các loại hướng đích gp120 hoặc gp41 của HIV, các phân tử tuyển kháng thể hướng đích HIV, các kháng thể đơn dòng kháng CD63, các kháng thể đặc hiệu kép CD3, kháng thể đặc hiệu kép CD16, các kháng thể của virus C kháng GB, các kháng thể đặc hiệu kép kháng GP120/CD4, CCR5, các kháng thể đơn miền kháng nef, kháng thể kháng Rev, kháng thể kháng CD18 có nguồn gốc từ camelid, các kháng thể kháng ICAM-1 có nguồn gốc từ camelid, DCVax-001, các kháng thể hướng đích đến gp140, các kháng thể trên cơ sở gp41 để điều trị bệnh do HIV, các mAb tái tổ hợp của người (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, và MB-66.

[0203] Các ví dụ về các loại hướng đích HIV theo cách đó bao gồm bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, N6LS, N49P61 N49P7, N49P9, N49P11, VRC01 VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, và VRC07. Các ví dụ về các kháng thể HIV đặc hiệu kép bao gồm MGD014, và TMB-đặc hiệu kép.

[0204] Ví dụ về các bNAb đã được phân phối *in vivo* như AAV8-VRC07; ARN thông tin mã hóa kháng thể VRC01 kháng-HIV.

Chất tăng cường được động học

[0205] Các ví dụ về các chất tăng cường được động học bao gồm cobicistat và ritonavir.

Các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh

[0206] Các ví dụ về tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh bao gồm các hợp chất đã bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2004/096286 (của Gilead Sciences), WO2006/015261 (của Gilead Sciences), WO2006/110157 (của Gilead Sciences), WO2012/003497 (của Gilead Sciences), WO2012/003498 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2013/006738 (của Gilead Sciences), WO2013/159064 (của Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (của University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (của Japan Tobacco), US 2014/0221380 (của Japan Tobacco), WO2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), WO2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO2013/006792 (của Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (của Gilead Sciences), WO2013/091096 (của Boehringer Ingelheim), WO2018/145021 (Gilead Sciences), và WO2017/106346 (Gilead Sciences), mọi tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Vaccin HIV

[0207] Các ví dụ về vaccin HIV bao gồm các vaccin peptit, các vaccin protein cấu trúc siêu phân tử tái tổ hợp, các vaccin vật truyền sống, các vaccin ADN, các vaccin peptit thu được từ CD4, các vaccin tổ hợp, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vaccin kiểu phụ C của gp120 HIV monome, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirut-5 tái tổ hợp ADN đa nhánh (rAd5), vaccin rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-G/MVA-CMDR, vaccin HIV-TriMix-ARN thông tin, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, các vaccin có hỗ trợ poly-ICLC, TatImmune, GTU-đa HIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vaccin rVSVIN HIV gag, vaccin SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vaccin Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + vaccin khảm MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, và các vaccin phần tử kiểu virut như vaccin giả virion, CombiVICHvac, vaccin dung hợp LFn-p24 B/C, vaccin ADN trên cơ sở GTU, vaccin ADN gag/pol/nef/env của HIV, vaccin kháng TAT HIV, vaccin polypeptit tiếp hợp, các vaccin tế bào tua, vaccin ADN trên cơ sở gag, GI-2010, gp41 vaccin HIV, vaccin HIV (tá dược PIKA), các vaccin peptit lai

biểu vị I khóa i/MHC nhóm II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vaccin Env đa nhánh, vaccin MVA, Pennvax-GP, vaccin gag HIV vật truyền HCMV thiếu hụt pp71, vaccin peptit tái tổ hợp (nhiễm HIV), NCI, vaccin HIV rgp160, vaccin HIV RNAActive, SCB-703, vaccin Tat Oyi, TBC-M4, vaccin trị liệu HIV, gp120 của HIV UBI, Vacc-4x + romidepsin, vaccin polypeptit gp120 biến thể, vaccin rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI và MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; vaccin dựa trên eOD-GT8 60 đơn vị, PD-201401, env (A, B, C, A/E)/gag (C) vaccin ADN, vaccin protein gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs vaccin HIV (có tá dược GLA-SE), HIV p24gag pri, vaccin ADN plasmid me-boost, các liệu pháp miễn dịch dựa trên vật truyền arenavirut (Vaxwave, TheraT), phác đồ vaccin HIV MVA-BN, gp120 của HIV UBI, vaccin dự phòng dựa trên ARN thông tin, và TBL-1203HI,

Phép điều trị HIV kết hợp

[0208] Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirin, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamit và emtricitabin); ODEFSEY® (tenofovir alafenamit, emtricitabin, và rilpivirin); GENVOYA® (tenofovir alafenamit, emtricitabin, cobicistat, và elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabin; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir alafenamit; tenofovir alafenamit hemifumarat; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudin); dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudin; raltegravir; raltegravir và lamivudin; maraviroc; enfuvirtit; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir và ritonavir); COMBIVIR® (zidovudin và lamivudin; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudin; ABC+3TC); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudin, và lamivudin; ABC+AZT+3TC); rilpivirin; rilpivirin hydroclorua; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir và cobicistat; darunavir và cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfat; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir; lamivudin; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir canxi efavirenz; etravirin; nelfinavir; nelfinavir mesylat; interferon; didanosin; stavudin; indinavir; indinavir sulfat; tenofovir và lamivudin; zidovudin; nevirapin; saquinavir; saquinavir mesylat; aldesleukin; zalxitabin; tipranavir; amprenavir; delavirdin; delavirdin mesylat; Radha-108 (receptol); lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat; efavirenz, lamivudin,

và tenofovir disoproxil fumarat; phosphazid; lamivudin, nevirapin, và zidovudin; abacavir; và abacavir sulfat.

[0209] Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được rằng các tác nhân bổ sung điều trị bệnh liệt kê trên đây có thể được bao gồm ở nhiều hơn một trong số các nhóm nêu trên. Các nhóm cụ thể không nhằm để giới hạn chức năng của các hợp chất được liệt kê ở các nhóm này.

[0210] Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, và hợp chất ức chế proteaza của HIV. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, và chất tăng cường được động học. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ít nhất là một chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit của HIV, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học. Theo một phương án khác, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba hoặc bốn HIV bNAb. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba hoặc bốn HIV bNAb và chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba hoặc bốn HIV bNAb, chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid, và chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV.

[0211] Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất bất kỳ có công thức I) có thể được kết hợp với một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh với liều lượng bất kỳ lượng của hợp chất có công thức I (ví dụ, từ 1mg đến 500mg hợp chất).

[0212] Theo một phương án, các kit chứa hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dung của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được đề xuất.

[0213] Theo một phương án, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh của kit này là tác nhân kháng-HIV, được chọn trong số các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế integraza của HIV, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không có tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV đi vào, các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các chất điều biến miễn dịch, các tác nhân điều trị miễn dịch, các thể tiếp hợp kháng thể-được chất, các tác nhân cải biến gen, các tác nhân hiệu chỉnh gen (như CRISPR/Cas9, các nucleaza ngón tay kềm, các nucleaza về nhà, các nucleaza tổng hợp, các TALEN), các liệu pháp tế bào (như tế bào T của thụ thể kháng nguyên khảm, CAR-T, và các thụ thể tế bào T đã được xử lý, TCR-T, phép điều trị tự trị bằng tế bào T), các hợp chất mà hướng đích capsid HIV, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế polyme hóa capsid, các HIV bNAb, liệu pháp trên cơ sở miễn dịch, các chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), các kháng thể HIV, các kháng thể vô hiệu hóa quy mô rộng HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh, các chất ức chế protein nền HIV p17, các chất đối kháng IL-13, các chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A, các chất ức chế protein-disulfua isomerase, các chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, các chất điều biến gen HIV vif, các chất đối kháng dime hóa Vif, các chất ức chế yếu tố gây dễ nhiễm của virus HIV, các chất ức chế protein TAT, các tác nhân điều biến HIV Nef, các chất điều biến Hck tyrosin kinaza, các chất ức chế dòng kinaza-3 hỗn hợp (MLK-3), các chất ức chế ghép nối HIV, các chất ức chế protein Rev, các chất đối kháng integrin, các chất ức chế nucleoprotein, các tác nhân điều biến yếu tố ghép nối, các chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, các chất ức chế ribonucleaza H của HIV, các chất điều biến retrocyclin, các chất ức chế CDK-9, các chất ức chế phi integrin 1 chốt ICAM-3 sợi nhánh, các chất ức chế protein GAG của HIV, các chất ức chế protein POL của HIV, các chất điều biến yếu tố bổ trợ H, các chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxitydin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, các chất kích thích proprotein convertaza PC9, các chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc ATP, các chất ức chế phức môi transcriptaza nghịch, các chất

ức chế oxidaza G6PD và NADH, các chất tăng cường được động học, liệu pháp điều trị gen HIV, các vacxin HIV, và hỗn hợp của chúng.

[0214] Theo một số phương án, tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh của kit này được chọn từ các thuốc kết hợp đối với HIV, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch của HIV, các chất ức chế integraza của HIV, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không có tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV (đi vào) (dung hợp), các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế capsid, liệu pháp trên cơ sở miễn dịch, các chất ức chế PI3K, các kháng thể HIV, và các kháng thể đặc hiệu kép, và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh, và hỗn hợp của chúng.

[0215] Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV. Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV. Theo phương án cụ thể khác, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, và hợp chất ức chế proteaza của HIV. Theo phương án khác, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit của HIV, và chất tăng cường được động học. Theo các phương án nhất định, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, ít nhất là một chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit của HIV, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học. Theo một phương án khác, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và hai chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV. Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid. Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid. Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và một, hai, ba hoặc bốn HIV bNAbs. Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, một, hai, ba hoặc bốn HIV bNAb và chất ức

chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid. Theo khía cạnh cụ thể, kit này bao gồm hợp chất được bọc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dung của chúng, một, hai, ba hoặc bốn HIV bNAb, chất ức chế HIV capsid hoặc chất ức chế polyme hóa HIV capsid, và chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV.

Phép điều trị kết hợp kiểm soát mức sinh (tránh thai)

[0216] Các tác nhân dùng để điều trị bệnh được sử dụng cho kiểm soát sinh sản (tránh thụ thai) bao gồm cyproteron axetat, desogestrel, dienogest, drospirenon, estradiol valerat, ethinyl estradiol, ethynodiol, etonogestrel, levomefolat, levonorgestrel, lynestrenol, medroxyprogesteron axetat, mestranol, mifepriston, misoprostol, nomegestrol axetat, norelgestromin, norethindron, noretynodrel, norgestimat, ormeloxifen, segesterson axetat, ulipristal axetat, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Điều trị gen và điều trị tế bào

[0217] Điều trị gen và điều trị tế bào bao gồm cải biến di truyền để làm câm một gen; các cách thức di truyền để trực tiếp diệt các tế bào đã bị nhiễm; truyền các tế bào miễn dịch đã được thiết kế để thay thế phần lớn của hệ miễn dịch của chính bệnh nhân để tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với các tế bào đã bị nhiễm, hoặc hoạt hóa hệ miễn dịch của chính bệnh nhân để diệt các tế bào đã bị nhiễm, hoặc phát hiện và diệt các tế bào đã bị nhiễm; và các cách thức di truyền để cải biến hoạt tính tế bào để tiếp tục làm thay đổi đáp ứng miễn dịch nội sinh chống nhiễm khuẩn.

[0218] Các ví dụ về tế bào tua điều trị bao gồm AGS-004.

[0219] Ví dụ của các thuốc hiệu chỉnh gen CCR5 như SB-728T

[0220] Ví dụ của các chất ức chế gen CCR5 như Cal-1

[0221] C34-CCR5/C34-CXCR4 biểu hiện tế bào T dương tính với CD4

[0222] Liệu pháp điều trị tế bào T tự trị tải nạp bởi AGT-103

[0223] Liệu pháp điều trị gen AAV-eCD4-Ig

Các yếu tố hiệu chỉnh gen

[0224] Hệ hiệu chỉnh gen được chọn từ nhóm bao gồm: hệ CRISPR/Cas9, hệ nucleaza ngón tay kẽm, hệ TALEN, hệ endonucleaza về tổ, và hệ meganucleaza.

[0225] Các ví dụ về hệ CRISPR/Cas9 hướng đích đến HIV bao gồm EBT-101.

Điều trị tế bào CAR-T

[0226] Quần thể tế bào tác động miễn dịch đã được xử lý để biểu hiện thụ thể kháng nguyên khảm (CAR), trong đó CAR chứa miền liên kết kháng nguyên của HIV. Kháng nguyên HIV bao gồm protein bao HIV hoặc một phần của nó, gp120 hoặc một phần của nó, vị trí liên kết CD4 trên gp120, vị trí liên kết cảm ứng bởi CD4 trên gp120, N glycan trên gp120, V2 của gp120, vùng đầu gần màng trên gp41. tế bào tác động miễn dịch là tế bào T hoặc tế bào NK. Theo một số phương án, tế bào T là tế bào T CD4+, tế bào T CD8+, hoặc tổ hợp của chúng. Các tế bào có thể là tự thân hoặc dị sinh.

[0227] Các ví dụ về HIV CAR-T bao gồm VC-CAR-T, điều trị tế bào CART kháng-CD4, các tế bào gốc tạo huyết tự thân mà đã được xử lý về mặt di truyền để biểu hiện CD4 CAR và peptit C46.

Điều trị tế bào TCR-T

[0228] Các tế bào TCR-T được xử lý để hướng đích các peptit có nguồn gốc từ HIV có mặt trên bề mặt các tế bào đã bị nhiễm virus.

Điều trị HIV dài hạn

[0229] Các ví dụ về thuốc mà đang được phát triển làm phác đồ dài hạn bao gồm cabotegravir, rilpivirin, integraza LA bất kỳ, VM-1500 LAI, maraviroc (LAI), tenofovir cấy dưới da, MK-8591 cấy dưới da, doravirin, raltegravir, và dolutegravir tác dụng kéo dài.

[0230] Theo các phương án nhất định, khi hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp với một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như nêu trên, các thành phần của chế phẩm này được dùng theo phác đồ đồng thời hoặc liên tục. Khi được dùng liên tục, tổ hợp này có thể được dùng thành hai hoặc nhiều lần.

Đường dùng

[0231] Hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của chúng, (trong bản mô tả này còn được gọi là hoạt chất) có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh lý cần được điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, đường trực tràng, đường

mũi, khu trú (kể cả đặt trong má và dưới lưỡi), qua da, âm đạo và ngoài đường tiêu hóa (kể cả dưới da, tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng cứng), và các nhóm tương tự. Có thể thấy rằng đường dùng thích hợp có thể thay đổi, ví dụ, theo tình trạng của người nhận. Theo các phương án nhất định, các hợp chất đã bộc lộ có thể được dùng liều ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, các hợp chất đã bộc lộ có thể được dùng liều qua đường tĩnh mạch, dưới da, hoặc tiêm bắp. Theo các phương án nhất định, các hợp chất đã bộc lộ là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

[0232] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của chúng, được dùng bằng bơm tiêm thích hợp đối với việc dùng hợp chất này. Theo một số phương án, bơm tiêm là loại dùng một lần. Theo một số phương án, bơm tiêm có thể dùng lại được. Theo một số phương án, bơm tiêm được nạp sẵn hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của nó.

[0233] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của chúng, được dùng bằng thiết bị tiêm tự động bao gồm bơm tiêm. Theo một số phương án, bơm tiêm là loại dùng một lần. Theo một số phương án, bơm tiêm có thể dùng lại được. Theo một số phương án, bơm tiêm được nạp sẵn hợp chất này công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của nó.

Chế độ dùng liều

[0234] Theo một số phương án, hợp chất này, như hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của chúng, được cho đối tượng dùng theo phác đồ liều dùng hữu hiệu trong khoảng thời gian mong muốn hoặc kéo dài mong muốn, như ít nhất là khoảng một lần mỗi ngày, ít nhất là khoảng mỗi tuần một lần, ít nhất là khoảng mỗi tháng một lần, ít nhất là khoảng 2 tháng một lần, ít nhất là khoảng 3 tháng một lần, ít nhất là khoảng 4 tháng một lần, ít nhất là khoảng 6 tháng một lần, hoặc ít nhất là khoảng 12 tháng một lần hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng theo lịch hằng ngày hoặc không liên tục. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng theo lịch hằng tuần. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng theo lịch hằng tháng. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng hai tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng ba tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng

bốn tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng năm tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng 6 tháng một lần.

[0235] Theo một số phương án, hợp chất này, như hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, được cho đối tượng dùng bằng cách tiêm dưới da hoặc tiêm bắp ít nhất là khoảng mỗi tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó), được cho đối tượng dùng bằng cách tiêm dưới da hoặc tiêm bắp ít nhất là khoảng 2 tháng một lần hoặc ít nhất là khoảng 3 tháng một lần, hoặc ít nhất là khoảng 4 tháng một lần, hoặc ít nhất là khoảng 6 tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó), được dùng cho đối tượng qua đường dưới da ít nhất là khoảng mỗi tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó), được dùng cho đối tượng qua đường dưới da ít nhất là khoảng 2 tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó), được dùng cho đối tượng qua đường dưới da ít nhất là khoảng 3 tháng một lần.

[0236] Theo một số phương án, liều lượng hoặc tần suất dùng liều của hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, được điều chỉnh trong quá trình điều trị, trên cơ sở quyết định của bác sỹ điều trị.

[0237] Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**) hoặc muối được dụng của nó, có thể được dùng với liều lượng mà là hữu hiệu. Ví dụ, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg hợp chất.

[0238] Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm event-driven việc dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, to đối tượng.

[0239] Các thuật ngữ “theo sự kiện” và “dùng theo sự kiện” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, (1) trước một sự kiện (ví dụ, 2 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 5 ngày, hoặc 7 hoặc nhiều ngày trước một sự kiện) khiến cho cá thể phơi nhiễm HIV (hoặc sự kiện mà theo cách khác sẽ làm tăng nguy cơ cá thể bị nhiễm HIV); và/hoặc (2) trong quá trình sự kiện (hoặc nhiều hơn một sự kiện tái lập) khiến cho cá thể phơi nhiễm HIV (hoặc sự kiện mà theo cách khác sẽ làm tăng nguy cơ cá thể bị nhiễm HIV); và/hoặc (3) sau sự kiện (hoặc sau sự kiện cuối cùng trong số một loạt sự kiện tái lập) khiến cho cá thể phơi nhiễm HIV (hoặc sự kiện mà theo cách khác sẽ làm tăng nguy cơ cá thể bị nhiễm HIV). Theo một số phương án, việc dùng theo sự kiện được thực hiện trước khi đối tượng phơi nhiễm HIV. Theo một số phương án, việc dùng theo sự kiện được thực hiện sau khi đối tượng phơi nhiễm HIV. Theo một số phương án, việc dùng theo sự kiện được thực hiện trước khi đối tượng phơi nhiễm HIV và sau khi đối tượng phơi nhiễm HIV.

[0240] Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng trước khi đối tượng phơi nhiễm HIV.

[0241] Ví dụ về phác đồ liều dùng theo sự kiện bao gồm việc dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, trong vòng 24 đến 2 giờ trước khi phơi nhiễm HIV (ví dụ, hoạt động tình dục lần thứ nhất với bạn tình đã biết là dương tính với HIV, kể cả giao cấu tình dục), tiếp theo việc dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng, 24 giờ một lần trong giai đoạn phơi nhiễm (ví dụ, sinh hoạt tình dục với bạn tình đã biết là dương tính với HIV), tiếp theo là dùng tiếp hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, sau lần phơi nhiễm cuối cùng (ví dụ, sinh hoạt tình dục với bạn tình đã biết là dương tính với HIV), và một lần cuối cùng dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, 24 giờ, sau đó.

[0242] Ví dụ tiếp theo về phác đồ liều dùng theo sự kiện bao gồm việc dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, trong vòng 24 giờ trước khi phơi nhiễm HIV (ví dụ, sinh hoạt tình dục với bạn tình đã biết là dương tính với HIV), sau đó dùng hằng ngày trong giai đoạn phơi nhiễm (ví dụ, sinh hoạt tình dục với bạn tình đã biết là dương tính với HIV,

kể cả giao cấu tình dục lần cuối cùng), tiếp theo là dùng lần cuối cùng khoảng 24 giờ sau lần phơi nhiễm cuối cùng (mà có thể là liều cao hơn, như liều gấp đôi).

[0243] Theo các phương án nhất định, ví dụ, khi được dùng làm PrEP, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng hằng ngày. Theo các phương án nhất định, ví dụ, khi được dùng làm PrEP theo sự kiện, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng 1 giờ đến 10 ngày, 1 giờ đến 7 ngày, 1 giờ đến 5 ngày, 1 đến 72 giờ, 1 đến 48 giờ, 1 đến 24 giờ, hoặc 12 đến 12 giờ trước sự kiện khiến cá thể có thể bị tăng nguy cơ nhiễm HIV (ví dụ, trước khi sinh hoạt tình dục hoặc phơi nhiễm theo cách khác với virus HIV). Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của nó, dùng trong vòng 10 ngày, 7 ngày, 5 ngày, 72 giờ, 60 giờ, 48 giờ, 24 giờ, 12 giờ, 9 giờ, 6 giờ, 4 giờ, 3 giờ, 2 giờ, hoặc 1 giờ trước sự kiện khiến cá thể có thể bị tăng nguy cơ nhiễm HIV (ví dụ, trước khi sinh hoạt tình dục hoặc phơi nhiễm theo cách khác với virus HIV). Theo các phương án nhất định, khi hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng trước hiện tượng (ví dụ, được dùng trước hiện tượng) mà sẽ làm tăng nguy cơ cá thể bị nhiễm HIV, nó được dùng hằng ngày trước sự kiện (ví dụ, sinh hoạt tình dục). Theo các phương án nhất định, khi hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng trước sự kiện khiến cá thể có thể bị tăng nguy cơ nhiễm HIV, nó được dùng một đến ba lần trước sự kiện này.

[0244] Theo một số phương án, ví dụ, khi được dùng làm một phần của phác đồ PrEP theo sự kiện, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng trong thời gian phơi nhiễm HIV. Theo các phương án nhất định trong đó hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, dùng trước khi phơi nhiễm, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng hằng ngày (ví dụ, làm một liều) trong thời gian phơi nhiễm HIV (ví dụ, trong giai đoạn sinh hoạt tình dục với bạn tình đã biết là dương tính với HIV). Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dụng của chúng, dùng hằng ngày (ví dụ, trong thời gian 1 ngày đến 7 ngày) sau lần

cuối cùng phơi nhiễm HIV (ví dụ, sau giai đoạn sinh hoạt tình dục với bạn tình đã biết là dương tính với HIV). Theo một số phương án, việc dùng được tiếp tục trong thời gian 1 hoặc 2 ngày sau lần cuối cùng phơi nhiễm HIV.

[0245] Các ví dụ bổ sung về PrEP và/hoặc PEP có thể được thấy, ví dụ, ở thử nghiệm lâm sàng tóm tắt tên là “Dự phòng trước phơi nhiễm kháng retrovirus khi có nhu cầu đối với nhiễm HIV ở đàn ông có quan hệ tình dục với đàn ông” (Thử nghiệm lâm sàng # NCT01473472); thử nghiệm lâm sàng tóm tắt có tên là “Ngăn ngừa HIV ở Île-de-France” (Thử nghiệm lâm sàng # NCT03113123), và trong tài liệu Molina, *et al. N. Engl. J. Med.* 2015, 353:2237-2246, nội dung của từng tài liệu trong số này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

[0246] Theo một số phương án, các phương pháp làm giảm nguy cơ nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm việc dùng hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa**, hoặc **XIb**, hoặc muối được dùng của chúng, kết hợp với hoạt động tình dục an toàn hơn. Theo các phương án nhất định, các phương pháp làm giảm nguy cơ nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm dùng cho cá thể có nguy cơ nhiễm HIV. Các ví dụ về cá thể có nguy cơ cao nhiễm HIV bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cá thể mà có nguy cơ lây nhiễm HIV qua đường tình dục.

[0247] Theo một số phương án, giảm nguy cơ nhiễm HIV ít nhất là khoảng 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc 95%. Theo một số phương án, giảm nguy cơ nhiễm HIV ít nhất là khoảng 75%. Theo một số phương án, giảm nguy cơ nhiễm HIV là khoảng 80%, 85%, hoặc 90%.

Chế phẩm

[0248] Các chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng trong nước và không trong nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, các dung dịch đệm, các chất kháng khuẩn và các chất tan mà khiến cho chế phẩm này tương thích với máu của người nhận dự kiến; và các loại huyền phù vô trùng trong nước và không trong nước mà có thể bao gồm các tác nhân tạo huyền phù và các tác nhân làm đặc. Theo các phương án nhất định huyền phù là vi huyền phù. Theo các phương án nhất định huyền phù là huyền phù cỡ nano.

[0249] Theo một số phương án, các chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tiêm bắp (IM) và tiêm dưới da (SC)) sẽ bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Các tá dược nên tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và về mặt sinh lý học không độc đối với người tiếp nhận chúng. Các ví dụ về tá dược thích hợp là mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết của chế phẩm ngoài đường tiêu hóa và có thể được tìm thấy, ví dụ,

ở *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), tái bản lần thứ 6 năm 2009.

[0250] Theo các phương án nhất định, hoạt chất (ví dụ, hợp chất có công thức **I, II, IIIa, IIIb, IV, Va, Vb, VI, VIIa, VIIb, VIII, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb XI, XIa**, hoặc **XIb**) có mặt ở dạng axit tự do.

[0251] Theo các phương án nhất định được phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này là chế phẩm ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, chế phẩm được dùng qua đường dưới da cho đối tượng có nhu cầu. Theo các phương án nhất định, chế phẩm được dùng để tiêm bắp cho đối tượng có nhu cầu.

[0252] Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với các thành phần không có hoạt tính để tạo ra dạng liều lượng có thể thay đổi tùy theo đối tượng điều trị dự kiến và cách dùng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa khoảng 1 đến 1000mg hoạt chất được bào chế với lượng thích hợp của nguyên liệu chất mang thích hợp (ví dụ, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu tá dược). Theo các phương án nhất định, nguyên liệu chất mang thay đổi trong khoảng từ 5% đến 95% tổng các chế phẩm (theo trọng lượng).

[0253] Cần phải hiểu rằng ngoài các thành phần được nêu cụ thể trên đây các chế phẩm theo các phương án này có thể bao gồm các tác nhân thông thường khác trong lĩnh vực kỹ thuật này về loại chế phẩm liên quan, ví dụ, các loại thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm các tác nhân tạo vị.

Các chữ viết tắt

[0254] Các chữ viết tắt như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa tương ứng như sau:

ACN	axetonitril
aq.	có nước
AXI	đăng dung môi trao đổi ion
AZ-H	amyloza tris(3-clo-4-metylphenylcarbamat)
AZT	azidothymidin hoặc zidovudin
atm	áp suất khí quyển
Bn	benzyl
bNAbs	các kháng thể vô hiệu hóa HIV quy mô rộng

Boc hoặc BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Boc ₂ O	đi- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
Cbz	benzyloxycarbonyl
CbzCl hoặc Cbz-Cl	benzyl clorofomat
Cp	xyclopentadienyl
CC ₅₀	50% nồng độ độc đối với tế bào
CCM	môi trường nuôi cấy tế bào
Cp ₂ TiMe ₂	đimetyltitanoxen hoặc bis(xyclopentadienyl)đimetyltitan hoặc chất phản ứng Petasis
DBU	1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	đicloetan
DCM	điclometan
dd	vạch đôi kép
ddd	hai cặp vạch đôi
dddd	vạch đôi của hai cặp vạch đôi
ddq	vạch đôi kép của vạch bốn
ddt	hai cặp vạch ba
DIPEA	<i>N,N</i> -điisopropyletylamin
DMF	đimetylformamit
DMP	Dess Martin periodinan
DMSO	đimetylsulfoxit
dpm	dipivaloylmetanato hoặc 2,2,6,6-tetrametyl-3,5- heptandionato
dq	cặp vạch bốn
dt	cặp vạch ba
dtd	hai vạch đôi chập ba
EC ₅₀	một nửa nồng độ hữu hiệu tối đa
Et	etyl
Et ₂ O	đietyl ete
Et ₃ N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
FBS	huyết thanh bào thai bê (môi trường nuôi cấy)
Gen	thế hệ

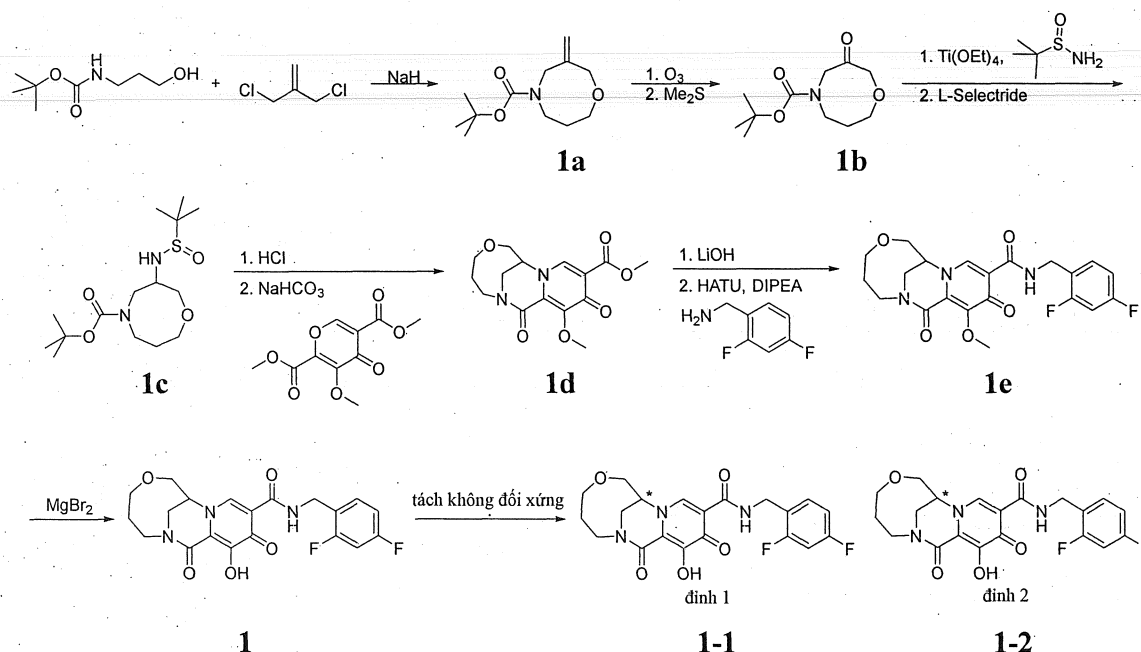
Grubbs Gen 1	chất xúc tác Grubbs TM thế hệ 1
h	giờ
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
HS	huyết thanh của người
Hz	hertz
IA	amyloza tris(3,5-đimetylphenylcarbamat)
IB	xenluloza tris(3,5-đimetylphenylcarbamat)
IPA	rượu isopropyllic
LA	tác dụng kéo dài
LCMS hoặc LC-MS	sắc ký lỏng-phổ khối
m	đa vạch
M	phân tử gam
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeI	metyl iodua
MeLi	metylithi
MeMgBr	metylmagie bromua
MeOH	metanol
Me ₂ S	đimetyl sulfua
Me ₃ SiCHN ₂	(trimetylsilyl)điazometan
MHz	megahertz
min.	phút
mmol	milimol
μM	micromol
μmol	micromol
mL	mililit
Mn(dpm) ₃	tris(đipivaloylmetanato)mangan
MS	phổ khối
MT-4 hoặc MT4	dòng tế bào T của người kim loại-thionein 4
m/z	khối lượng so với điện tích
N	N (đương lượng)
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân

OAc	axetat
OD-H	xenluloza tris(3,5-đimetylphenylcarbamat)
p	vạch chập năm
PA	protein đã điều chỉnh
Ph	phenyl
PhCHO	benzaldehyt
PhSiH ₃	phenylsilan
ppm	phần triệu
prep.	điều chế
q	vạch bốn
qd	vạch bốn của vạch đôi
rac	triệt quang
rel	tương đối (hóa học lập thể hoặc cấu hình)
RLuc	Renilla luxiferaza hoặc Renilla-luxiferin 2-monooxygenaza
RP	pha đảo
RPMI	Roswell Park Memorial Institute (môi trường nuôi cấy)
RT hoặc R.T.	nhiệt độ trong phòng
s	vạch đơn
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SGC	sắc ký khí solvat hóa
STAB	natri triaxetoxibohyđrua
t	vạch ba
td	ba vạch đôi
tdd	ba cặp vạch đôi
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
Ti(OEt) ₄	titan(IV) etoxit
TMS	trimetylsilyl
TLR	thụ thể kiểu Toll
tt	ba vạch ba
UV	cực tím
wt	trọng lượng

Các ví dụ sau được nêu nhằm mục đích minh họa, không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế (S)- và (R)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (1-1, 1-2):



Tổng hợp *tert*-butyl 3-metylen-1,5-oxazocan-5-carboxylat (**1a**):

[0255] Dung dịch chứa *tert*-butyl N-(3-hydroxypropyl)carbamate (1005,4mg, 5,74mmol) trong DMF (20ml) được khuấy trong bể làm lạnh bằng nước đá ở dạng dung dịch natri hydrua 60% trong dầu khoáng (~526mg, 13,2mmol) được bổ sung thành từng phần. Sau khi khuấy ~30 phút tại bể làm lạnh, 3-clo-2-(clometyl)prop-1-en (0,61ml, 5,80mmol) được bổ sung vào trong thời gian 15 phút bằng cách sử dụng đường dẫn xanh. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước đá từ từ và pha loãng bằng nước (~100ml) trước khi chiết sản phẩm bằng etyl axetat (2 x ~100ml). Sau khi các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước (~100 đến 150ml x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến ~70% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 171,74 [M+H-C₄H₈]⁺.

Tổng hợp *tert*-butyl 3-oxo-1,5-oxazocan-5-carboxylat (**1b**):

[0256] *tert*-butyl 3-metylen-1,5-oxazocan-5-carboxylat (hợp chất **1a**, 339mg, 1,49mmol) trong metanol (10ml) được khuấy tại bể ở nhiệt độ -78°C khi ozon được sục qua hỗn hợp này cho đến khi xuất hiện màu xanh. khi màu xanh ozon xuất hiện, đimetyl sulfua (5ml) được bổ

sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 100% ethyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 251,96 $[M+Na]^+$.

Tổng hợp *tert*-butyl 3-((*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,5-oxazocan-5-carboxylat (**1c**):

[0257] Dung dịch chứa hợp chất **1b** (315mg, 1,38mmol), *rac*-2-metylpropan-2-sulfinamit (170,3mg, 1,41mmol), và titan (IV) etoxit (0,59ml, 2,81mmol) trong THF (5,5ml) được hồi lưu tại bể ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được làm lạnh tiếp đến nhiệt độ khoảng -50°C trước khi L-Selectrit 1M trong THF (5,5ml) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến nhiệt độ 0°C và metanol được bổ sung cho đến khi không còn thoát khí. Nước muối được bổ sung vào dung dịch và khuấy mạnh, hỗn hợp thu được lọc qua Celite®, và các chất rắn được rửa bằng ethyl axetat. Sau khi dịch lọc được chiết bằng ethyl axetat (x 3), các phân đoạn hữu cơ cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (x 1), được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 50% đến 100% ethyl axetat trong hexan, tiếp theo 0% đến 20% metanol trong ethyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 334,94 $[M+H]^+$.

Tổng hợp methyl 13-metoxi-1,12-đioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d]-[1,4,7]oxadiazexin-11-carboxylat (**1d**):

[0258] Dung dịch chứa hợp chất **1c** (274mg, 0,82mmol) trong diclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng làm dung dịch HCl 4N trong dioxan (4ml) được bổ sung vào. Sau thời gian 1 giờ, huyền phù thu được cô và làm khô qua đêm. Dimetyl 3-metoxi-4-oxo-4H-pyran-2,5-đicarboxylat (242,5mg, 1,00mmol) và natri bicacbonat (278,4mg, 3,31mmol) trong nước (1ml) và metanol (3ml) được bổ sung vào bình chứa cặn này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ và trong bể ở nhiệt độ 40°C.

[0259] Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô, và cặn được hòa tan trong dung dịch nước DMF, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 323,16 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (**1e**):

[0260] 1N lithi hydroxit (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxylat (hợp chất **1d**, 30,8mg, 95,6 μ mol) trong metanol (0,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (~0,2ml), dung dịch thu được cô đến khô và làm bay hơi đồng thời với toluen (x 3). (2,4-điflophenyl)metanamin (26,1mg, 182 μ mol), 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 62,2mg, 163,5 μ mol), và DMF (1ml) được bổ sung vào căn trước và khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở dạng N,N-điisopropyletylamin (0,1ml, 574,1 μ mol). Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (x 2), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (x 2) và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), hai phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, lọc, và được cô. Căn được hòa tan trong DMF, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 434,22 [M+H]⁺.

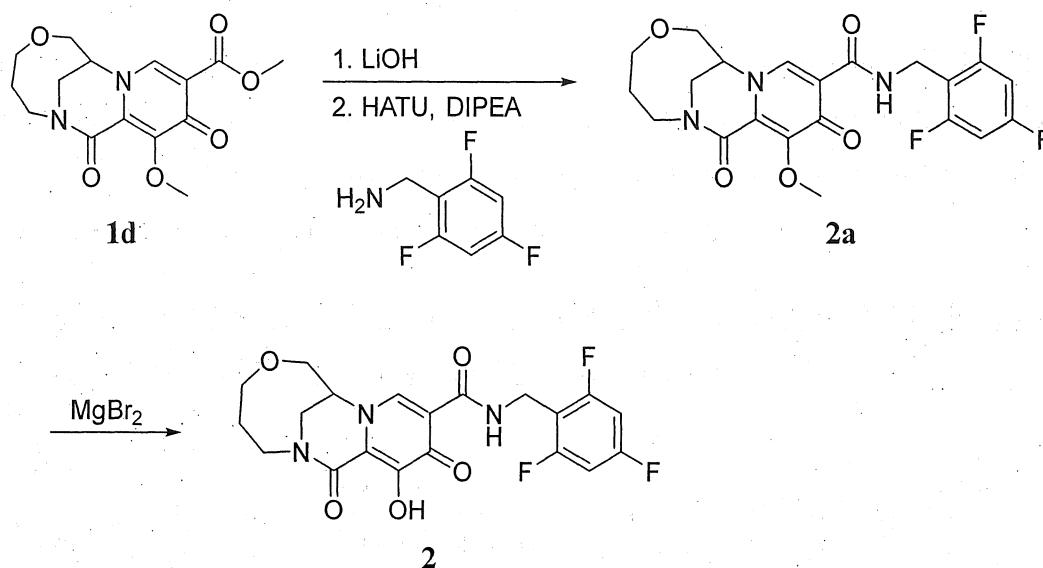
Tổng hợp (rac), (S)- và (R)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (1, 1-1, 1-2):

[0261] Magie bromua (16,2mg, 88,5 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(2,4-điflobenzyl)-13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (hợp chất **1e**, 13,7mg, 31,6 μ mol) trong axetonitril (1ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 50°C. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và căn được nghiền cùng với dung dịch HCl 2N (~0,5ml) và nước (~1,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi xử lý bằng năng lượng âm thanh, huyền phù được pha loãng bằng DMF (3ml) để biến nó thành dung dịch, trước khi lọc. Dung dịch đã được lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 420,23 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-*d*₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 6,93 (ddq, *J* = 10,8, 5,8, 2,8 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz,

2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 33,0$ Hz, 4H), 3,95 (dd, $J = 14,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,13 (ddd, $J = 13,9, 7,5, 4,6$ Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -114,07 (p, $J = 7,6$ Hz), -116,55 (q, $J = 8,7$ Hz).

[0262] N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-đioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (hợp chất **1**, 15mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột AZ-H bằng cách sử dụng đồng dung môi ethanol-TFA để tạo ra hợp chất **1-1** và hợp chất **1-2**.

Ví dụ 2: Điều chế 13-hydroxy-1,12-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (2):



Tổng hợp 13-metoxi-1,12-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (**2a**):

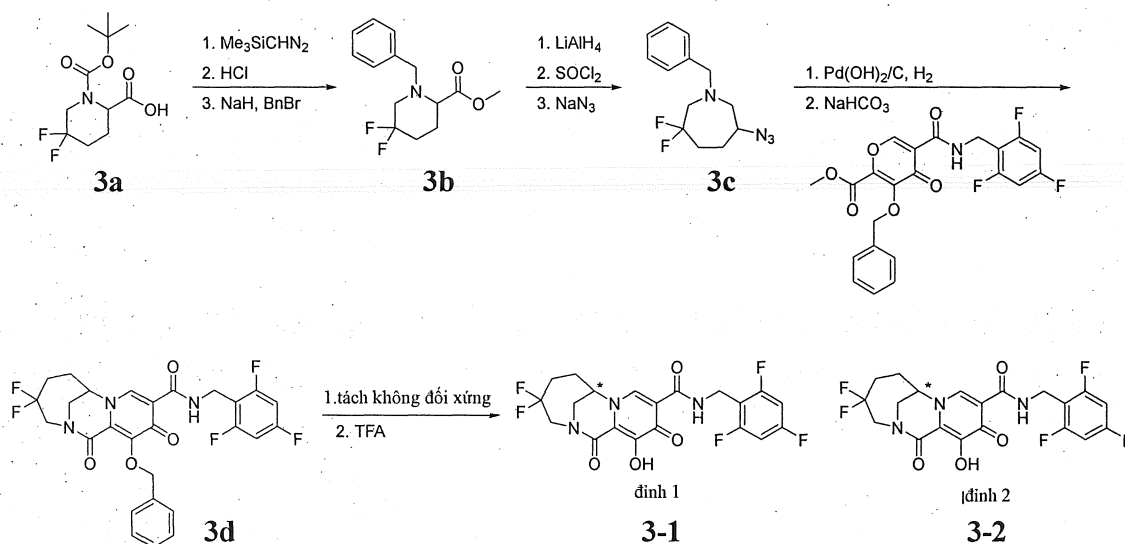
[0263] 1N lithi hydroxit (0,2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 13-metoxi-1,12-đioxo-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxylat (hợp chất **1d**, 32,7mg, 101,5 μ mol) trong metanol (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (~0,2ml), dung dịch thu được cô đến khô và làm bay hơi đồng thời với toluen (x 3). vào cạn trước được bổ sung (2,4,6-triflophenyl)metanamin (30,8mg, 191,15 μ mol), 1-[bis(đimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 57,9mg, 152,2 μ mol), và DMF (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở dạng N,N-diisopropyletylamin (0,1ml, 574,1 μ mol). Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (x 2), dung dịch natri

bicacbonat bão hòa (x 2) và nước muối (x 1). Sau khi các phân đoạn trong nước được chiết bằng ethyl axetat (x 1), hai phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và được cô. Cặn được hòa tan trong DMF, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế, hai lần (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 452,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazexin-11-carboxamit (2):

[0264] Magie bromua (16,2mg, 88,0 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 13-metoxyl-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,7,8,12-hexahydro-3H-2,8-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]-oxadiazexin-11-carboxamit (hợp chất **2a**, 9,3mg, 20,6 μ mol) trong axetonitril (1ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 50°C. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô, và cặn được hòa tan trong DMF (0,5ml) và dung dịch HCl 2N (0,1ml). sau khi lọc dung dịch, dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 420,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (td, $J = 8,8, 6,4$ Hz, 1H), 6,93 (ddq, $J = 10,8, 5,8, 2,8$ Hz, 2H), 4,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 33,0$ Hz, 4H), 3,95 (dd, $J = 14,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,13 (ddd, $J = 13,9, 7,5, 4,6$ Hz, 1H), 2,06 -1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -114,07 (p, $J = 7,6$ Hz), -116,55 (q, $J = 8,7$ Hz).

Ví dụ 3: Điều chế (R)- và (S)-(7R)-4,4-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (3-1, 3-2):



Tổng hợp 1-benzyl-5,5-điflopiperidin-2-carboxylat (**3b**):

[0265] Dung dịch chứa axit 1-*tert*-butoxycarbonyl-5,5-điflo-piperidin-2-carboxylic (hợp chất **3a**, 1,999g, 7,54mmol) được hòa tan trong metanol ở nhiệt độ 0°C, và (trimetylsilyl)-diazometan 2M trong dietyl ete (~10ml) được bổ sung cho đến khi màu vàng ổn định. Sau thời gian 15 phút, dung dịch axit axetic loãng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi mất màu vàng, và hỗn hợp này được cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra 1-(*tert*-butyl) 2-metyl 5,5-điflopiperidin-1,2-đicarboxylat.

[0266] Dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 2-metyl 5,5-điflopiperidin-1,2-đicarboxylat (1,94g, 6,93mmol) được hòa tan trong điclorometan (15ml) và dung dịch HCl 4N trong đioxan (15ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 3 giờ, dung dịch này được cô và cặn được hòa tan trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (x 2). Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (x 1), làm khô trên MgSO₄, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 100% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl 5,5-điflopiperidin-2-carboxylat.

[0267] Dung dịch chứa metyl 5,5-điflopiperidin-2-carboxylat (962mg, 5,37mmol) trong DMF (15ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C ở dạng dung dịch natri hydrua 60% trong dầu khoáng (305mg, 7,63mmol) được bổ sung từng phần. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, benzyl bromua (0,96ml, 8,1mmol) được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

0°C trong thời gian 1 giờ và nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, thêm dung dịch natri hydrua 60% trong dầu khoáng (150mg, 3,75mmol) và benzyl bromua (0,5ml, 4,20mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 2N (~4ml) ở nhiệt độ 0°C và pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (~100ml) trước khi sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (~100ml x 2). Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước (150ml x 1), được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 100% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 270,10 [M+H]⁺.

Tổng hợp 6-azido-1-benzyl-3,3-đifloazepan (3c):

[0268] Dung dịch chứa metyl 1-benzyl-5,5-điflo-piperidin-2-carboxylat (1011mg, 3,76mmol) trong THF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C ở dạng dung dịch 1M LiAlH₄ (5ml, 5mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C và được tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (0,19ml), 15% NaOH (0,19ml), và nước (0,57ml), liên tục, và pha loãng bằng etyl ete (~15ml). Sau khi huyền phù thu được khuấy mạnh trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này được lọc qua Celite® và dịch lọc được xử lý bằng MgSO₄ và lọc lại. Dịch lọc được cô để tạo ra (1-benzyl-5,5-điflopiperidin-2-yl)metanol. MS (*m/z*) 242,10 [M+H]⁺.

[0269] (1-Benzyl-5,5-điflo-2-piperidyl)metanol (606,6mg, 2,51mmol) được hòa tan trong toluen (10ml) và thionyl clorua (3ml, 41,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C. Sau 1,25 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hòa tan trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa (~20ml) và etyl axetat (~25ml). Sau khi hai phân đoạn được tách, phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (~25ml x 1). Các phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối (~20ml x 1), được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 1-benzyl-2-(clometyl)-5,5-điflopiperidin chưa được tinh chế. MS (*m/z*) 260,10 [M+H]⁺.

[0270] Clorua chưa được tinh chế và natri azit (187mg, 2,88mmol) trong DMSO (4ml) được khuấy trong bể ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ và làm nguội ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (~50ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (~5ml) và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (~30ml x 3). Các phần chiết được rửa bằng nước (~50ml x 1), được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄), và được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký trên silicagel rửa giải 0% đến 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 267,06 [M+H]⁺.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-4,4-điflo-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**3d**):

[0271] Huyền phù chứa 6-azido-1-benzyl-3,3-điflo-azepan (323mg, 1,21mmol) và 20% paladi hydroxit trên cacbon (49mg) trong metanol (10ml) và cô HCl (0,5ml) được khuấy trong khí quyển H₂ trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite® và rửa bằng metanol. Dịch lọc và các nước rửa được kết hợp và cô hoàn toàn để thu được 6,6-đifloazepan-3-amin dihydroclorua chưa được tinh chế.

[0272] 6,6-đifloazepan-3-amin dihydroclorua chưa được tinh thể (119,9mg, 0,54mmol), methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (280,8mg, 0,63mmol), và natri bicarbonat (238,7mg, 2,84mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) và nước (1ml) và dung dịch thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hòa tan trong etyl axetat và nước. Sau khi hai phân đoạn được tách, phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), và hai phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước (x 1), được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 5% metanol trong diclometan để tạo ra sản phẩm tinh khiết một phần.

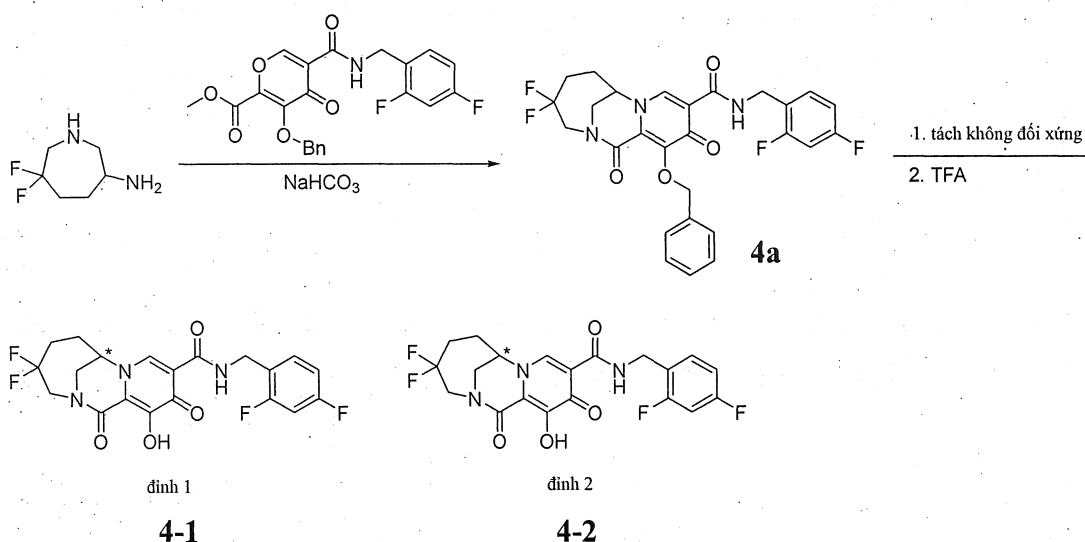
[0273] Sản phẩm tinh khiết một phần được hòa tan trong DMF, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 30% đến 90% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút, và được gom phân đoạn được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 548,14 [M+H]⁺.

Tổng hợp (R)- và (S)-(7R)-4,4-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**3-1. 3-2**)

[0274] 12-(benzyloxy)-4,4-điflo-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **3d**, 140,7mg) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng metanol đồng dung môi để tạo ra 47,4mg hợp chất **3d-1** và 46,9mg hợp chất **3d-2**. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong toluen (0,5ml) và axit trifloaxetic (3ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Từng chất phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký trên silicagel rửa giải 0% đến 14% metanol trong diclometan để tạo ra các hợp chất tương ứng nêu ở đề mục. MS (*m/z*) 458,16 [M+H]⁺. ¹H NMR

(400MHz, axetonitril- d_3) δ 12,34 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,02 - 6,66 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,70 (ddt, $J = 14,4, 11,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 13,5, 4,2$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 13,6, 8,2$ Hz, 1H), 3,89 (ddt, $J = 11,8, 7,8, 3,7$ Hz, 1H), 3,19 (ddd, $J = 31,8, 14,2, 1,9$ Hz, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 1H).

Ví dụ 4: Điều chế (R)- và (S)-(7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-4,4-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (4-1, 4-2):



Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-4,4-điflo-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**4a**):

[0275] Unpurified 6,6-đifloazepan-3-amin dihydroclorua (116,7mg, 0,52mmol), metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (273,2mg, 0,64mmol), và natri bicarbonat (225,7mg, 2,69mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) và nước (1ml) và dung dịch thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hòa tan trong etyl axetat và nước. Sau khi hai phân đoạn được tách, phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (x 1), và hai phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước (x 1), được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 5% metanol trong điclorometan để tạo ra sản phẩm tinh khiết một phần.

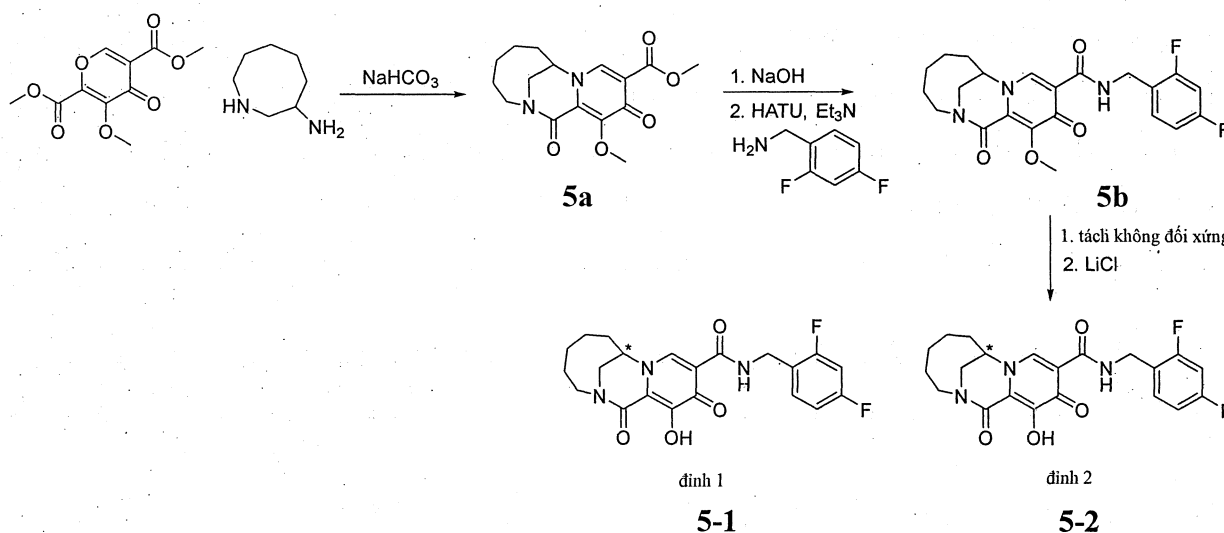
[0276] Sản phẩm tinh khiết một phần được hòa tan trong DMF, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 30% đến 90% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút,

và được gom phân đoạn được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 530,12 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (*R*)- và (*S*)-(7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4,4-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**4-1**, **4-2**):

[0277] 12-(benzyloxy)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4,4-điflo-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3-*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **4a**, 133mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng metanol đồng dung môi để tạo ra hợp chất **4a-1** và hợp chất **4a-2**. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong toluen (0,5ml) và axit trifloaxetic (3ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Từng phản ứng được cô và cạn được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký trên silicagel rửa giải 0 đến 14% metanol trong điclorometan để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 440,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 12,36 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 1H), 6,94 (ddq, $J = 11,0, 5,2, 2,8$ Hz, 2H), 4,71 (tt, $J = 11,7, 2,8$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,38 (dd, $J = 13,5, 4,2$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 13,6, 8,1$ Hz, 1H), 3,90 (td, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 3,20 (ddd, $J = 31,8, 14,2, 1,9$ Hz, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,63 (m, 1H).

Ví dụ 5: Điều chế (*R*)- và (*S*)- *N*-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-đioxo-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazexin-11-carboxamit (**5-1**, **5-2**):



Tổng hợp metyl 13-metoxi-1,12-đioxi-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a]-[1,4]diazexin-11-carboxylat (**5a**):

[0278] Bình được nạp azocan-3-amin (0,13g, 1,0mmol), natri bicacbonat (66mg, 0,79mmol), metanol (3ml), và nước (0,3ml). Dimetyl 3-metoxi-4-oxo-4H-pyran-2,5-đicarboxylat (100mg, 0,41mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 30°C. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp này được cô đến khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (hexan/EtOAc/MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 321,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,07 (s, 1H), 4,43 (ddd, $J = 13,6, 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 4,18 (ddt, $J = 7,9, 5,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (dd, $J = 14,4, 2,7$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (dd, $J = 14,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J = 14,0, 6,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,16 (ddd, $J = 15,1, 8,7, 5,4$ Hz, 1H), 2,00 - 1,56 (m, 6H), 1,57 - 1,45 (m, 1H).

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-13-metoxi-1,12-đioxi-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (**5b**):

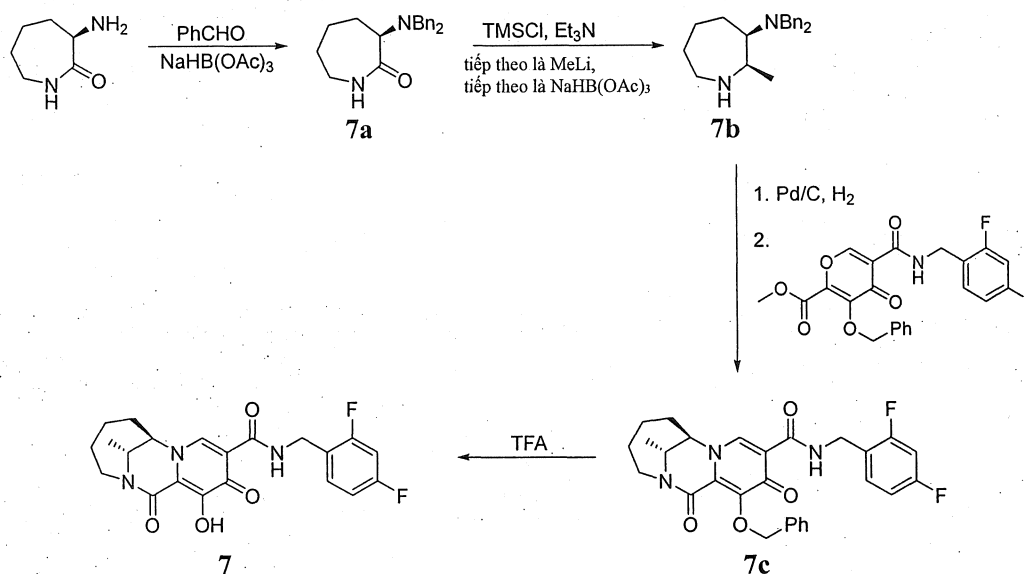
[0279] Metyl 13-metoxi-1,12-đioxi-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a]-[1,4]diazexin-11-carboxylat (80mg, 0,25mmol) được hòa tan trong metanol (3ml), và 1M NaOH (0,75ml, 0,75mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 25 phút, hỗn hợp phản ứng được tối bằng cách bổ sung 2M HCl và cô đến khô. Cặn được hòa tan trong DCM (2ml) với (2,4-điflophenyl)metanamin (54mg, 0,37mmol) và trietylamin (0,10ml, 0,75mmol). HATU (114mg, 0,30mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 15 phút, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 432,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (8*R*)- và (8*S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-đioxi-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (**5-1**, **5-2**):

[0280] N-(2,4-điflobenzyl)-13-metoxi-1,12-đioxi-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (43mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IB bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH để tạo ra hợp chất **5c-1** và hợp chất **5c-2**. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong DMF (0,5ml) với lithi clorua (84mg, 2,0mmol) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Từng hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng trong nước TFA, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước

với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 418,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,43 (td, $J = 9,3, 8,8, 6,5$ Hz, 1H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,48 (tt, $J = 6,1, 2,5$ Hz, 1H), 4,25 (ddd, $J = 13,6, 8,3, 5,2$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 14,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 14,5, 2,1$ Hz, 1H), 3,03 (ddd, $J = 13,8, 6,0, 4,8$ Hz, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 1,94 - 1,70 (m, 3H), 1,62 - 1,47 (m, 4H).

Ví dụ 6: Điều chế (7R,13R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (7):



Tổng hợp (R)-3-(đibenzylamino)azepan-2-on (7a):

[0281] (3R)-3-aminoazepan-2-on (1,51g, 11,8mmol) được kết hợp với benzaldehyt (3,61ml, 35mmol) và rây phân tử (4g) trong 1,2-DCE ở nhiệt độ 15°C. Natri triaxetoxybôhđrua (7,49g, 35,3mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 90 phút, hỗn hợp này được tôi bằng trong nước natri bicacbonat và lọc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (hexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 309,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,12 (dt, $J = 14,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,92 (ddd, $J = 15,3, 10,8, 5,4$ Hz, 1H), 2,01 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,96 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 2H).

Tổng hợp (2R,3R)-N,N-đibenzyl-2-metylazepan-3-amin (7b):

[0282] (3R)-3-(đibenzylamino)azepan-2-on (hợp chất 7a, 637mg, 2,07mmol) được tạo huyền phù trong toluen (20ml) với trietylamin (0,57ml, 4,1mmol) ở nhiệt độ 0°C.

Clotrimetylsilan (0,29ml, 2,3mmol) trong toluen (3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 5 phút, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C và khuấy trong thời gian 3 giờ. Huyền phù đặc được giảm nhiệt độ đến 5°C và chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, rửa tiếp bằng hexan:ete theo tỷ lệ 1:1. Dịch nổi được cô đến khô và được đặt trong chân không cao qua đêm. Cặn được hòa tan trong ete (30ml), làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và 1,6M MeLi (2,84ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và thêm 1,6M MeLi (1ml) được bổ sung vào. Sau thời gian 3 giờ phản ứng được giảm nhiệt độ đến 5°C, được tôi bằng trong nước amoni clorua, và pha loãng bằng trong nước natri bicacbonat và etyl axetat. Lốp hữu cơ được loại bỏ, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và được cô. Hỗn hợp chưa tinh chế được hòa tan trong DCM (50ml) bằng 5g rây phân tử cỡ 3Å ở nhiệt độ 5°C. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, natri triaxetoxibohyđrua (0,88g, 4,1mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng trong nước natri bicacbonat và lọc. Lốp hữu cơ được tách, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (hexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 309,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,33 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 4H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,01 (m, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,69 (dt, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 2,45 (td, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,68 (m, 3H), 1,58 - 1,38 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26 - 1,11 (m, 1H).

Tổng hợp (7R,13R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-metyl-1,11-đioxa-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**7c**):

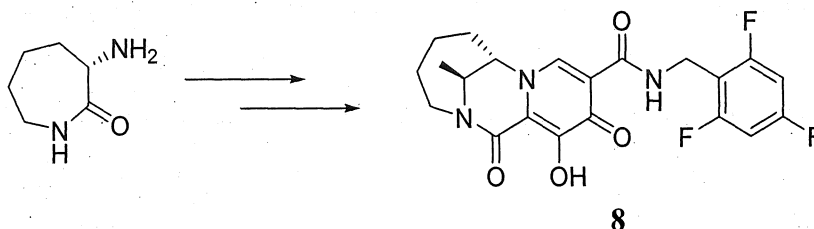
[0283] (2R,3R)-N,N-đibenzyl-2-metyl-azepan-3-amin (hợp chất **7b**, 90mg, 290μmol) được kết hợp với Pd/C (10% trọng lượng, ướt, E101 NE/W, 155mg) trong etanol (20ml) và khuấy trong khí quyển khí hydro trong thời gian 120 giờ. Hỗn hợp này được loại khí bằng argon, lọc qua Celite®, và 2M HCl (2ml) được bổ sung vào. Dung dịch này được cô đến khô để tạo ra (2R,3R)-2-metylazepan-3-amin ở dạng muối hydroclorua của nó. MS (*m/z*) 129,2 [M+H]⁺.

[0284] (2R,3R)-2-metylazepan-3-amin dihydroclorua (58mg, 0,29mmol) được hòa tan trong metanol (3ml) và nước (0,5ml) bằng natri bicacbonat (151mg, 1,79mmol). Metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (110mg, 0,26mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô, hòa tan trong DCM, lọc, cô, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 508,6 [M+H]⁺.

Tổng hợp (1R,14R)-N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-6-hydroxy-14-metyl-5,8-đioxo-2,9-điazatrixyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-đien-4-carboxamit (7):

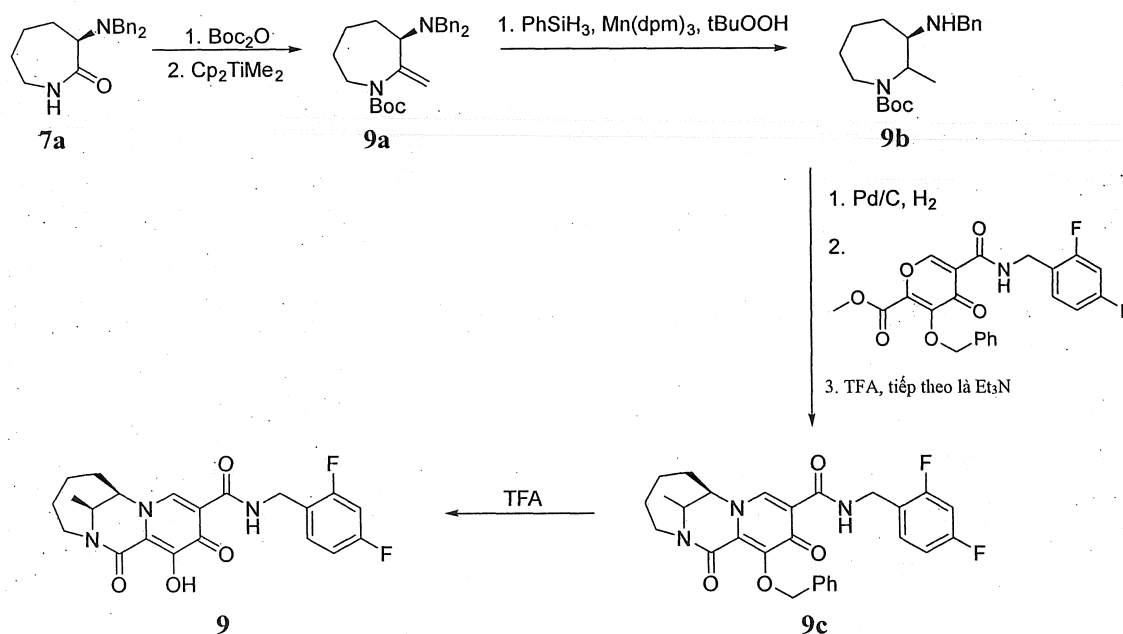
[0285] (7R,13R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (66mg, 0,13mmol) được hòa tan trong toluen (1ml) bằng TFA (2ml). Sau khi 135 phút, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phân tích sắc ký lỏng cao áp không đối xứng biểu lộ rằng nó là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh. MS (m/z) 418,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,44 (td, $J = 9,3, 8,8, 6,5$ Hz, 1H), 7,21 - 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,44 (dt, $J = 5,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,26 (ddd, $J = 13,3, 8,9, 7,5$ Hz, 1H), 3,86 (qd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,21 (ddd, $J = 13,3, 7,4, 2,9$ Hz, 1H), 2,13 -1,99 (m, 1H), 1,89 -1,60 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ 7: Điều chế (7S, 13S)-12-hydroxy-13-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (8):



[0286] (7S,13S)-12-hydroxy-13-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất 8) được điều chế tương tự (7R,13R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (7), bắt đầu bằng (S)-3-aminoazepan-2-on và sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. Phân tích sắc ký lỏng cao áp biểu thị rằng hỗn hợp này gồm các chất đồng phân đối ảnh. MS (m/z) 436,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,98 - 6,79 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 4,24 (ddd, $J = 13,3, 8,9, 7,5$ Hz, 1H), 3,86 (qd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,20 (ddd, $J = 13,4, 7,4, 2,9$ Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,88 -1,66 (m, 2H), 1,34 -1,13 (m, 4H).

Ví dụ 8: Điều chế (7R,13S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (9):



Tổng hợp *tert*-butyl (R)-3-(đibenzylamino)-2-metylenazepan-1-carboxylat (9a):

[0287] (3R)-3-(đibenzylamino)azepan-2-on (hợp chất 7a, 735mg, 2,38mmol) được kết hợp trong 1,2-DCE với triethylamin (0,66ml, 4,77mmol), 4-(đimethylamino)pyridin (87mg, 0,71mmol), và Boc_2O (780mg, 3,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ 35°C . Thêm 4-(đimethylamino)pyridin (291mg, 2,38mmol) và Boc_2O (630mg, 2,9mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4,5 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 45°C và thêm Boc_2O (1040mg, 4,77mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tôi bằng trong nước amoni clorua dung dịch. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (hexan/ EtOAc) để tạo ra *tert*-butyl (R)-3-(đibenzylamino)-2-oxoazepan-1-carboxylat. MS (m/z) 409,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 7,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 15,4$, 10,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,68 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 0,8$ Hz, 9H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).

[0288] *tert*-butyl (3R)-3-(đibenzylamino)-2-oxo-azepan-1-carboxylat (463mg, 1,13mmol) được nạp vào bình đáy tròn trong khí quyển argon và dung dịch chứa đimetyl titanoxen (5% trong toluen/THF, 16ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 75 phút, làm nguội đến 15°C , và được tôi bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp hữu

cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (hexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 407,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,97 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,79 (dt, $J = 14,1, 4,4$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,35 (dt, $J = 9,9, 2,4$ Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,95 (q, $J = 16,1, 12,0$ Hz, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25 - 1,16 (m, 1H).

Tổng hợp *tert-butyl* (3R)-3-(benzylamino)-2-metyl-azepan-1-carboxylat (**9b**):

[0289] *tert-butyl* (3R)-3-(đibenzylamino)-2-metylen-azepan-1-carboxylat (hợp chất **9a**, 256mg, 0,63mmol) được kết hợp trong isopropanol (3ml) with *tert-butyl* hydroperoxit (5M đến 6M trong decan, 214 μ l) và phenylsilan (78 μ l, 0,63mmol) trong khí quyển argon. Tris(đipivaloylmetanato)Mangan (34mg, 0,056mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, thêm Tris(đipivaloylmetanato)mangan (11mg, 0,019mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy. Sau 30 phút nữa, hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (hexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. MS (m/z) 319,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**9c**):

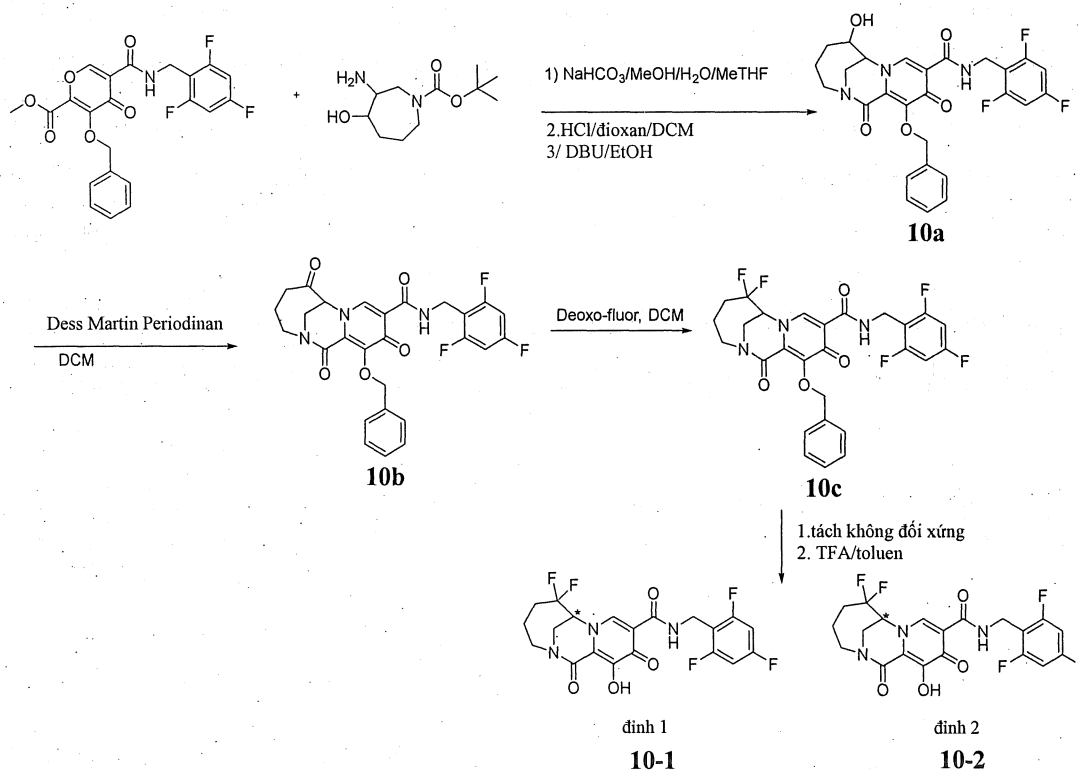
[0290] *tert-butyl* (3R)-3-(benzylamino)-2-metyl-azepan-1-carboxylat (138mg, 433 μ mol) được kết hợp với Pd/C (10% trọng lượng, ướt, E101 NE/W, 138mg) trong etanol (10ml) trong khí quyển khí hydro và khuấy kỹ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và cô đến khô để tạo ra unpurified *tert-butyl* (3R)-3-amino-2-metyl-azepan-1-carboxylat. MS (m/z) 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Nguyên liệu này được hòa tan trong metanol (5ml) và nước (0,5ml), và natri bicacbonat (146mg, 1,73mmol) được bổ sung vào, tiếp theo metyl 3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)metylcarbamoyl]-4-oxo-pyran-2-carboxylat (186mg, 0,43mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 5 phút, được làm ấm đến 65°C, và khuấy trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đến khô, hòa tan trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô. Cặn được hòa tan trong toluen (4ml), và TFA (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, hòa tan trong metanol (5ml), và triethylamin (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 60°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang với chất đồng phân chính

là (7R,13S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit. MS (m/z) 508,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (7R,13S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-13-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**9**):

[0291] (1R)-6-Benzyloxy-N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-14-metyl-5,8-đioxo-2,9-điazatri-xyclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6-đien-4-carboxamit (99mg, 0,20mmol) được hòa tan trong 4ml toluen và 2ml TFA, và khuấy ở nhiệt độ 30°C. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 418,3 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 1H), 7,09 - 6,91 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 14,3, 9,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 1H).

Ví dụ 9: Điều chế (7S- và 7R-)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (10-1, 10-2):



Tổng hợp 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**10a**):

[0292] Bình được nạp metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (350mg, 0,78mmol), *tert-butyl* 3-amino-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (180mg, 0,78mmol) và natri bicacbonat (131mg, 1,56mmol). Metanol (3,5ml), nước (3,5ml) và 2-metyl tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và phân bố giữa dung dịch HCl 1N và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô đến khô. Cặn được hòa tan trong 1ml DCM và 3ml HCl 4N trong dioxan, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ để loại bỏ nhóm bảo vệ Boc và cô đến khô. 10ml etanol và DBU (0,47ml, 3,12mmol) được bổ sung vào cặn. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 120°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch HCl 1N và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 528,17 [M+H]⁺.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**10b**):

[0293] Dess Martin periodinan được bổ sung vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **10a**) (320mg, 0,61mmol) trong DCM khan (15ml) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch natri thiosulphat 10%, hai lần bằng NaOH 0,5N và bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng metanol trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 526,28 [M+H]⁺.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-6,6-diflo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**10c**):

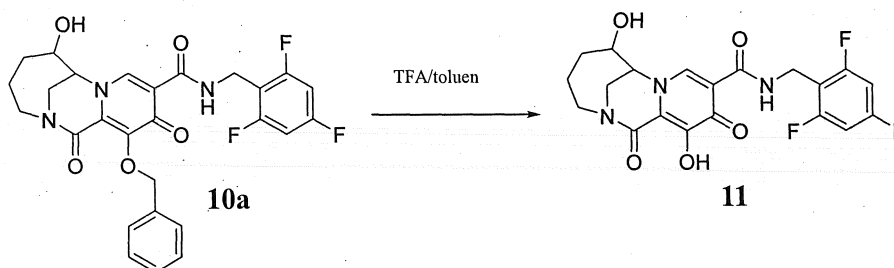
[0294] Deoxo-Fluor® (1,1mmol, 0,42ml, 50% trong toluen) trong khí quyển argon được bổ sung vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **10b**) (200mg, 0,38mmol) trong DCM (5ml) được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển argon. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C và để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn

hợp này được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C và Deoxo-Fluor® (0,76mmol, 0,28ml, 50% trong toluen) được bổ sung trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày và pha loãng bằng DCM. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá/nước và được tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ, thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, tiếp tục khuấy trong thời gian 10 phút cho đến khi dùng sỏi bọt. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 và lọc. Dịch lọc được cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 548,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (7S- và 7R-)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**10-1**, **10-2**):

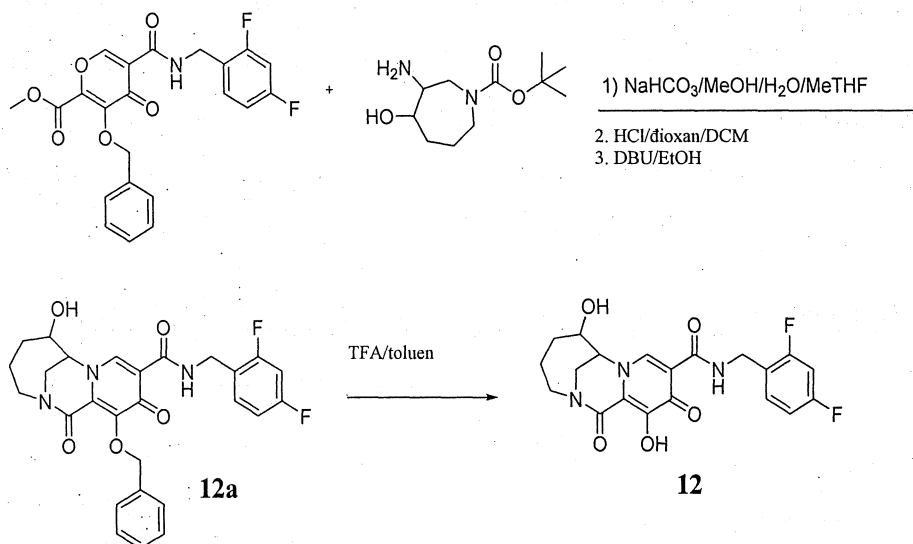
[0295] 12-(benzyloxy)-6,6-điflo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **10c**, 40mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH để tạo ra hợp chất **10c-1** và hợp chất **10c-2**. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong 0,5ml toluen và 1ml TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. Định 1: MS (m/z) 458,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 (dt, $J = 13,3, 8,7$ Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 15,5, 1,9$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 13,3, 6,7$ Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,05 - 1,83 (m, 2H), 1,60 (dt, $J = 34,9, 14,0$ Hz, 1H). Định 2: MS (m/z) 458,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 15,5, 2,0$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 13,4, 6,6$ Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,71 - 1,43 (m, 1H).

Ví dụ 10: Điều chế 6,12-đihydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (11):



[0296] 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**10a**) (20mg) được hòa tan trong 0,3ml toluen và 0,6ml TFA và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 438,18 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 10,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 4,13 (dt, $J = 13,2, 9,2$ Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,62 (dd, $J = 15,0, 1,6$ Hz, 1H), 3,12 (dt, $J = 13,1, 4,5$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 1,02 (td, $J = 14,4, 13,5, 5,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 11: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-6,12-đihydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (12):



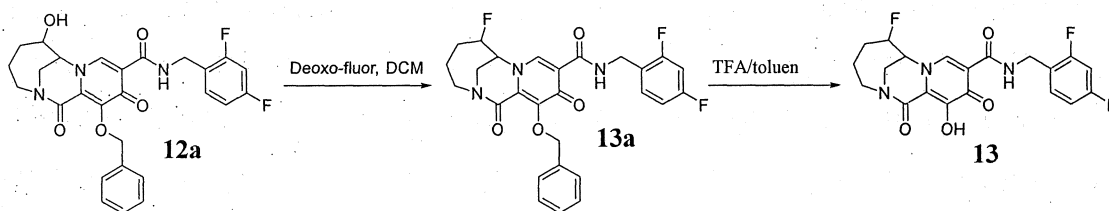
Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**12a**):

[0297] 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**12a**) được điều chế tương tự như hợp chất **10a** bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 510,23 [M+H]⁺.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-6,12-đihydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**12**):

[0298] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **11** bằng cách sử dụng hợp chất **12a**. MS (m/z) 420,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 3H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,86 (td, J = 14,0, 13,0, 4,4 Hz, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,04 (s, 1H).

Ví dụ 12: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**13**):



Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**13a**):

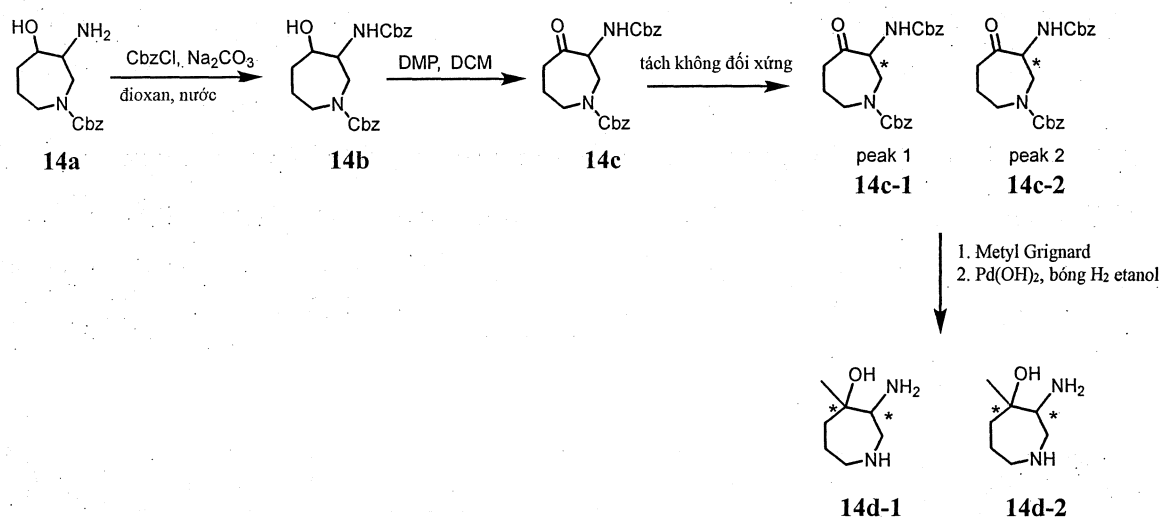
[0299] Deoxo-Fluor® (0,14mmol, 0,05ml, 50% trong toluen) trong khí quyển argon được bổ sung vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **12a**, 47mg, 0,092mmol) trong DCM (3ml) được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển argon. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C và để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C, và Deoxo-Fluor® (0,14mmol, 0,05ml, 50% trong toluen) được bổ sung trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và pha loãng bằng DCM. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể

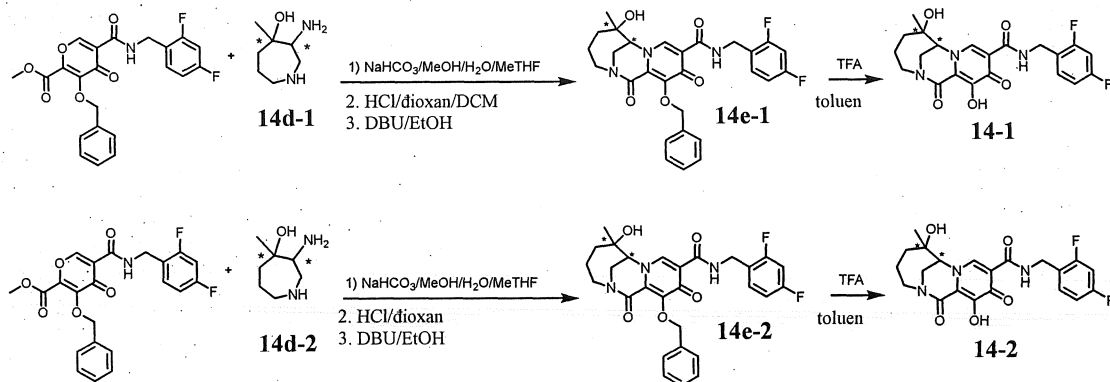
nước đá/nước và phản ứng được tối bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ và thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, và tiếp tục khuấy trong thời gian 10 phút cho đến khi dừng sủi bọt. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 và lọc. Dịch lọc được cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 512,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**13**):

[0300] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **11** bằng cách sử dụng hợp chất **13a**. MS (m/z) 422,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 9,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,13 (dt, $J = 13,2, 7,9$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 15,1, 2,0$ Hz, 1H), 3,13 (ddd, $J = 13,2, 7,1, 2,9$ Hz, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,20 (m, 1H).

Ví dụ 13: Điều chế (6S,7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,12-đihydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6-,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,12-đihydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**14-1**, **14-2**):





Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (**14b**):

[0301] Cbz-Cl (0,7ml, 4,99mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl 3-amino-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (1,1g, 4,16mmol) và Na_2CO_3 (310mg, 4,99mmol) trong dioxan (7ml) và nước (7ml). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào. Lóp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô (Natri sulfat), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hexan/etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 399,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (S), và (R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxoazepan-1-carboxylat (**14c-1** và **14c-2**):

[0302] Dess Martin periodinan (1,2g, 2,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất **14b**) (760mg, 1,9mmol) trong 5ml DCM. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch natri thiosulphat 10%, hai lần bằng dung dịch NaOH 0,5M và bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi. Cặn được tinh chế theo SGC rửa giải bằng EtOAc/hexan để tạo ra benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất **14c**). MS (m/z) 397,53 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất **14c** được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH để tạo ra hợp chất **14c-1** và hợp chất **14c-2**.

Tổng hợp benzyl ((3S,4R), và (3R, 4S)-4-hydroxy-4-methylazepan-3-yl)carbamate (**14d-1**, **14d-2**):

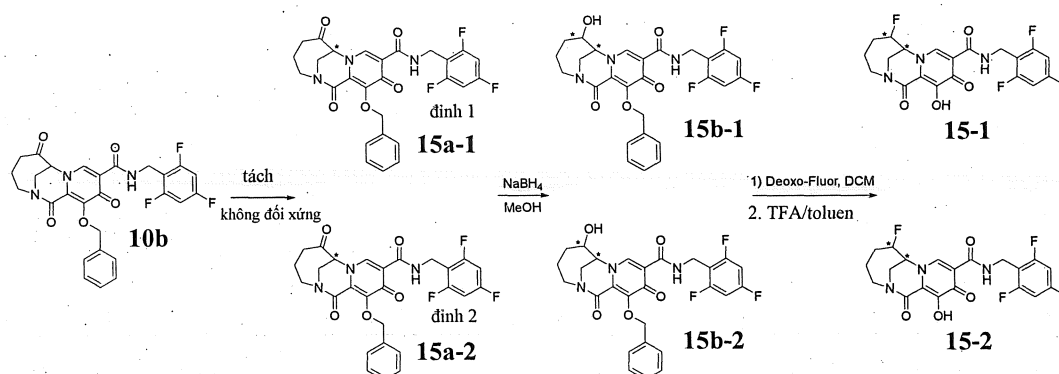
[0303] Metyl Grignard (1,02ml, 3,05mmol, [3M trong Et₂O]) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào bình. Dung dịch chứa hợp chất **14c-1** hoặc hợp chất **14c-2** (302mg, 0,76mmol) trong 1ml THF được bổ sung từ từ trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng NH₄Cl và chiết vào etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra benzyl ((3S,4R)-4-hydroxy-4-methylazepan-3-yl)carbamate hoặc benzyl ((3R,4S)-4-hydroxy-4-methylazepan-3-yl)carbamate. MS (m/z) 413,50 [M+H]⁺.

[0304] Cặn được hòa tan trong etanol tuyệt đối và được phun trong khí quyển argon. Paladi hydroxit (101mg, 20% trọng lượng Pd) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun trong môi trường hydro nguyên tử (1atm, bóng). Hỗn hợp này được khuấy kỹ trong kỳ nghỉ cuối tuần và được vẩy nước trong khí quyển argon. Nó được lọc qua đệm Celite®. Celite® được rửa bằng etanol tuyệt đối và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 145,16 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6S,7R), và (6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,12-đihydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**14-1**, **14-2**):

[0305] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **12** bằng cách sử dụng các hợp chất **14d-1** và hợp chất **14d-2**. MS (m/z) 434,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,46 (t, J = 6,0Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 11,7, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,15 (dt, J = 13,0, 8,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 15,2, 3,0Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 3,10 (dt, J = 13,0, 4,8 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (dt, J = 14,4, 6,5Hz, 1H).

Ví dụ 14: Điều chế (6R,7S)-, và (6S, 7R)-6-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**15-1**, **15-2**):



Tổng hợp (7S)-, và (7R)-12-(benzyloxy)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**15a-1**, **15a-2**):

[0306] 12-(benzyloxy)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **10b**) (350mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH để tạo ra hợp chất **15a-1** và hợp chất **15a-2**. MS (m/z) 526,00 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6S, 7S)-, và (6R,7R)-12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**15b-1**, **15b-2**):

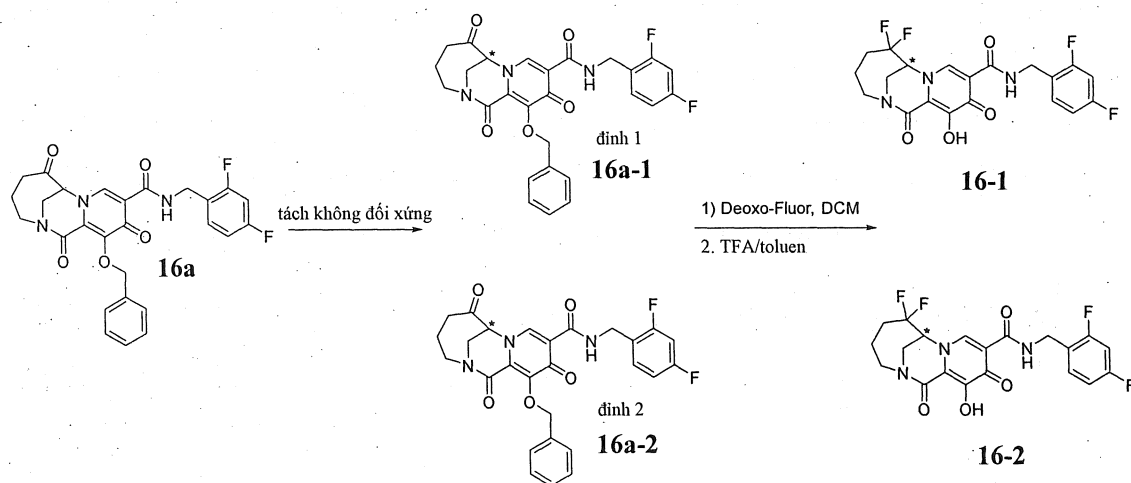
[0307] NaBH₄ (21,6mg, 0,57mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất **15a-1** hoặc hợp chất **15a-2** (150mg, 0,285mmol) trong 7ml metanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và cô đến khô để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 528,26 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6R,7S)-, và (6S, 7R)-6-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**15-1**, **15-2**):

[0308] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự hợp chất **13**, bằng cách sử dụng các hợp chất **15b-1** và hợp chất **15b-2**. Hợp chất **15-1**: MS (m/z) 440,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,12 - 4,78 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,12

(ddd, $J = 13,2, 7,2, 2,9$ Hz, 1H), 2,19 -1,95 (m, 2H), 1,79 -1,70 (m, 1H), 1,56 -1,21 (m, 1H). Hợp chất **15-2**: MS (m/z) 440,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,12 - 4,81 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,12 (dt, $J = 13,3, 8,1$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,12 (ddd, $J = 13,1, 7,0, 2,9$ Hz, 1H), 2,22 -1,95 (m, 2H), 1,79 -1,70 (m, 1H), 1,50 -1,28 (m, 1H).

Ví dụ 15: Điều chế (7S)-, và (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5-,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**16-1**, **16-2**):



Tổng hợp (7S)-, và (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**16a-1**, **16a-2**):

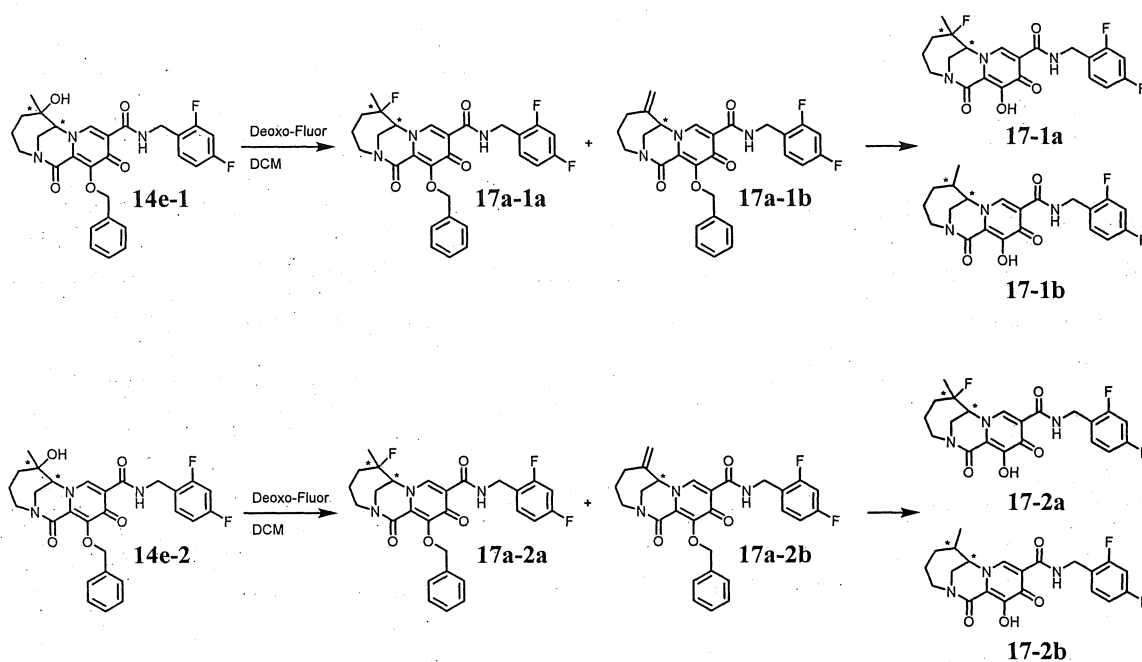
[0309] 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **16a**) được điều chế tương tự như hợp chất **10b** bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (hợp chất **16a**). MS (m/z) 508,15 $[M+H]^+$. Hợp chất **16a** được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột OD-H bằng cách sử dụng IPA- NH_3 đồng dung môi để tạo ra hợp chất **16a-1** và hợp chất **16a-2**.

Tổng hợp (7S)-, và (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**16-1**, **16-2**):

[0310] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như các hợp chất **10-1** và hợp chất **10-2** bằng cách sử dụng hợp chất **16a-1** và hợp chất **16a-2**. Hợp chất **16-1**: MS (m/z) 440,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 10,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H),

7,42 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 7,26 (ddd, $J = 10,5, 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 8,5, 7,6, 4,2$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,19 (dd, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,96 (d, $J = 21,8$ Hz, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 1H). Hợp chất **16-2**: MS (m/z) 440,27 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 10,24 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,42 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (td, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,21 (q, $J = 10,2, 9,7$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 15,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 13,1, 6,7$ Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,97 (d, $J = 22,4$ Hz, 2H), 1,62 (dd, $J = 35,1, 14,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 16: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (17-1a) và N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (17-1b, 17-2b):



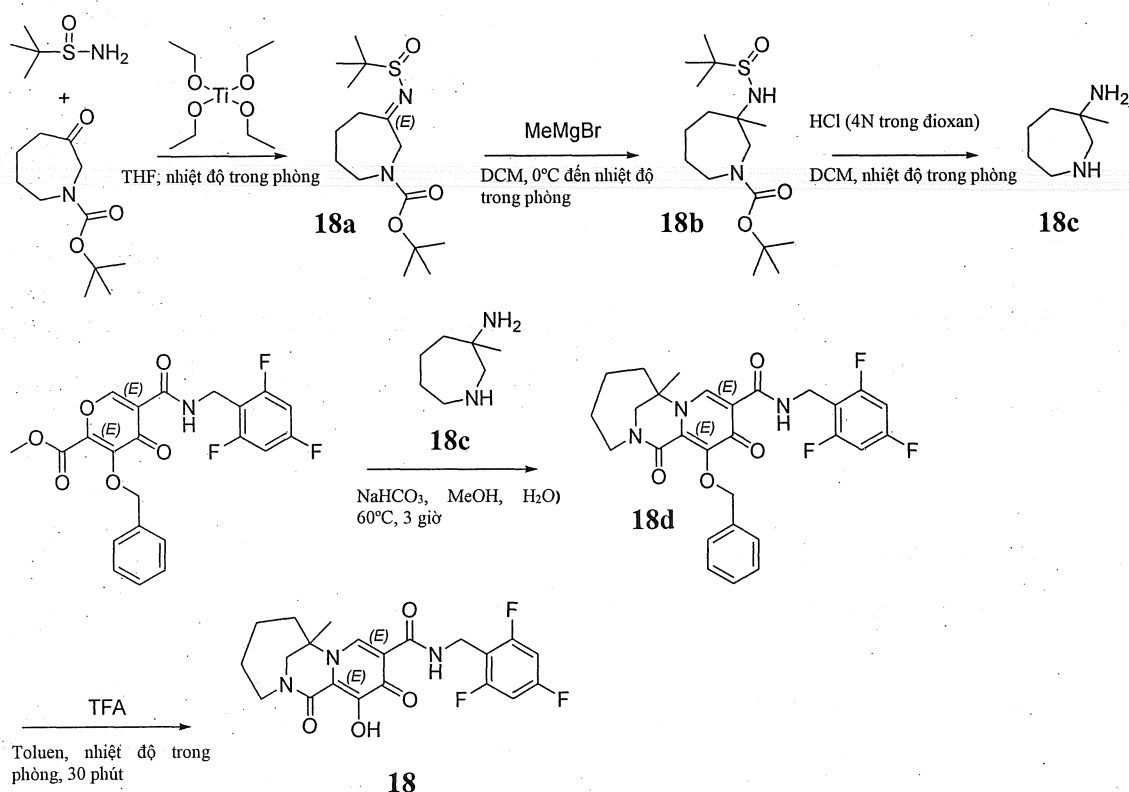
Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**17a-1a**, **17a-2a**) và 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-metylen-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**17a-1b**, **17a-2b**):

[0311] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **13a** bằng cách sử dụng các hợp chất **14e-1** và hợp chất **14e-2**. MS (m/z) 526,16 $[M+H]^+$. Các sản phẩm phụ (hợp chất **17a-1b**, hợp chất **17a-2b**) được tạo ra. MS (m/z) 506,13 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-6-flu-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **17-1a**) và N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a]-[1,4]diazonin-10-carboxamit (**17-1b**, **17-2b**):

[0312] Hỗn hợp gồm các sản phẩm (hợp chất **17a-1a** và hợp chất **17a-1b**, 40mg, ~0,07mmol) hoặc (hợp chất **17a-2a** và hợp chất **17a-2b**) từ các bước trước được hòa tan trong etanol tuyệt đối (10ml) và dung dịch được vẩy nước trong khí quyển argon. Paladi hydroxit (20%, 11mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun trong môi trường hydro nguyên tử (1atm, bóng). Hỗn hợp này được khuấy kỹ trong thời gian 2 giờ, được vẩy nước trong khí quyển argon, và lọc qua đệm Celite®. Celite® được rửa bằng etanol tuyệt đối và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. Đối với hợp chất **17-1a**: MS (m/z) 436,25 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 10,33 (t, J = 6,0Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 11,5Hz, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,16 (q, J = 11,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 15,0, 2,5Hz, 1H), 3,80 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,0, 7,8 Hz, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 13,7, 6,4 Hz, 1H), 1,73 (dt, J = 19,6, 9,6 Hz, 1H), 1,49 - 1,16 (m, 4H). Đối với hợp chất **17-1b**: MS (m/z) 418,28 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 18,6 Hz, 0H), 8,43 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 14,6, 2,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 14,4, 1,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 6,7 Hz, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,91 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Đối với hợp chất **17-2b**: MS (m/z) 418,24 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 10,42 (t, J = 6,0Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,70 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 17: Điều chế 12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (18):



Tổng hợp *tert*-butyl (E)-3-((*tert*-butylsulfinyl)imino)azepan-1-carboxylat (18a):

[0313] Titan (IV) etoxit (1,03ml, 4,91mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-oxoazepan-1-carboxylat (0,52g, 2,44mmol) và 2-metylpropan-2-sulfonamit (0,35g, 2,93mmol) trong THF (10ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

[0314] Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), và được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ (~5ml). Celite® được bổ sung vào hỗn hợp này và chất rắn được lọc bỏ, bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (10ml x 2). Các nước rửa kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo CombiFlash® bằng cách sử dụng EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 317,2 [M+H]⁺

Tổng hợp *tert*-butyl 3-((*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metylazepan-1-carboxylat (18b):

[0315] Ở nhiệt độ 0°C, 3M MeMgBr (0,95ml) được bổ sung nhỏ giọt vào *tert*-butyl (E)-3-((*tert*-butylsulfinyl)imino)azepan-1-carboxylat (0,15g, 0,47mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản

ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

[0316] Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối. Hỗn hợp này được làm khô bằng MgSO_4 , và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel với etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 333,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tổng hợp 3-methylazepan-3-amin (**18c**):

[0317] Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch HCl 4M (0,07ml) trong đioxan được bổ sung vào dung dịch chứa *tert-butyl* 3-(*tert-butyl*sulfinylamino)-3-methyl-azepan-1-carboxylat (hợp chất **18b**, 0,03g, 0,1mmol) trong DCM (2ml). Sau thời gian 2 giờ, dung môi được loại bỏ trong chân không, và nguyên liệu không tinh chế được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS (m/z) 129,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-7-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**18d**):

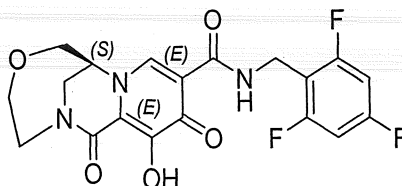
[0318] Methyl 3-benzyloxy-4-oxo-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyran-2-carboxylat (30mg, 0,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-methylazepan-3-amin (hợp chất **18c**, 0,013g, 0,1mmol) và natri bicacbonat (45,07mg, 0,54mmol) trong MeOH (2ml) và nước (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tổng hợp 12-hydroxy-7-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**18**):

[0319] 12-(benzyloxy)-7-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (0,03g, 0,06mmol) được hòa tan trong toluen (2ml) và TFA (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 436,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 2H),

4,69 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,15 -1,7 (m, 7H)

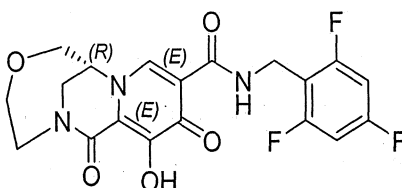
Ví dụ 18: Điều chế (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (19):



19

[0320] (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (**19**) được điều chế theo cách tương tự thành 12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **18**) bằng cách sử dụng (S)-1,4-oxazepan-6-amin để thế 3-metylazepan-3-amin. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,35 - 6,97 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,28 (ddd, J = 13,1, 9,4, 7,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,07 - 3,78 (m, 6H). MS (m/z) 514,2 [M+H]⁺

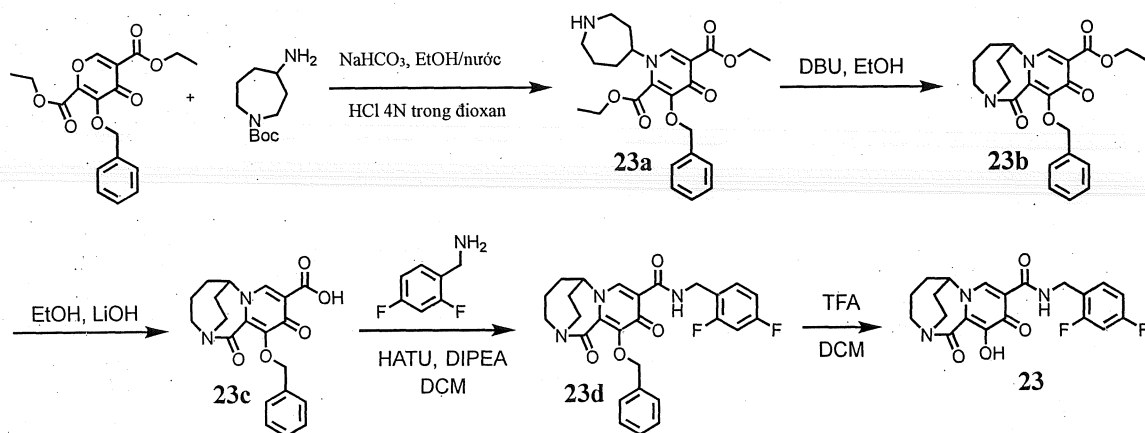
Ví dụ 19: Điều chế (7R)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (20):



20

[0321] (7R)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **20**) được điều chế theo cách tương tự thành 12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **18**) bằng cách sử dụng (R)-1,4-oxazepan-6-amin để thế 3-metylazepan-3-amin. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 9,2, 8,0Hz, 2H), 4,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,27 (ddd, J = 12,9, 9,1, 7,1 Hz, 1H), 4,16 - 3,62 (m, 6H). MS (m/z) 514,2 [M+H]⁺

Ví dụ 20: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-11-hydroxy-1,10-đioxo-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (23):



Tổng hợp diethyl 1-(azepan-4-yl)-3-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-đihydropyridin-2,5-đicarboxylat (23a):

[0322] Bình phản ứng được nạp *tert-butyl* 3-aminoazepan-1-carboxylat (588mg, 3mmol), NaHCO_3 (576mg, 7mmol) trong EtOH/nước (9ml/6ml) và diethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-đicarboxylat (950mg, 3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

[0323] 4N HCl trong dung dịch đioxan (3ml) được bổ sung vào cặn nêu trên trong DCM (10ml). Sau thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (m/z) 442,945 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp etyl 11-(benzyloxy)-1,10-đioxo-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]-diazoxin-9-carboxylat (23b):

[0324] EtOH (20ml) và DBU (2,2g, 15mmol) được bổ sung vào cặn nêu trên. Sau khi làm nóng đến 110°C trong điều kiện bình phản ứng dùng được vi sóng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 397,113 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp axit 11-(benzyloxy)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]-diazoxin-9-carboxylic (**23c**):

[0325] 2N LiOH (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào căn nêu trên (114mg, 0,288mmol) trong MeOH (6ml). Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (100ml) và dung dịch HCl 1N (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô, và cô trong chân không. Căn thu được sử dụng ở phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (m/z) 369,131 $[M+H]^+$.

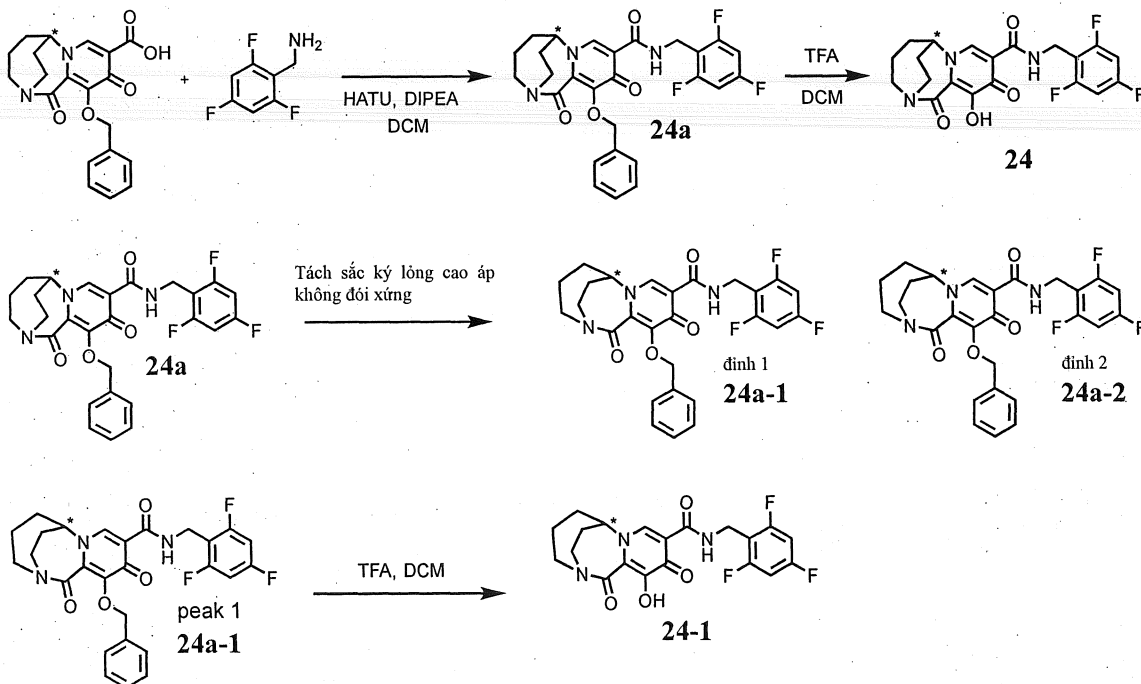
Tổng hợp 11-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (**23d**):

[0326] (2,4-điflophenyl)metanamin (27,4mg, 0,17mmol), DIPEA (60mg, 0,46mmol) và HATU (60,2mg, 0,186mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào căn nêu trên (57mg, 0,155mmol) trong DCM (5ml). Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô, và cô trong chân không. Căn thu được sử dụng ở bước tiếp theo. MS (m/z) 512,147 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 11-hydroxy-1,10-dioxo-N-(2,4-điflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (**23**):

[0327] TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 11-(benzyloxy)-1,10-dioxo-N-(2,4-điflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (163mg) trong DCM (2ml). Sau thời gian 4 giờ, dung môi được loại bỏ. Căn thu được sử dụng được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. MS (m/z) 404,154 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 2H), 7,22 (ddd, $J = 10,7, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,99 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 3H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 46,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 21: Điều chế dạng triệt quang và (R)- hoặc (S)-11-hydroxy-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (**24** và **24-1**):



Tổng hợp 11-hydroxy-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit triệt quang (**24**):

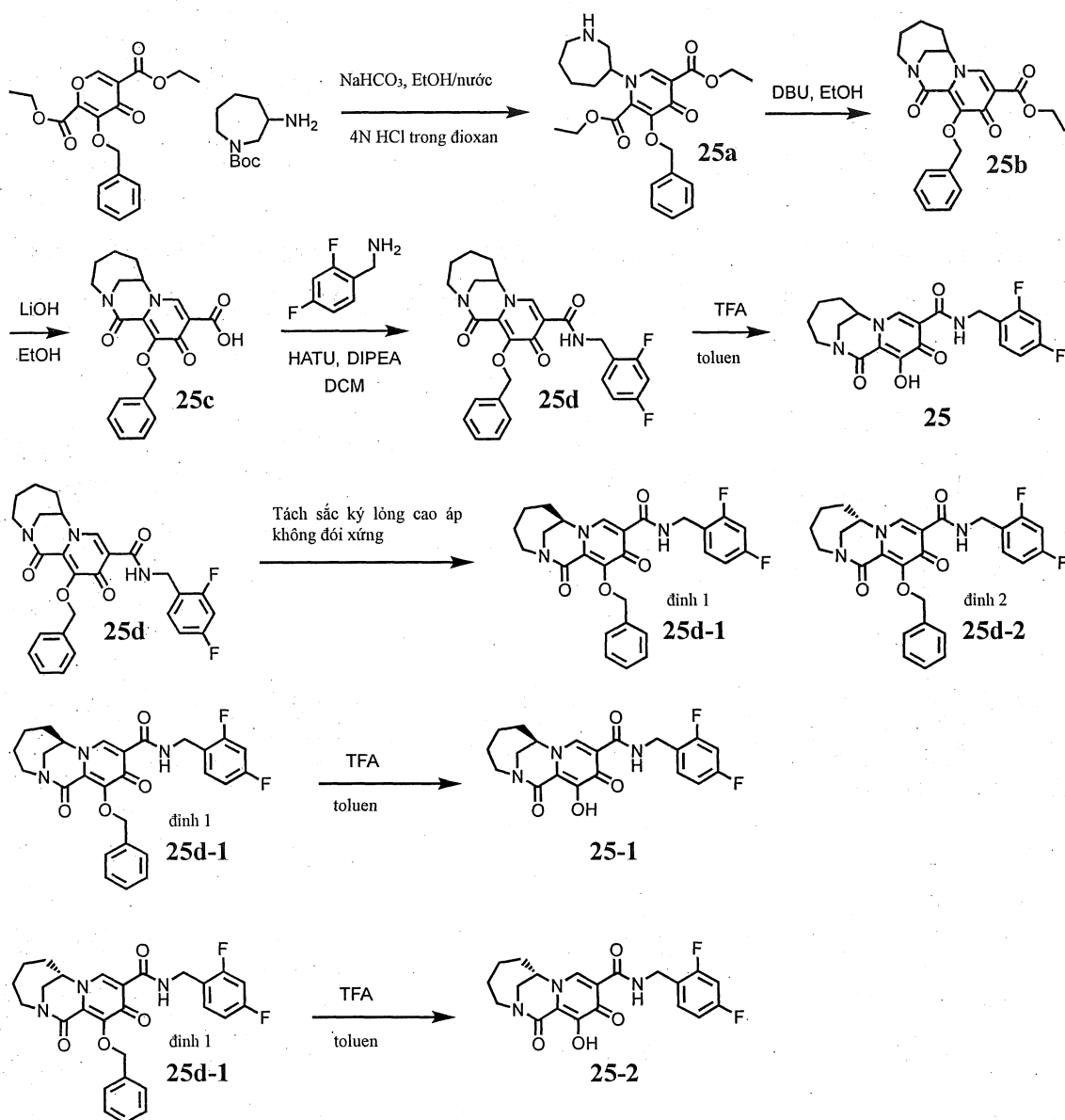
[0328] 11-hydroxy-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit triệt quang (hợp chất **24**) được tổng hợp từ axit 11-(benzyloxy)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxylic và (2,4,6-triflophenyl)metanamin tương tự như quy trình tổng hợp hợp chất **5**. MS (m/z) 422,089 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 2H), 7,22 (ddd, $J = 10,7, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,99 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 46,6$ Hz, 2H).

Tổng hợp (R)- hoặc (S)-11-hydroxy-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (**24-1**):

[0329] (R)- hoặc (S)-11-(benzyloxy)-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit đỉnh 1 (hợp chất **24a-1**) được tách ra khỏi 11-(benzyloxy)-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit triệt quang (hợp chất **24a**) theo phương pháp tách sắc

ký lỏng cao áp không đối xứng (sắc ký SFC trên cột IB 4,6X100mm 5mic bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH(20)). Đỉnh 1 tách được được dùng để tạo ra 11-hydroxy-1,10-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]diazoxin-9-carboxamit (hợp chất **24-1**). MS (m/z) 422,124 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 2H), 4,97 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 4,61 (dd, $J = 14,5, 6,1$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 14,6, 5,5$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,11 (dd, $J = 13,5, 8,3$ Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 40,1$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 31,2$ Hz, 2H).

Ví dụ 22: Điều chế triệt quang và (7R)- và (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (25, 25-1, 25-2):



Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**25d**):

[0330] 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25d**) được tổng hợp từ diethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-đicarboxylat và *tert-butyl* 3-aminoazepan-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu theo quy trình tương tự như hợp chất **24a**. MS (m/z) 494,181 $[M+H]^+$.

Tổng hợp triệt quang N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**25**):

[0331] TFA (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25d**) (5,5mg) trong toluen (0,2ml). Sau thời gian 4 giờ, dung môi được loại bỏ. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. MS (m/z) 404,134 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 10,6, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 5,9, 2,8$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,65 (dd, $J = 14,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,07 (td, $J = 6,6, 3,6$ Hz, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H).

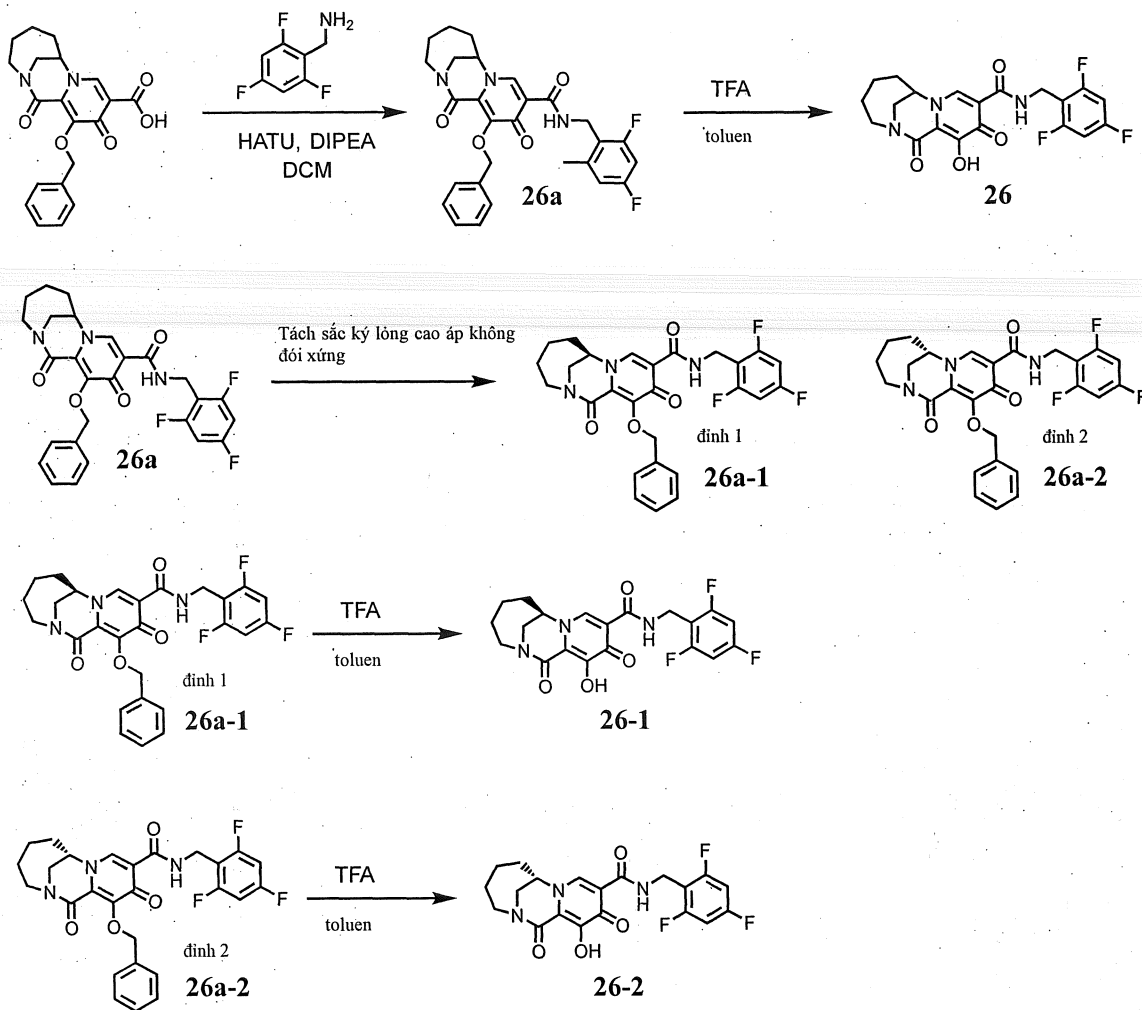
Tổng hợp (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**25d-1**, **25d-2**):

[0332] (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25d-1**) làm đỉnh 1 và (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25d-2**) làm đỉnh 2 được tách ra khỏi triệt quang của 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25d**) theo phương pháp tách sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (sắc ký SFC trên cột IB 4,6X100mm 5mic bằng cách sử dụng MeOH (hợp chất 20) làm đồng dung môi). Cấu trúc của đỉnh 1 được xác nhận theo quy trình tổng hợp bắt đầu từ (R)-azepan-3-amin.

Tổng hợp (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25-1**) và (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25-2**):

[0333] (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25-1**) và (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **25-2**) được tổng hợp lần lượt từ đỉnh 1 và đỉnh 2, theo các điều kiện phản ứng tương tự như các điều kiện được áp dụng để điều chế hợp chất **25**. Hợp chất **25-1**: MS (m/z) 404,186 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 10,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 10,6, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,04 (tdd, $J = 8,6, 2,6, 1,1$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 14,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,06 (ddd, $J = 13,1, 6,9, 3,6$ Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). Hợp chất **25-2**: MS (m/z) 404,165 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, $J = 13,1, 6,8, 3,6$ Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,83 (d, $J = 13,3$ Hz, 3H), 1,67 - 1,60 (m, 1H).

Ví dụ 23: Điều chế 12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit triệt quang (26), (7R)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (26-1) và (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (26-2):



Tổng hợp 12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (26):

[0334] Axit 12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxylic (57mg, 0,155mmol) được hòa tan trong DCM (2ml) với (2,4,6-triflobenzyl)metanamin (27mg, 0,17mmol) và trietylamin (60mg, 0,464mmol). HATU (60mg, 0,186mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, được tinh chế theo sắc ký silicgel để thu được hợp chất 12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất 26a) MS (m/z) 512,06 $[M+H]^+$.

[0335] Hợp chất 12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất 26a) (7mg, 0,014mmol) được hòa tan trong Toluene (1ml), sau đó tiếp theo là bổ sung TFA (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp

chất **26**). MS (m/z) 422,091 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 4,72 (dd, $J = 5,9, 2,9$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 14,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,05 (dq, $J = 9,5, 3,4$ Hz, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H).

Tổng hợp (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**26-2**) và (7R)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**26-1**):

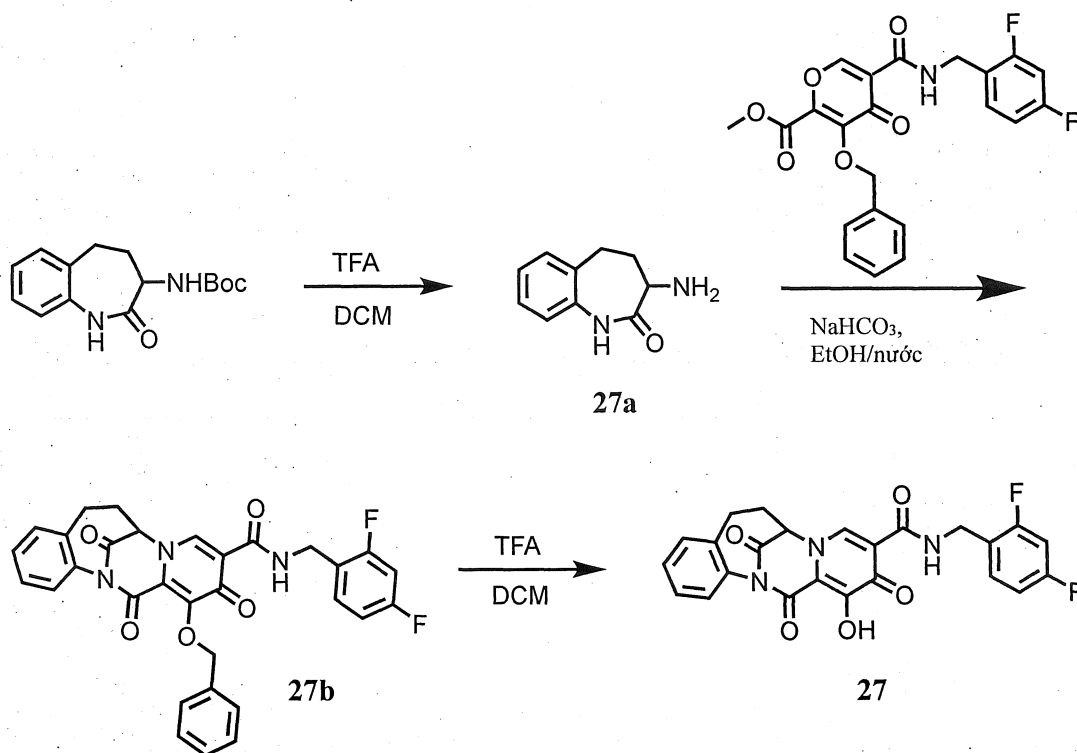
[0336] 12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit triệt quang (hợp chất **26a**) được tách theo phương pháp tách sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (sắc ký SFC trên cột IB 4,6X100mm 5mic bằng cách sử dụng MeOH(20) làm đồng dung môi để thu được các hợp chất (7R)-12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **26a-1**) và (7S)-12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **26a-2**)

[0337] Hợp chất (7S)-12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **26a-2**) (20mg, 0,039mmol) được hòa tan trong Toluene (1ml), sau đó tiếp theo là bổ sung TFA (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **26-2**). MS (m/z) 422,123 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 10,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,05 (ddd, $J = 11,3, 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,10 (m, 1H).

[0338] Hợp chất (7R)-12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **26a-1**) ((20mg, 0,039mmol) được hòa tan trong Toluene (1ml), sau đó tiếp theo là bổ sung TFA (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **26-1**). MS (m/z) 422,116 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,58

(s, 1H), 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,2, 8,0$ Hz, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (d, $J = 12,2$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,18 -1,05 (m, 1H).

Ví dụ 24: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (27):



Tổng hợp 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on muối TFA (**27a**):

[0339] TFA (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa *tert-butyl* (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (55mg, 0,02mmol) trong DCM (3ml). Sau thời gian 4 giờ, dung môi và lượng dư TFA được loại bỏ để tạo ra 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on. MS (m/z) 276,676 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**27b**):

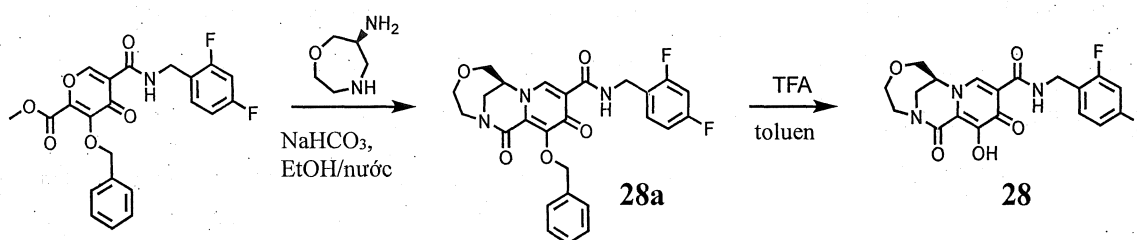
[0340] 7-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit được điều chế từ 3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on muối TFA (45mg, 0,163mmol) và methyl 3-(benzyloxy)-5-

((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (70mg, 0,163mmol) theo quy trình tương tự như hợp chất **25**. MS (m/z) 555,034 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**27**):

[0341] N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (hợp chất **27**) được điều chế theo quy trình như hợp chất **26**, bắt đầu từ 7-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (11mg). MS (m/z) 465,05 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,29 (ddd, $J = 12,1, 9,4, 2,8$ Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,74 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 25: Điều chế (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxađiazonin-10-carboxamit (**28**):



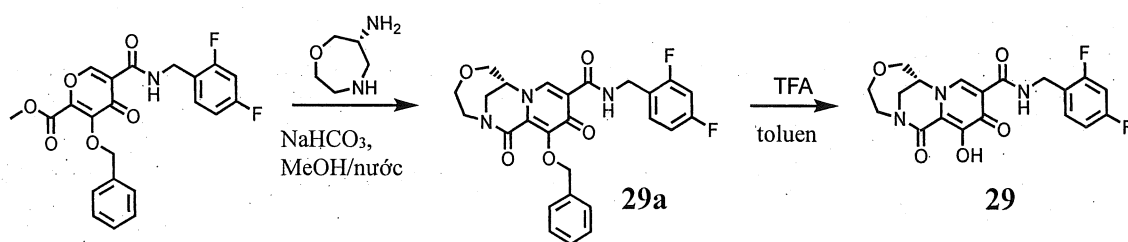
Tổng hợp (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxađiazonin-10-carboxamit (**28a**):

[0342] Natri bicacbonat (109,6mg, 1,3mmol) và methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)-carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (70mg, 0,163mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,4-oxazepan-6-amin (18,9mg, 0,16mmol) trong MeOH (6ml) và nước (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng etyl axetat (100ml). Lóp hữu cơ được cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (m/z) 496,016 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (**28**):

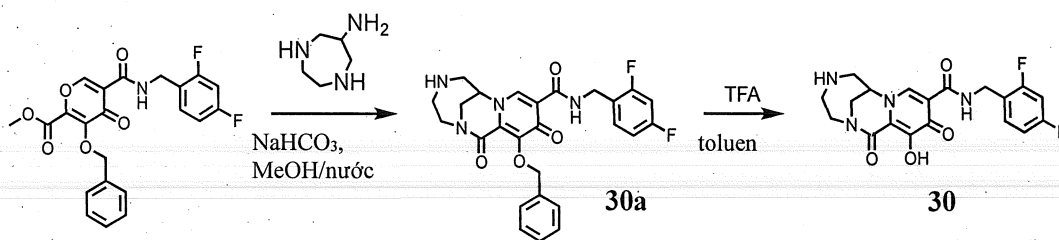
[0343] Toluen (1ml) và TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**) từ phản ứng trên. Sau thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung môi và lượng dư TFA được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong DMF và được đưa đến bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 406,83 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,05 (td, $J = 7,6, 6,7, 4,0$ Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 4H).

Ví dụ 26: Điều chế (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (**29**):



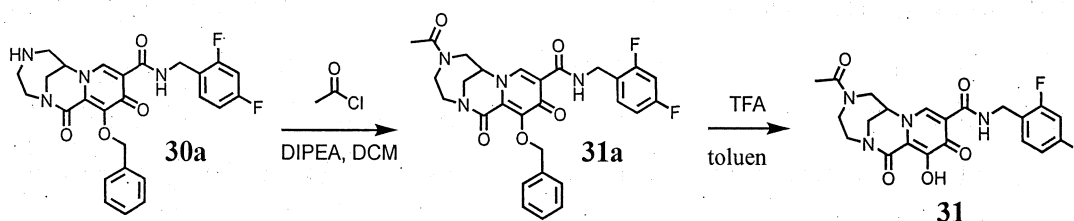
[0344] (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **29**) được tổng hợp từ (R)-1,4-oxazepan-6-amin (18,9mg, 0,163mmol) và metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (70mg, 0,163mmol) theo quy trình tương tự như hợp chất (hợp chất **28**). MS (m/z) 406,136 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,89 (t, $J = 8,9$ Hz, 3H), 3,66 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H).

Ví dụ 27: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (30):



[0345] N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (hợp chất **30**) được tổng hợp từ 1,4-diazepan-6-amin (75,1mg, 0,652mmol) và metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (140mg, 0,326mmol) theo quy trình tương tự như hợp chất **28**. MS (m/z) 405,183 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 3,72 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 3,15 (s, 2H).

Ví dụ 28: Điều chế 5-axetyl-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (31):

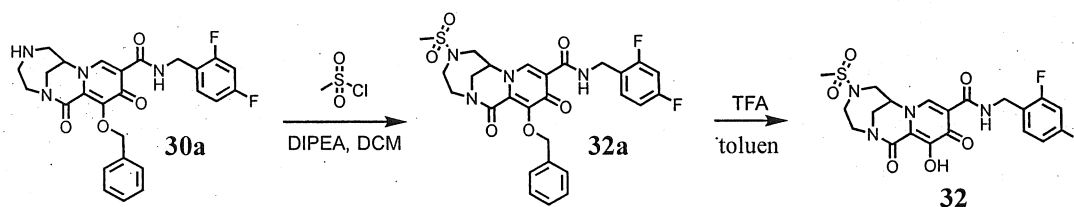


Tổng hợp 5-axetyl-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**31**):

[0346] DIPEA (27,2mg, 0,21mmol) và axetyl clorua (6,2mg, 0,079mmol) trong điều kiện làm lạnh bằng bể nước đá được bổ sung vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (hợp chất **30a**, 26mg, 0,053mmol) trong DCM (5ml). Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ, phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (m/z) 537,013 $[M+H]^+$.

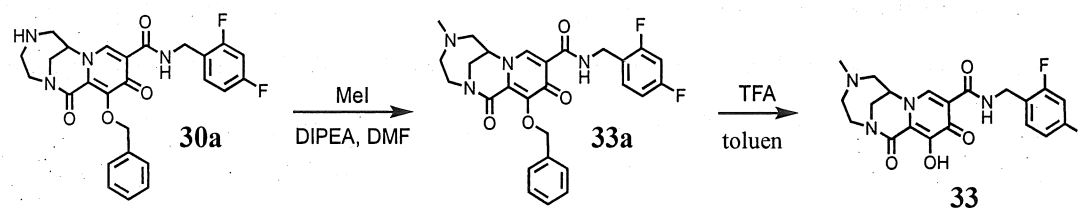
[0347] 5-Axetyl-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (hợp chất **31**) được tổng hợp từ 5-axetyl-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (hợp chất **31a**) theo các điều kiện khử benzyl như các điều kiện được áp dụng để điều chế hợp chất **30**. MS (m/z) 447,159 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 19,5$ Hz, 1H), 7,39 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 10,6, 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,05 (ddt, $J = 10,0, 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 1,86 (s, 3H).

Ví dụ 29: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-5-(metylsulfonyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**32**):



[0348] N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-5-(metylsulfonyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (hợp chất **32**) được tổng hợp từ 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (26mg, 0,053mmol) theo cùng quy trình như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **31**, và bằng cách sử dụng metansulfonyl clorua (9mg, 0,079mmol). MS (m/z) 483,083 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,7, 6,7$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,21 (dd, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 4H), 3,45 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

Ví dụ 30: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**33**):

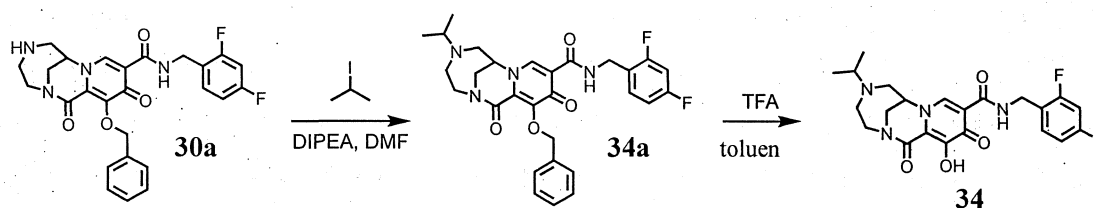


Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**33**):

[0349] DIPEA (25,1mg, 0,194mmol) và MeI (10,3mg, 0,073mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (24mg, 0,049mmol) trong DMF (1,5ml). Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ, phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100ml). Lốp hữu cơ được cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (m/z) 509,11 $[M+H]^+$.

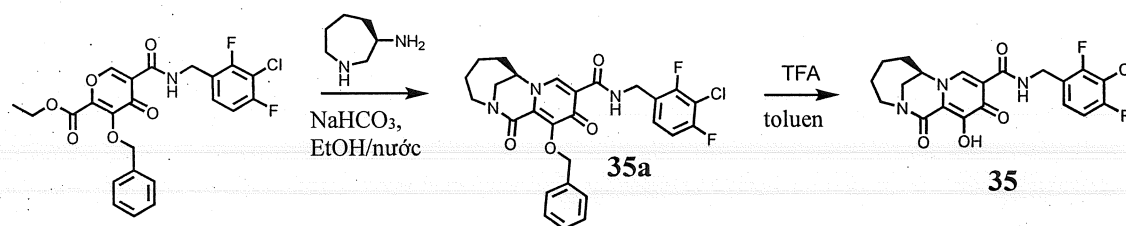
[0350] N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**33**) được tổng hợp từ 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**33a**) theo cùng các điều kiện khử benzyl như các điều kiện được áp dụng để điều chế hợp chất **30**. MS (m/z) 419,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 – 8,18 (m, 2H), 7,40 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 7,23 (td, $J = 9,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,17 (dt, $J = 13,1, 8,1$ Hz, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 3H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 1H).

Ví dụ 31: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-5-isopropyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**34**):



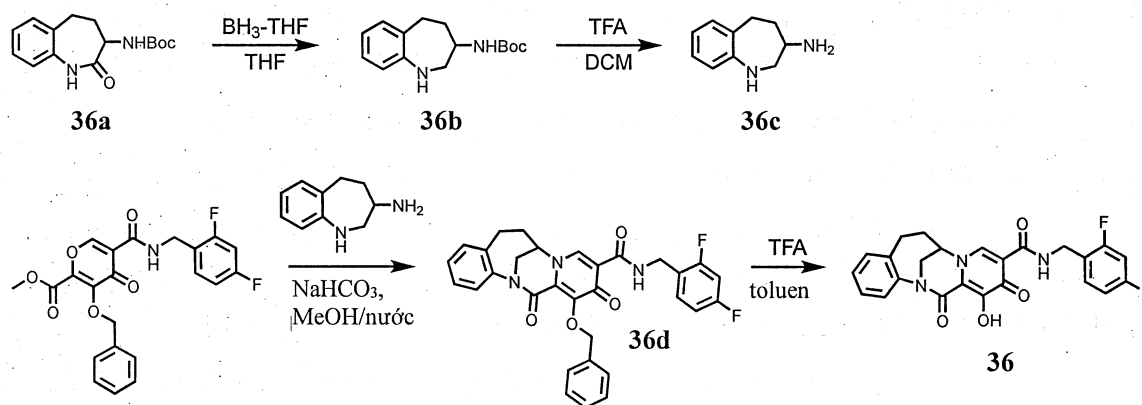
[0351] N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-5-isopropyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**34**) được tổng hợp từ 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**33a**) theo quy trình tương tự như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **33**, bằng cách sử dụng 2-iodopropan (12,38mg, 0,073mmol). MS (m/z) 447,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 10,40 - 10,30 (m, 1H), 8,58 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,0, 6,8$ Hz, 2H), 7,22 (ddd, $J = 10,7, 9,3, 2,6$ Hz, 2H), 7,05 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,7$ Hz, 5H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,97 - 3,80 (m, 3H), 3,04 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 0,83 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

Ví dụ 32: Điều chế (7R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (35):



[0352] (7R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **35**) được tổng hợp từ etyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (170mg, 0,356mmol) và (R)-azepan-3-amin (48,7mg, 0,427mmol) theo cùng quy trình như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **28**. MS (m/z) 438,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,37 (td, $J = 8,4, 6,2$ Hz, 1H), 7,27 (td, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 14,7, 1,8$ Hz, 1H), 3,06 (ddd, $J = 13,2, 6,9, 3,5$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 7,5, 4,4$ Hz, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H).

Ví dụ 33: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (36):



Tổng hợp *tert-butyl* (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamit (**36b**):

[0353] Dung dịch BH_3 -THF (6ml, 1N, 6mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa *tert-butyl* (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamit (hợp chất **36a**) (300mg, 1,086mmol) trong THF (5ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung MeOH và dung dịch nước natri bicacbonat vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không. Cặn được tinh chế

theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra *tert-butyl* (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate. MS (m/z) 262,897 $[M+H]^+$.

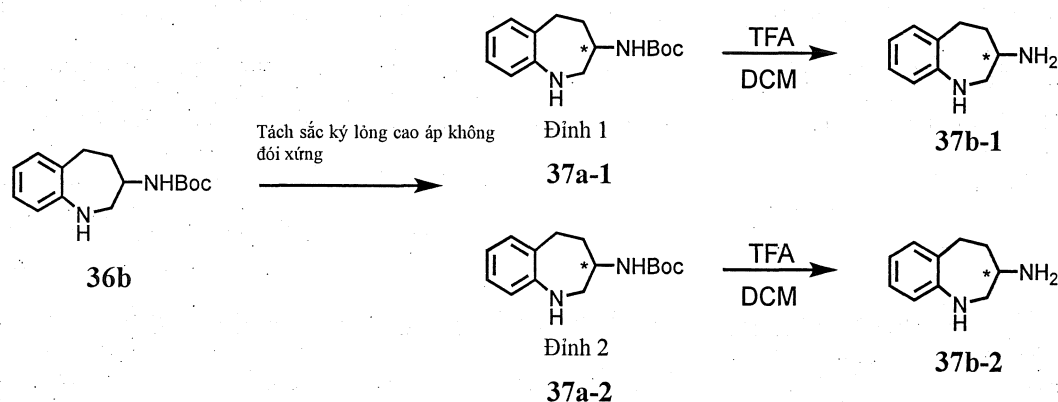
Tổng hợp 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin (**36c**):

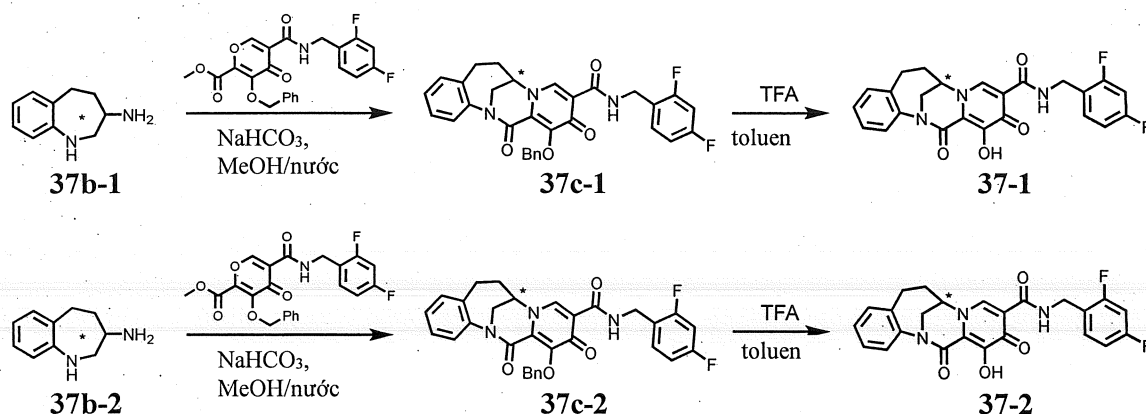
[0354] TFA (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa *tert-butyl* (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (hợp chất **36b**) (13mg, 0,05mmol) trong DCM (1ml). Sau thời gian 2 giờ, dung môi và lượng dư TFA được loại bỏ. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (m/z) 162,952 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (**36**):

[0355] N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (hợp chất **36**) được tổng hợp từ methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (30mg, 0,07mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin theo cùng quy trình như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **28**. MS (m/z) 452,152 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 5H), 7,05 (tdd, $J = 8,5, 2,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,10 (s, 1H).

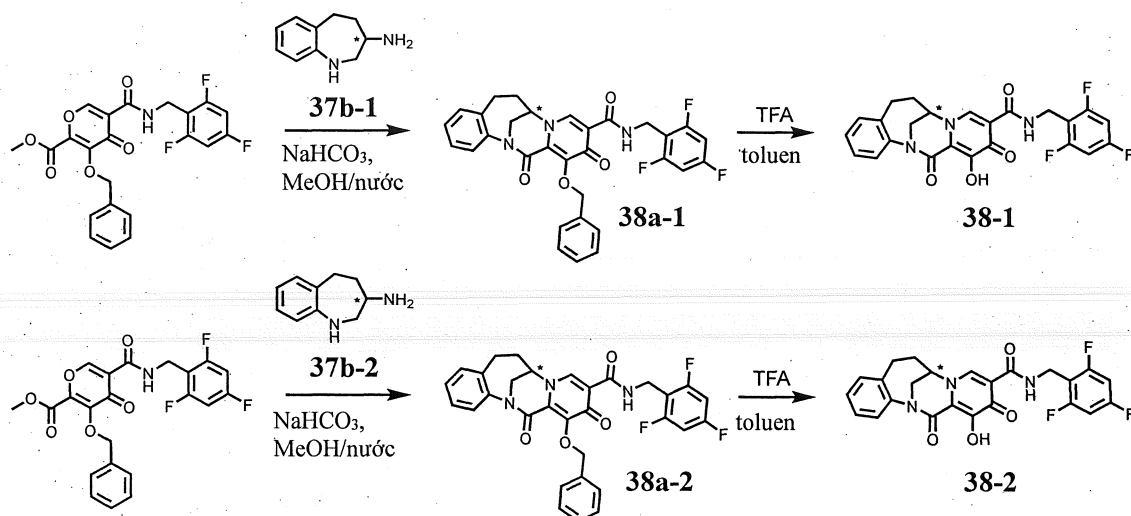
Ví dụ 34: Điều chế (12R)- và (12S)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (37-1, 37-2):





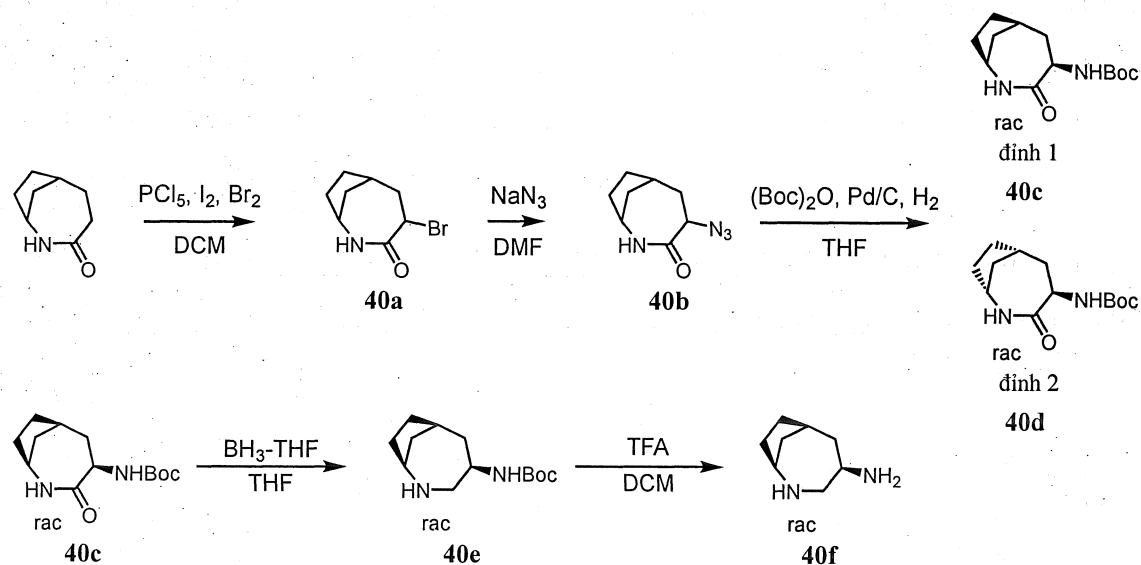
[0356] (12R)- và (12S)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**37-1**, **37-2**) được tổng hợp từ *tert-butyl* (R)- và (S)-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamát (hợp chất **37a-1**, hợp chất **37a-2**, 164mg, 0,625mmol, đối với từng chất đồng phân đối ảnh), mà được tách ra khỏi triệt quang *tert-butyl* (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamát (hợp chất **36b**) theo phương pháp tách sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (sắc ký SFC trên cột IB 4,6X100mm 5mic bằng cách sử dụng EtOH (15%) làm đồng dung môi), theo cùng quy trình như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **28**. Đỉnh 1 (hợp chất **37a-1**) tạo ra hợp chất **37-1**. MS (m/z) 452,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,48 - 7,21 (m, 7H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,91 (dq, $J = 4,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 14,8, 2,1$ Hz, 1H), 2,79 (dtd, $J = 17,3, 14,5, 9,6$ Hz, 2H), 2,27 (td, $J = 12,1, 11,6, 4,8$ Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H). Đỉnh 2 (hợp chất **37a-2**) tạo ra hợp chất **37-2**. MS (m/z) 452,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 7,05 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,16 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,24 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 35: Điều chế (12R)- và (12S)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**38-1**, **38-2**):

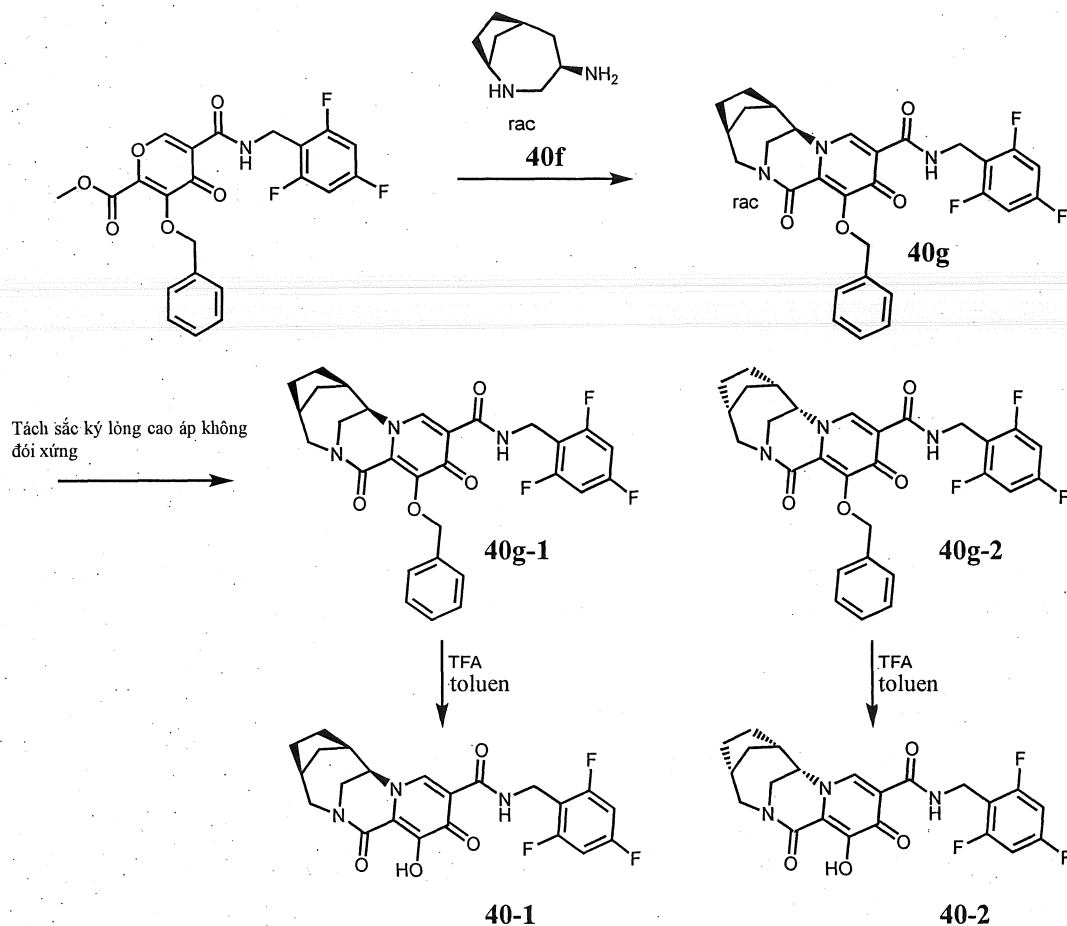


[0357] (12R)- và (12S)-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (hợp chất **38-1** và hợp chất **38-2**) được tổng hợp theo cách tương tự thành hợp chất **37-1** và hợp chất **37-2** bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 470,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 14,8$, 2,0Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H).

Ví dụ 37: Điều chế (4R,7S,8S)- và (4S,7R,8R)-13-hydroxy-1,12-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-đimetanopyrido[1,2-a][1,4]điazexin-11-carboxamit (40-1, 40-2):



152



Tổng hợp 4-bromo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-3-on (**40a**):

[0358] PCl_5 (1,496g, 7mmol) đang được làm lạnh trong bể nước đá được bổ sung vào dung dịch chứa 2-azabixyclo[4.2.1]nonan-3-on (1g, 7,18mmol) trong DCM (30ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ, iot (18,2mg, 0,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút. Dung dịch chứa brom (1,148g, 7mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ -5°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Nước đá được bổ sung vào, và tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat (100ml) và rửa bằng trong nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và nước muối. sau khi làm khô và loại bỏ dung môi, cặn được kết tinh ra khỏi DCM và hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 218,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 4-azido-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-3-on (**40b**):

[0359] Hỗn hợp gồm 4-bromo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-3-on (hợp chất **40a**) (330mg, 1,513mmol) và NaN_3 (394mg, 6mmol) trong DMF 10ml) được làm tăng nhiệt độ trong điều kiện bình phản ứng dùng được vi sóng ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng ethyl axetat (100ml) và các phần chiết được rửa bằng nước muối và sấy khô, và dung môi

được loại bỏ. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra 4-azido-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-3-on (hợp chất **40b**). MS (m/z) 181,12 $[M+H]^+$.

Tổng hợp *rel-tert-butyl* ((1R,4S,6S)-3-oxo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (**40c**) và *rel-tert-butyl* ((1R,4R,6S)-3-oxo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (**40d**):

[0360] Bình phản ứng được nạp 4-azido-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-3-on (hợp chất **40b**) (500mg, 2,775mmol), di-*tert-butyl* dicacbonat (1,21g, 6mmol) và paladi cacbon (10% trọng lượng, uớt, 296mg) trong EtOH (30ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được đặt trong chân không và nạp đầy lại bằng khí hydro. Sau hai giờ khuấy kỹ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOH (50ml), lọc qua Celite®, và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang sản phẩm, đỉnh 1 và đỉnh 2. Đỉnh 1, *rel-tert-butyl* ((1R,4S,6S)-3-oxo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (hợp chất **40c**). MS (m/z) 255,02 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 6,10 - 5,84 (m, 2H), 4,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 14,6, 3,1 Hz, 1H), 3,10 (dddd, J = 14,8, 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,36 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,99 -1,82 (m, 2H), 1,73 -1,58 (m, 3H), 1,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). Đỉnh 2, *rel-tert-butyl* ((1R,4R,6S)-3-oxo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (hợp chất **40d**). MS (m/z) 277,2 $[M+Na]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 5,89 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 6,9, 4,5Hz, 1H), 3,36 (ddd, J = 15,3, 7,6, 6,0Hz, 1H), 2,76 (dt, J = 15,4, 6,5Hz, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,75 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,67 -1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

Tổng hợp *rel*-(1R,4S,6R)-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-amin (**40f**):

[0361] *rel*-(1R,4S,6R)-2-Azabixyclo[4.2.1]nonan-4-amin (hợp chất **40f**) được tổng hợp từ *rel-tert-butyl* ((1R,4S,6S)-3-oxo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (hợp chất **40c**) tương tự như quy trình tổng hợp 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin (hợp chất **36c**) từ *tert-butyl* (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (hợp chất **36a**).

Tổng hợp (4S,7R,8R)- và (4R,7S,8S)-13-(benzyloxy)-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-dimetanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamid (**40g-1**, **40g-2**):

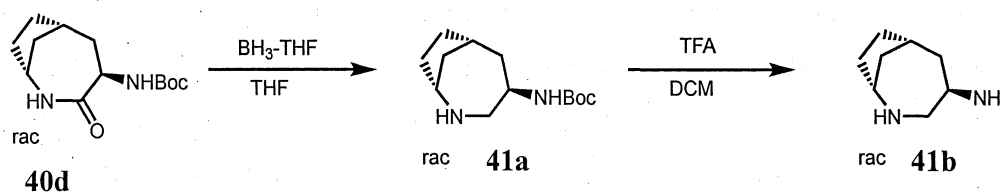
[0362] *rel*-(4R,7S,8S)-13-(benzyloxy)-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-dimetanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamid (hợp chất **40g**) được tổng hợp từ *rel*-(1R,4S,6R)-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-amin (hợp chất **40f**) và metyl 3-(benzyloxy)-

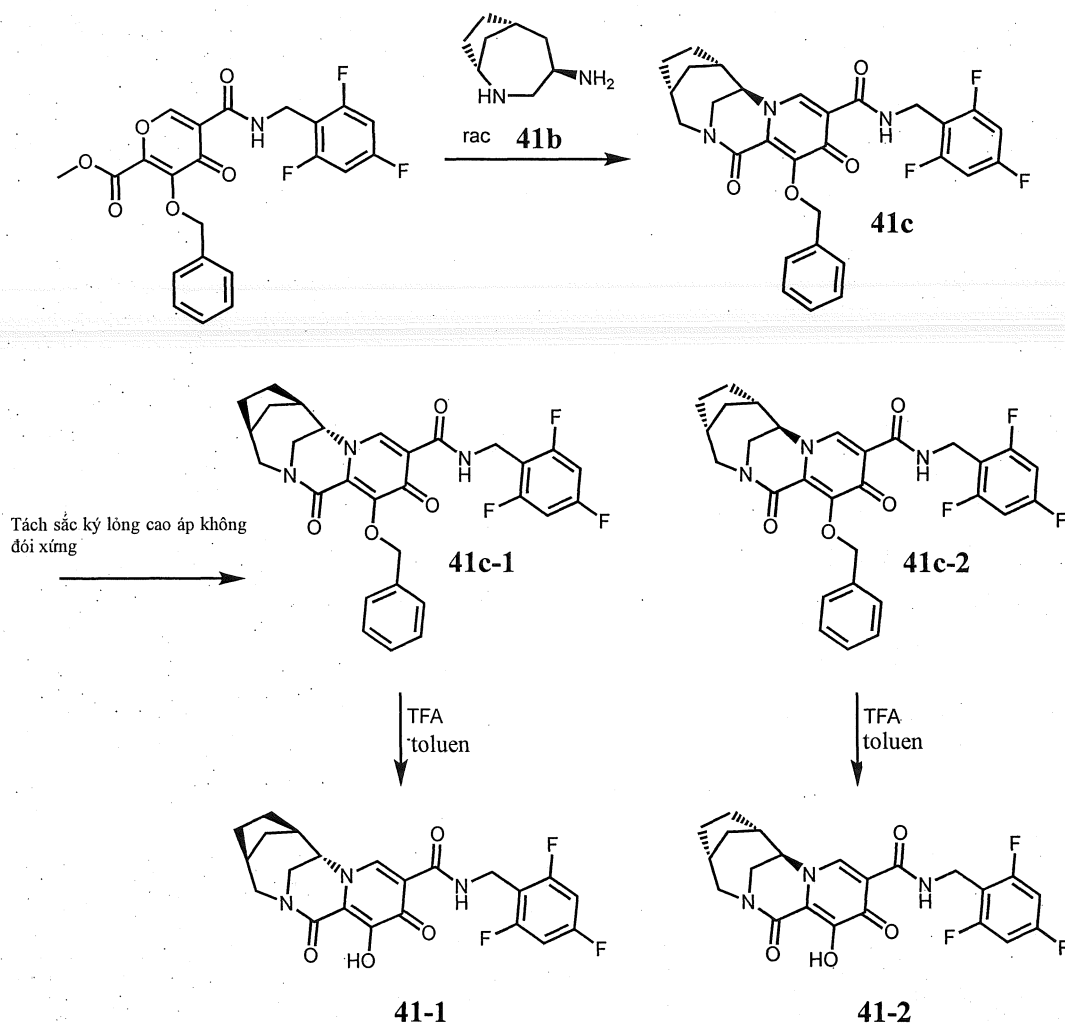
4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat theo cùng quy trình như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **28**, tiếp theo là tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra đỉnh 1 (hợp chất **40g-1**) và đỉnh 2 (hợp chất **40g-2**). MS (m/z) 538,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (4R,7S,8S)- và (4S,7R,8R)-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-dimetanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (**40-1** và **40-2**):

[0363] (4R,7S,8S)- và (4S,7R,8R)-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-dimetanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (hợp chất **40-1**, hợp chất **40-2**) được tổng hợp lần lượt từ các hợp chất **40h-1** và hợp chất **40h-2**, theo cùng quy trình như quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất **28**. MS (m/z) 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,55 (dd, $J = 5,9, 2,8$ Hz, 2H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,21 (dd, $J = 13,4, 7,0$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H), 1,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,49 (dd, $J = 14,1, 6,9$ Hz, 2H), 1,16 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H).

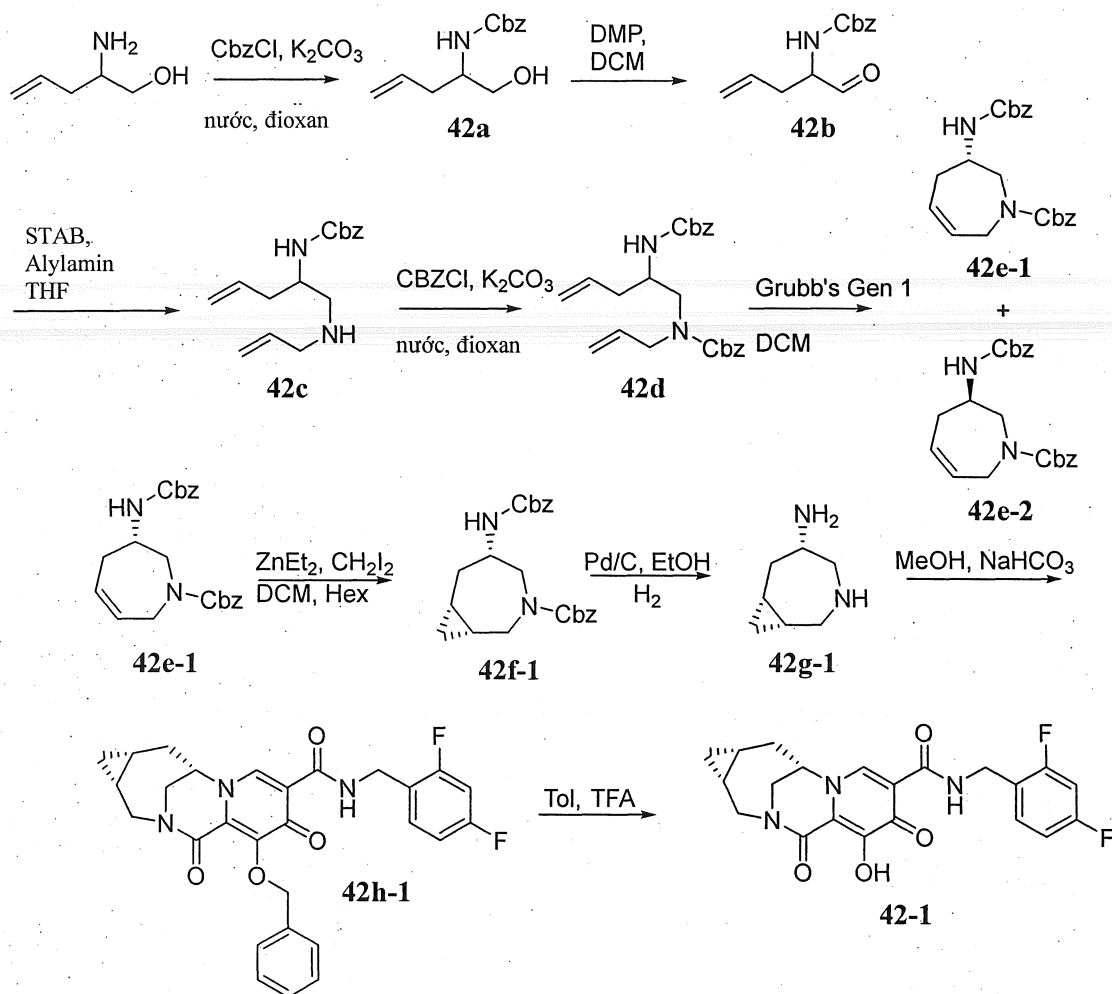
Ví dụ 38: Điều chế (4S,7R,8S)- và (4R,7S,8R)-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-dimetanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (41-1 và 41-2):





[0364] (4S,7R,8S)- và (4R,7S,8R)-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8:4,7-dimetanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (hợp chất **41-1** và hợp chất **41-2**) được tổng hợp từ *rel-tert*-butyl ((1R,4R,6S)-3-oxo-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (**40d**) tương tự việc điều chế các hợp chất **40-1** và hợp chất **40-2**. MS (m/z) 448,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,19 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,63 (dd, $J = 13,2$, 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H).

Ví dụ 39a: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-5-hydroxy-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxypropa[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7-carboxamit (**42-1**):



Tổng hợp benzyl (1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (**42a**):

[0365] 2-aminopent-4-en-1-ol (2000mg, 19,8mmol), 100ml nước, và kali cacbonat, khan (2,5g, 40mmol) được bổ sung vào một bình đáy tròn. 100ml đioxan và benzyl clorofomat (3,1ml, 22mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn thứ hai. Từng hỗn hợp được khuấy để hòa tan. Hỗn hợp amin được làm nguội trong bể nước đá và đioxan hỗn hợp được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng NH₄Cl, làm khô trên natri sulfat và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 235,9 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl (1-oxopent-4-en-2-yl)carbamate (**42b**):

[0366] Benzyl (1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (hợp chất **42a**, 3g, 13mmol) và 200ml DCM được bổ sung vào bình đáy tròn, tiếp theo Dess Martin periodinan (6g, 14,2mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, thêm periodinan Dess-Martin (2g, 4,7mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp này được pha loãng

bằng DCM, dung dịch chứa dung dịch NaHCO_3 bão hòa và 11g natri thiosulfat được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian khoảng 10 phút và chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp nước muối, nước, và NaHCO_3 , làm khô trên natri sulfat, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 234,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (1-(allylamino)pent-4-en-2-yl)carbammat (**42c**):

[0367] Benzyl (1-oxopent-4-en-2-yl)carbammat (6g, 26mmol) và THF (100ml) được bổ sung vào bình đáy tròn. Allylamin (2,1ml, 28,3mmol) và natri triaxetoxymethydrat (8,2g, 39mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (20ml) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (100ml $\times$ 3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 275,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl allyl(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)carbammat (**42d**):

[0368] Benzyl (1-(allylamino)pent-4-en-2-yl)carbammat (**42c**, 6,3g, 23,1mmol), 120ml nước, và kali cacbonat, khan (2,9g, 46,2mmol) được bổ sung vào một bình đáy tròn. To bình đáy tròn thứ hai được bổ sung 120ml dioxan và benzyl clorofomat (3,6ml, 25,4mmol). Từng hỗn hợp được khuấy để hòa tan. Hỗn hợp amin được làm nguội trong bể nước đá và dioxan hỗn hợp được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng NH_4Cl , làm khô trên natri sulfat và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 409,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)azepan-1-carboxylat (**42e-1** và **42e-2**):

[0369] Benzyl allyl(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)carbammat (hợp chất **42d**, 6,3mg, 16mmol), DCM (400ml), và bis(tricyclohexylphosphin)benzylidin ruteni (IV) điclorua (chất xúc tác Grubbs TM thế hệ 1) (500mg, 0,6mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn. Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, và được cô. Cặn được hòa tan trong DCM và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột Chiracel® OJ-H bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH để tạo ra hợp chất **42e-1** (đỉnh 1) và hợp chất **42e-2** (đỉnh 2). MS (m/z) 381,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl 5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabicyclo[5.1.0]octan-3-carboxylat (**42f-1**):

[0370] Hợp chất **42e-1** (626mg, 1,6mmol) và DCM (3ml) được bổ sung vào bình ba cổ. Hỗn hợp thu được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và 1M diethyl kẽm trong hexan (3,46ml) được bổ sung từ từ vào, tiếp theo là bổ sung từ từ diiodometan (0,5ml, 6,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, và điện tích thứ hai của diethyl kẽm và diiodometan được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ, lấy ra khỏi bể nước đá được khuấy và thêm 2 giờ nữa. Điện tích thứ ba của diethyl kẽm và diiodometan được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 395,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-4,6-đioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxycyclopropa[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7-carboxamit (**42h-1**):

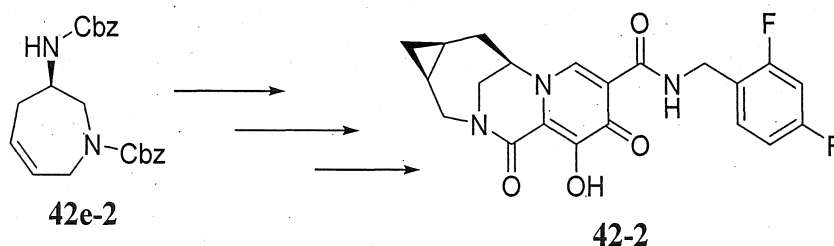
[0371] Hợp chất **42f-1** (200mg, 0,5mmol), etanol (20ml), và paladi trên cacbon 10% trọng lượng nạp (khô), bột nền cacbon, nền ướt (216mg, 0,2mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn. Hỗn hợp này được sục N₂, và bóng H₂ được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, lọc trên Celite®, và được cô. Cặn được kết hợp với methyl 3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)methylcarbamoyl]-4-oxo-pyran-2-carboxylat (108,9mg, 0,5mmol), NaHCO₃ (85mg, 1mmol), và MeOH (3ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian khoảng 4 giờ cho đến khi việc đóng vòng hoàn thành. Các chất rắn được lọc bỏ và dung dịch được cô. Cặn được hòa tan trong DMF/nước/TFA và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra chất đồng phân không đối quang chính của hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 506,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(2,4-điflobenzyl)-5-hydroxy-4,6-đioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxycyclopropa[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7-carboxamit (**42-1**):

[0372] 5-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-4,6-đioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxycyclopropa[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7-carboxamit (hợp chất **42h-1**, 63mg, 0,12mmol), toluen (2ml), và TFA (1ml) được bổ sung vào bình. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy cho đến khi phân tích LCMS biểu thị hoàn thành bước khử bảo vệ, cô, pha loãng bằng DMF, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

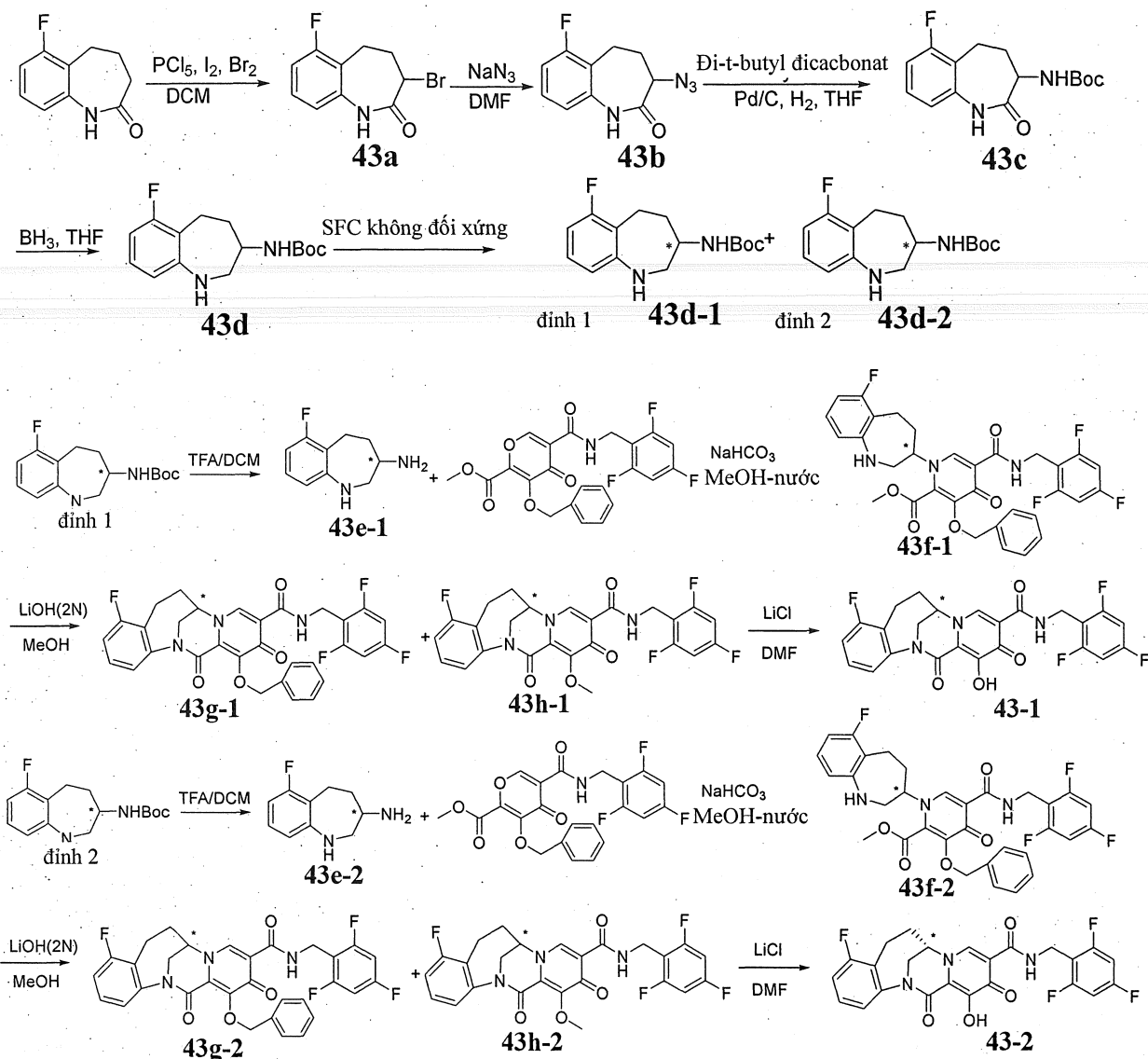
này. MS (m/z) 416,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 1,38 - 1,07 (m, 3H), 0,49 - 0,41 (m, 1H).

Ví dụ 39b: Điều chế (1aS,10R,11aS)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-hydroxy-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxyclopropa[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7-carboxamit (42-2):



[0373] (1aS,10R,11aS)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-hydroxy-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxyclopropa[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7-carboxamit (hợp chất **42-2**) được điều chế tương tự như hợp chất **42-1**, bắt đầu bằng hợp chất **42e-2** (đỉnh 2) thay cho hợp chất **42e-1** (đỉnh 1). MS (m/z) 416,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,67 (d, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 1,37 - 1,04 (m, 3H), 0,91 - 0,76 (m, 1H), 0,47 - 0,34 (m, 1H).

Ví dụ 40: Điều chế (7S)-2,4,6-triflobenzyl 12-metox-1,11-dioxo-1,3,4,5,6,11-hexahydro-7l3-2,7-metanopyrido[2,1-c][1,4]diazonin-10-carboxylat và (7R)-2,4,6-triflobenzyl 12-metox-1,11-dioxo-1,3,4,5,6,11-hexahydro-7l3-2,7-metanopyrido[2,1-c][1,4]diazonin-10-carboxylat (43-1, 43-2):



Tổng hợp 3-bromo-6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (43a):

[0374] Phospho pentaclorua (1,16g, 5,58mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (1g, 5,58mmol) trong DCM (25ml), trong điều kiện làm mát bằng bể nước đá. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 5 giờ, iot (14,2mg, 0,558mmol) được bổ sung vào, tiếp theo brom (0,892g, 5,58mmol). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước chứa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , và dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tinh ra khỏi hỗn hợp gồm DCM/etyl axetat. MS (m/z) 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,18 (s, 1H), 7,25 (td, $J = 8,1, 6,3$ Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 9,4, 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 9,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 2,47 – 2,41 (m, 1H).

Tổng hợp 3-azido-6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (**43b**):

[0375] Natri azit (110mg, 1,69mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (hợp chất **43a**, 109mg, 0,422mmol) trong DMF (5ml). Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, và dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 221 [M+H]⁺.

Tổng hợp tert-butyl (6-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat (**43c**):

[0376] Di-tert-butyl dicacbonat (1,308g, 5,99mmol) và 10% Pd/C (425mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-azido-6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (hợp chất **43b**, 880mg, 4mmol) trong THF (30ml), sau đó hỗn hợp này được phun trong môi trường hydro nguyên tử (áp suất của quả bóng). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, nó được lọc qua đệm Celite® và rửa bằng etyl axetat, và dịch lọc được cô trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 317,1 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 1H), 7,00 (q, J = 8,5Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,23 – 1,98 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

Tổng hợp tert-butyl (S)-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat và (R)-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat (**43d-1** và **43d-2**):

[0377] Dung dịch BH₃-THF (1N, 13ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (6-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat (hợp chất **43c**, 800mg, 2,72mmol) trong THF (30ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng MeOH (1ml) và dung dịch nước chứa natri bicacbonat. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel, để tạo ra tert-butyl (6-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat (hợp chất **43d**). MS (*m/z*) 281,2 [M+H]⁺.

[0378] Hợp chất **43d** được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (sắc ký SFC trên cột IB 4,6X100mm 5mic bằng cách sử dụng EtOH (15%) làm đồng dung môi) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Tổng hợp (S)-6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin và (R)-6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin (**43e-1** và **43e-2**)

[0379] TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat hoặc (R)-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-carbammat (65mg, 0,232mmol) trong DCM (5ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 2 giờ, dung môi và lượng dư TFA được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **43e-1** hoặc hợp chất **43e-2**), mà được đưa đến bước tiếp theo, không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 181,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp metyl (S)-3-(benzyloxy)-1-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat và (R)-3-(benzyloxy)-1-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**43f-1** và **43f-2**):

[0380] Natri bicacbonat (59,9mg, 0,713mmol) và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (60mg, 0,134mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin hoặc (R)-6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-amin (hợp chất **43e-1** hoặc hợp chất **43e-2**, 40mg, 0,143mmol) trong MeOH/nước (theo tỷ lệ thể tích = 6/1, 3,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C, chiết bằng etyl axetat (100ml), và rửa bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay, để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **43f-1** hoặc hợp chất **43f-2**), mà được chuyển đi tiếp không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 610,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hỗn hợp gồm (12S)-7-(benzyloxy)-1-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12S)-1-flo-7-metoxo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit, và (12R)-7-(benzyloxy)-1-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-1-flo-7-metoxo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (hỗn hợp gồm hợp chất **43g-1** và hợp chất **43h-1**) và (hỗn hợp gồm hợp chất **43g-2** và hợp chất **43h-2**):

[0381] Dung dịch nước chứa LiOH (2N, 2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa dạng thô của (S)- hoặc (R)-2-metyl 5-(2,4,6-triflobenzyl) 3-(benzyloxy)-1-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2,5-dicarboxylat (hợp chất **43f-1** hoặc hợp chất **43f-2**, 80mg, 0,131mmol) trong MeOH (6ml). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, dung môi được loại bỏ và chiết bằng etyl axetat (100ml). Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm hợp chất **43g-1** và hợp chất **43h-1** hoặc hỗn hợp gồm hợp chất **43g-2** và hợp chất **43h-2**), mà được lấy ở dạng thô, không cần tinh chế thêm. Hợp chất **43g-1**, hợp chất **43g-2**: MS (m/z) 578,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất **43h-1**, hợp chất **43h-2**: MS (m/z) 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (12S)-1-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-1-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a]-[1,4]diazonin-9-carboxamit (**43-1** và **43-2**):

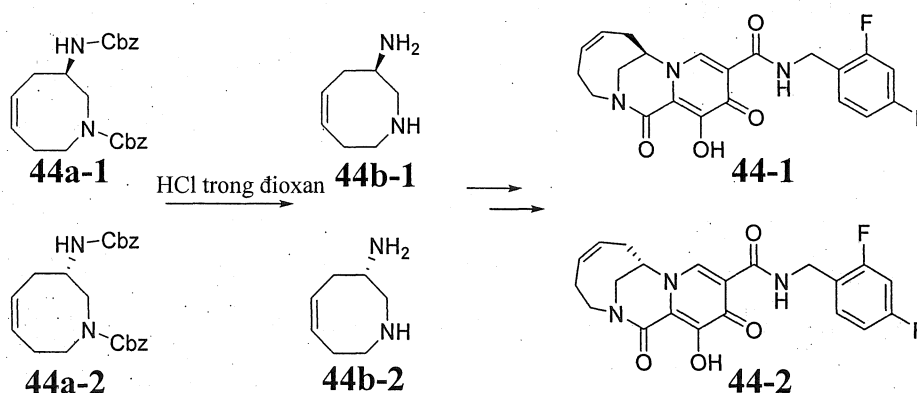
[0382] LiCl (10 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (12S)-7-(benzyloxy)-1-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a]-[1,4]diazonin-9-carboxamit với 1-flo-7-metoxo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (hợp chất **43g-1**/hợp chất **43h-1**, 198mg, 0,343mmol) hoặc (12R)-7-(benzyloxy)-1-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit với 1-flo-7-metoxo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (hợp chất **43g-2**/hợp chất **43h-2**, 98mg, 0,17mmol) trong DMF (6ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (Gemini 10u C18 110A), rửa giải bằng 15% đến 80% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 15 phút, để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **43-1** hoặc hợp chất **43-2**).

[0383] Hợp chất **43-1**: MS (m/z) 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 6,1$ Hz, 1H), 7,19 (td, $J = 8,3, 3,5$ Hz, 4H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 14,9, 2,1$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 17,0, 9,7$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 16,9, 9,2$ Hz, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H).

[0384] Hợp chất **43-2**: MS (m/z) 488,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,33 (td, $J = 8,1, 6,1$ Hz, 1H), 7,19 (td, $J = 8,4, 4,0$ Hz, 3H), 4,90

(t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 16,5, 10,1$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 16,9, 9,2$ Hz, 1H), 2,35 (q, $J = 7,7, 7,0$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

Ví dụ 41: Điều chế (8R,Z)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-dioxo-1,3,4,7,8,12-hexahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazexin-11-carboxamit và (8S,Z)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-dioxo-1,3,4,7,8,12-hexahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazexin-11-carboxamit (44-1 và 44-2):



Tổng hợp benzyl (R,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat và (S,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat (**44a-1** và **44a-2**)

[0385] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 2-aminopent-4-en-1-ol theo cách tương tự như hợp chất **42e-1** và hợp chất **42e-2**, chỉ khác là hợp chất **42-b** được cho phản ứng với but-3-en-1-amin thay cho alylamin. Hợp chất **44a-1**: MS (m/z) 395,2 $[M+H]^+$. Hợp chất **44b-1**: MS (m/z) 395,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (R,Z)- và (S,Z)-1,2,3,4,7,8-hexahydroazoxin-3-amin (**44b-1** và **44b-2**)

[0386] Benzyl (R,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat hoặc (S,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat (hợp chất **44a-1** hoặc hợp chất **44a-2**, 500mg, 1,3mmol) và dung dịch HCl 4N trong dioxan (6,3ml, 25mmol) được bổ sung vào bình. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 95°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và cô, để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **44b-1** hoặc hợp chất **44b-2**), mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 127,2 $[M+H]^+$.

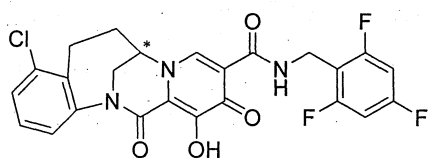
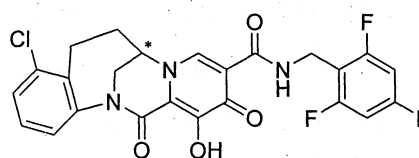
Tổng hợp (8R,Z)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-đioxo-1,3,4,7,8,12-hexahydro-2,8-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazexin-11-carboxamit và (8S,Z)-N-(2,4-điflobenzyl)-13-hydroxy-1,12-đioxo-1,3,4,7,8,12-hexahydro-2,8-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazexin-11-carboxamit (hợp chất **44-1** và hợp chất **44-2**)

[0387] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ (R,Z)-1,2,3,4,7,8-hexahydroazoxin-3-amin hoặc (S,Z)-1,2,3,4,7,8-hexahydroazoxin-3-amin (hợp chất **44b-1** hoặc hợp chất **44b-2**, 18,9mg, 0,163mmol) và ethyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (70mg, 0,163mmol) theo quy trình tương tự quy trình để điều chế hợp chất **28**.

[0388] Hợp chất **44-1**: MS (*m/z*) 416,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,71 – 10,56 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,05 (q, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 2H), 4,55 (ddd, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H).

[0389] Hợp chất **44-2**: MS (*m/z*) 416,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,66 – 10,51 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,84 (q, 2H), 6,05 (q, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 2H), 4,56 (ddd, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H).

Ví dụ 42: Điều chế (12S)-1-clo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12R)-1-clo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-9-carboxamit (45-1 và 45-2):

**45-1****45-2**

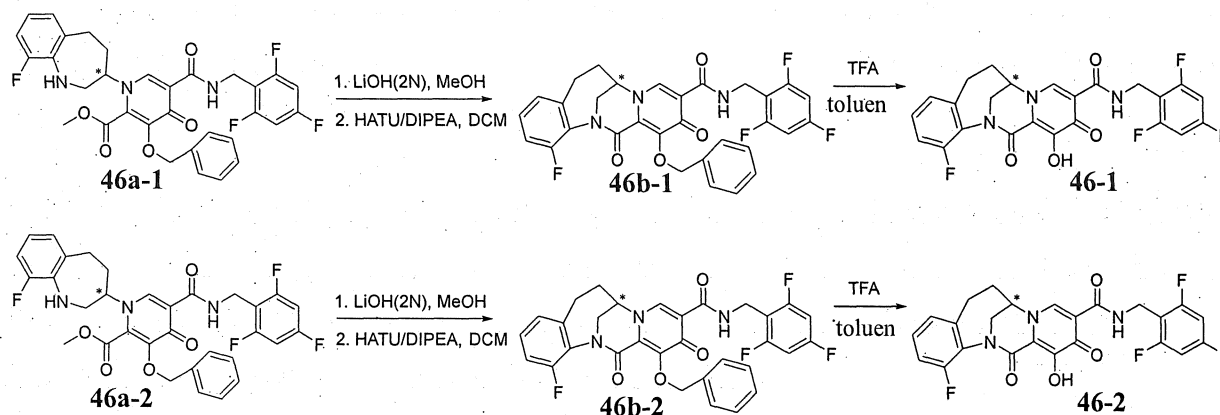
[0390] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **43-1** và hợp chất **43-2**, bằng cách sử dụng 6-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on.

[0391] Hợp chất **45-1**: MS (*m/z*) 504,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m,

2H), 4,96 – 4,88 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,15 (dd, $J = 15,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 14,7, 2,2$ Hz, 1H), 3,04 (ddd, $J = 17,1, 9,7, 2,3$ Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J = 15,8, 10,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,06 (dd, $J = 13,4, 6,9$ Hz, 1H).

[0392] Hợp chất **45-2**: MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 6,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 4,96 – 4,88 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 14,7, 2,2$ Hz, 1H), 3,04 (ddd, $J = 17,2, 9,8, 2,3$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 16,8, 9,2$ Hz, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,04 (q, $J = 13,0, 9,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 43: Điều chế (12S)-4-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-4-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (**46-1** và **46-2**):



Tổng hợp methyl (S)- và (R)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**46a-1** và **46a-2**):

[0393] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự methyl (S)-3-(benzyloxy)-1-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat và (R)-3-(benzyloxy)-1-(6-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (hợp chất **43f-1** và hợp chất **43f-2**) bằng cách sử dụng 9-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on.

Tổng hợp (12S)-7-(benzyloxy)-4-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-7-(benzyloxy)-4-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (**46b-1** và **46b-2**):

[0394] LiOH (2N, 4ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl (S)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat hoặc (R)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (hợp chất **46a-1** hoặc hợp chất **46a-2**, 80mg, 0,13mmol) trong MeOH (20ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm nóng đến 50°C và khuấy trong thời gian 2 giờ, dung dịch axit xitric (5% trong nước) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100ml). Việc loại bỏ dung môi tạo ra axit (S)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylic hoặc axit (R)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylic, mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 596,2 $[M+H]^+$.

[0395] DIPEA (39mg, 0,302mmol) và HATU (86,1mg, 0,227mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (S)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylic hoặc axit (R)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylic trong DCM (5ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng cột silicagel được thể hiện với etyl axetat để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **46b-1** hoặc hợp chất **46b-2**). MS (m/z) 578,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (12S)-4-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-4-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (**46-1** và **46-2**):

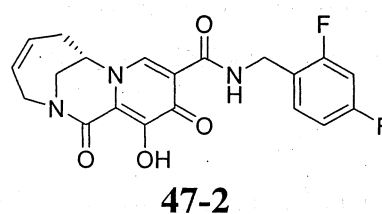
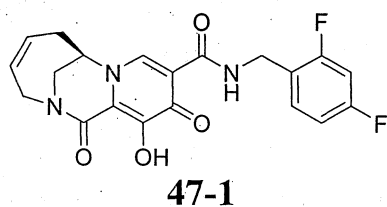
[0396] TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (12S)-7-(benzyloxy)-4-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit hoặc (12R)-7-(benzyloxy)-4-flo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (hợp chất **46b-1** hoặc hợp chất **46b-2**, 80mg, 0,13mmol) trong toluen (4ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi

khuấy qua đêm, dung môi và lượng dư TFA được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay, và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

[0397] Hợp chất **46-1**: MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,9, 5,5$ Hz, 1H), 7,25 – 7,03 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,19 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 14,9, 2,0$ Hz, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

[0398] Hợp chất **46-2**: MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,23 – 7,05 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,19 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 16,8, 7,8$ Hz, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 44: Điều chế (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**47-1** và **47-2**):

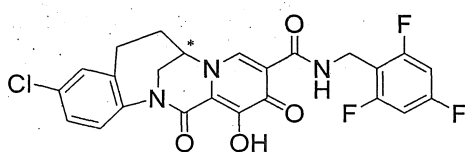
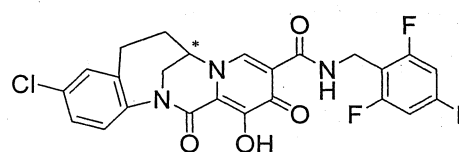


[0399] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất **44-1** và hợp chất **44-2**, bằng cách sử dụng benzyl-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)azepan-1-carboxylat (hợp chất **42e-1** hoặc hợp chất **42e-2**) thay cho benzyl (R,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)- hoặc (S,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat (hợp chất **44a-1** hoặc hợp chất **44a-2**).

[0400] Hợp chất **47-1**: MS (m/z) 402,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 – 7,23 (m, 1H), 7,15 – 6,90 (m, 2H), 5,79 – 5,50 (m, 2H), 5,17 – 4,87 (m, 1H), 4,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 1H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,14 – 2,86 (m, 1H), 2,61 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 2,13 (m, 1H).

[0401] Hợp chất **47-1**: MS (m/z) 402,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,43 (td, $J = 8,7, 6,4$ Hz, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 5,69 – 5,54 (m, 2H), 4,96 (dd, $J = 18,1, 3,2$ Hz, 1H), 4,79 (ddt, $J = 9,1, 4,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 14,2, 1,7$ Hz, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 1H).

Ví dụ 45: Điều chế (12S)-2-clo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12R)-2-clo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**48-1** và **48-2**):

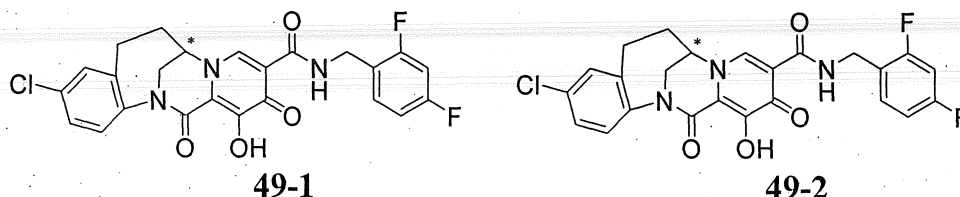
**48-1****48-2**

[0402] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **43-1** và hợp chất **43-2**, bằng cách sử dụng 7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on.

[0403] Hợp chất **48-1**: MS (m/z) 505,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,30 – 7,04 (m, 2H), 4,89 (td, $J = 5,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,95 – 2,64 (m, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 1H).

[0404] Hợp chất **48-2**: MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 14,7, 2,0$ Hz, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (dd, $J = 9,9, 6,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,07 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H).

Ví dụ 46: Điều chế (12S)-2-clo-N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-2-clo-N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (49-1 và 49-2):

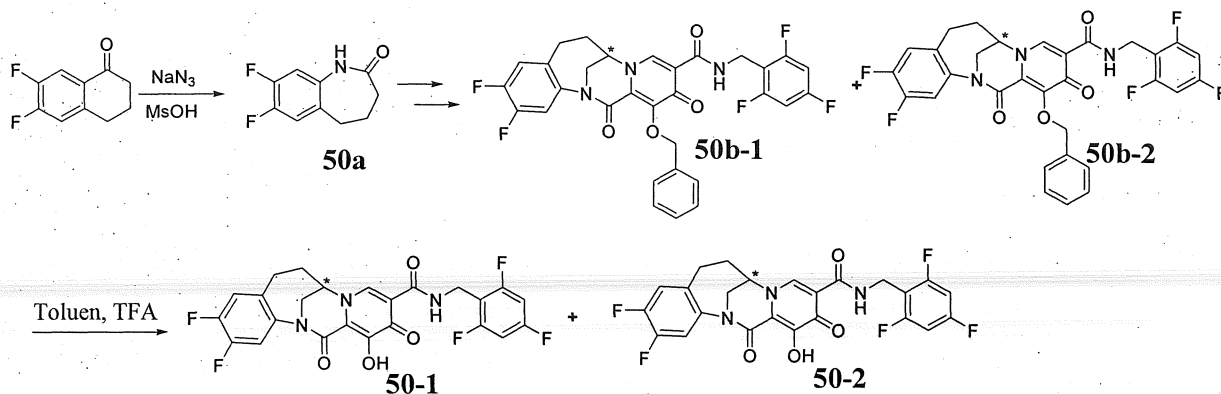


[0405] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **43-1** và hợp chất **43-2**, bằng cách sử dụng 7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on, và metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat.

[0406] Hợp chất **49-1**: MS (m/z) 487,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 4H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 1H), 4,97 – 4,83 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 2,97 – 2,59 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

[0407] Hợp chất **49-2**: MS (m/z) 486,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7,26 (ddd, $J = 10,5, 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,08 (tt, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,91 (dq, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,16 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 2,86 (ddd, $J = 16,8, 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H).

Ví dụ 47: Điều chế (12S)-2,3-điflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12R)-2,3-điflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (50-1 và 50-2):



Tổng hợp 7,8-điflo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (**50a**):

[0408] Natri azit (428mg, 6,59mmol) trong bể làm mát bằng nước đá được bổ sung thành ba phần vào dung dịch chứa 6,7-điflo-3,4-đihydronaphtalen-1(2H)-on (1g, 5,49mmol) trong axit metan sulfonic (7ml), trong thời gian 15 phút. Sau thời gian 30 phút, nước (100ml) được bổ sung vào và sản phẩm kết tủa ra khỏi dung dịch. Chất rắn được rửa bằng nước và sấy khô, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **50a**). MS (m/z) 198 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 7,88 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 10,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 10,5, 7,1$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

Tổng hợp (12R)-7-(benzyloxy)-2,3-điflo-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12S)-7-(benzyloxy)-2,3-điflo-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**50b-1** và **50b-2**):

[0409] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **43g-1** và hợp chất **43g-2**, bằng cách sử dụng 7,8-điflo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (hợp chất **50a**) thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on.

Tổng hợp (12S)-2,3-điflo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12R)-2,3-điflo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**50-1** và **50-2**):

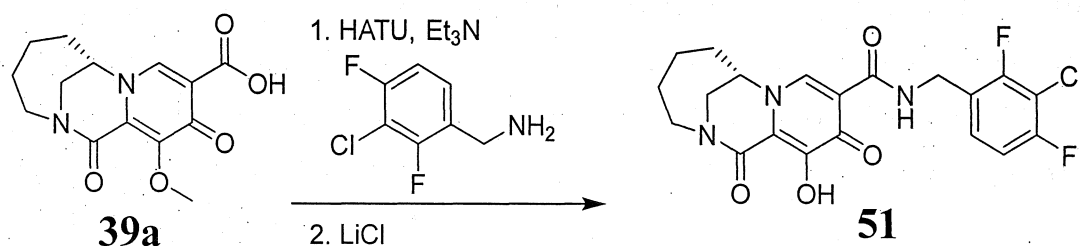
[0410] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **46-1** và hợp chất **46-2**, bằng cách sử dụng (12R)-7-(benzyloxy)-2,3-điflo-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit hoặc (12S)-7-(benzyloxy)-2,3-điflo-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-

tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (hợp chất **50b-1** hoặc hợp chất **50b-2**) thay cho (S)- hoặc (R)-3-(benzyloxy)-1-(9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (hợp chất **46a-1** hoặc hợp chất **46a-2**).

[0411] Hợp chất **50-1**: MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 9,9$, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 8,6$, 2,5Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

[0412] Hợp chất **50-2**: MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,48 (dt, $J = 11,6$, 8,5Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,7$, 6,7 Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 10,0$, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 8,6$, 2,5Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H).

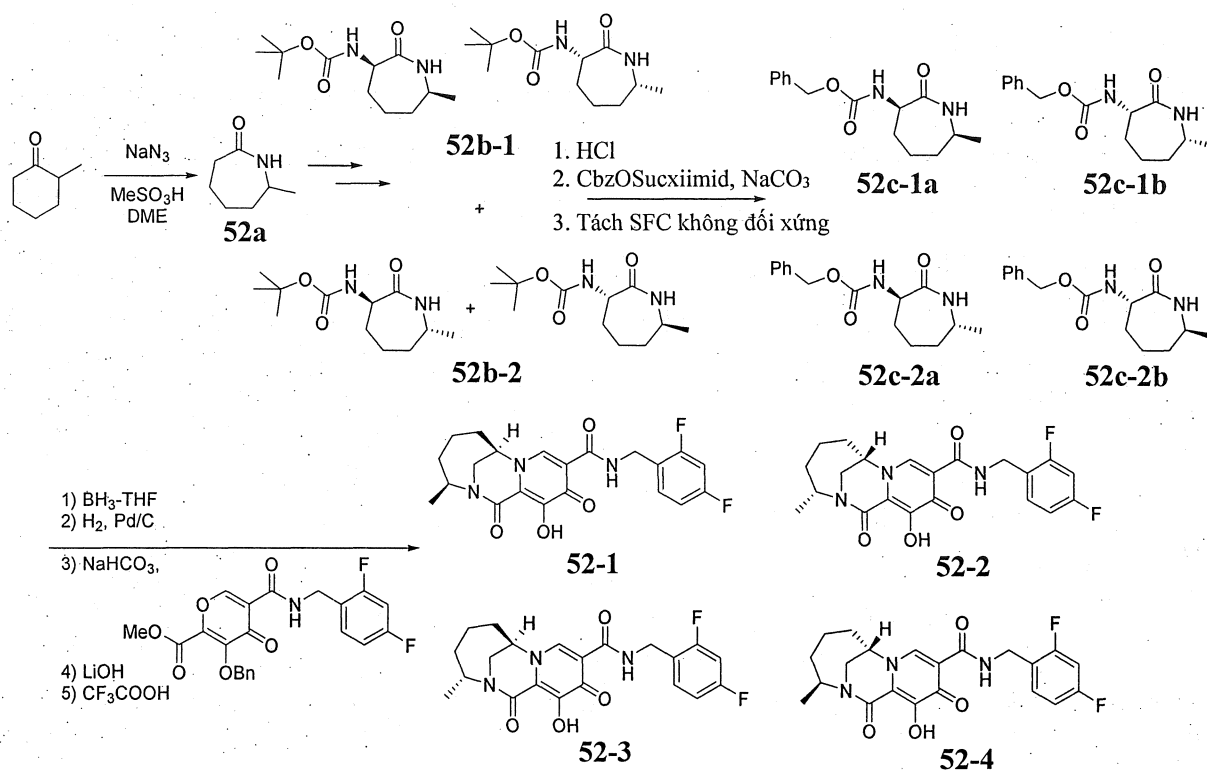
Ví dụ 48: Điều chế (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (51):



[0413] HATU (152mg, 0,400mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (7S)-12-metoxi-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylic (hợp chất **39a**, 100mg, 0,31mmol), (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin (82mg, 0,46mmol), và trietylamin (0,128ml, 0,924mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng 3 x dung dịch HCl 1M, 3 x 1M NaOH, và 1 x dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đến khô. Cặn được hòa tan trong DMF (1ml) và lithi clorua (261mg, 6,16mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong thời gian 30 phút, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng trong nước TFA, tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra

hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **51**). MS (m/z) 438,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (td, $J = 8,4, 6,1$ Hz, 1H), 7,09 (td, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,73 – 4,53 (m, 3H), 4,24 (ddd, $J = 13,3, 9,3, 7,3$ Hz, 1H), 3,91 (dt, $J = 14,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 14,8, 1,8$ Hz, 1H), 3,18 (ddd, $J = 13,3, 7,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 3H), 1,89 – 1,59 (m, 2H), 1,38 – 1,09 (m, 1H).

Ví dụ 49: Điều chế (3*R*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit, (3*S*,7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit, (3*R*,7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit, và (3*S*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**52-1**, **52-2**, **52-3**, và **52-4**):



Tổng hợp 7-metylazepan-2-on (**52a**):

[0414] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **50a**, bằng cách sử dụng 2-metylxclohexanon thay cho 6,7-điflo-3,4-đihydronaphtalen-1(2H)-on. MS (m/z) 171,74 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Tổng hợp *tert*-butyl ((*syn*)- và (*trans*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat (hợp chất **52b-1** và hợp chất **52b-2**)

[0415] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **43c**, bằng cách sử dụng 7-metylazepan-2-on (hợp chất **52a**) thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on. Các chất đồng phân không đối quang hợp chất **52b-1** và hợp chất **52b-2** được tách qua sắc ký cột silicagel. Hợp chất **52b-1**: MS (*m/z*) 242,73 [*M*+*H*]⁺; hợp chất **52b-2**: MS (*m/z*) 242,73 [*M*+*H*]⁺.

Tổng hợp benzyl ((3*S*, 7*R*)-, (3*R*, 7*S*)-, (3*R*, 7*R*)-, và (3*S*, 7*S*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat (**52c-1a**, **52c-1b**, **52c-2b**, và **52c-2b**)

[0416] Huyền phù chứa *tert*-butyl ((*Z*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat (hợp chất **52b-1**, 480mg, 1,981mmol) trong diclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng làm dung dịch HCl 4N trong đioxan (5ml) được bổ sung vào. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và làm khô trong chân không. Hỗn hợp gồm cạn thu được, N-carbobenzoxysuccinimide (598,3mg, 2,401mmol), và natri cacbonat (743,9mg, 7,019mmol) trong đioxan (5ml) và nước (5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (~60ml), và rửa bằng nước (~10ml), và nước muối (~50ml). Lóp nước được chiết bằng etyl axetat (~60ml). Các phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được benzyl ((*Z*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat triệt quang. MS (*m/z*) 276,94 [*M*+*H*]⁺.

[0417] Benzyl ((*Z*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột AZ-H bằng cách sử dụng axit etanol-trifloaxetic đồng dung môi để tạo ra benzyl ((3*S*, 7*R*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)-carbammat và benzyl (3*R*, 7*S*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat (hợp chất **52c-1a** và hợp chất **52c-1b**).

[0418] Benzyl ((3*R*, 7*R*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat và benzyl (3*S*, 7*S*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat (hợp chất **52c-2a**, và hợp chất **52c-2b**) được điều chế theo cách tương tự từ ((*E*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbammat (hợp chất **52b-2**).

Tổng hợp (3*S*, 7*R*)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit, (3*R*, 7*S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-

12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit, (3*R*,7*R*)-N-(2,4-diflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit, và (3*S*,7*S*)-N-(2,4-diflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (các hợp chất **52-1**, **52-2**, **52-3**, và **52-4**)

[0419] Dung dịch chứa benzyl (3*R*,7*S*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbamit (hợp chất **52c-2b**, 244mg, 0,883mmol) trong tetrahydrofuran (6ml) được khuấy trong bể nước đá khi phức boran-THF 1M trong THF (7,1ml, 7,1mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong bể làm lạnh bằng nước đá, pha loãng bằng etyl axetat (10ml) và metanol (7ml đến 8ml) được bổ sung từ từ vào. Sau thời gian 5 phút, hỗn hợp này được cô đến 3ml, pha loãng bằng etyl axetat (30ml) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30ml) và nước. Các phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (30ml), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, và được cô.

[0420] Amin thô được hòa tan trong etanol (5ml), và 10% paladi trên cacbon (38,8mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong khí quyển H₂ trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua Celite, đệm này được rửa bằng etanol, và dịch lọc được cô để thu được diamin thô.

[0421] Hỗn hợp gồm metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (385,8mg, 0,846mmol), thô diamin, và natri bicacbonat (171,5mg, 2,042mmol) trong nước (2ml) và metanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi và pha loãng bằng etyl axetat (40ml) và nước muối (40ml), và hai phân đoạn được tách. Lóp nước được chiết bằng etyl axetat (40ml), và lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, và được cô. vào dung dịch chứa cạn trong metanol (10ml) được bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1N (5ml) và hỗn hợp thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch HCl 2N (~2,5ml), cô để loại bỏ metanol, và cạn trong nước còn lại được pha loãng bằng nước trước khi chiết bằng etyl axetat (40ml x 2). Các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (x 1), được kết hợp, làm khô (MgSO₄) và được cô. Cạn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 6% metanol trong diclometan để thu được (3*S*,7*R*)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-3-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a]-[1,4]diazonin-10-carboxamit. MS (*m/z*) 508,20 [M+H]⁺.

[0422] (3*S*, 7*R*)-12-(benzyloxy)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (238,4mg, 0,470mmol) được hòa tan trong toluen (1ml) và axit trifloaxetic (4ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cạn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế, rửa giải 20% đến 53% axetonitril (0,1% axit trifloaxetic) trong nước (0,1% axit trifloaxetic)), tiếp theo làm khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra (3*R*, 7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **52-1**).

[0423] (3*S*, 7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit, (3*R*, 7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]-điazonin-10-carboxamit, và (3*S*, 7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (các hợp chất **52-2**, **52-3**, và **52-4**) được điều chế theo cách tương tự lần lượt từ benzyl (3*R*, 7*S*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbamate, benzyl (3*R*, 7*R*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbamate, và benzyl (3*S*, 7*S*)-7-metyl-2-oxoazepan-3-yl)carbamate (các hợp chất **52c-1b**, **52c-2b**, và **52c-2b**).

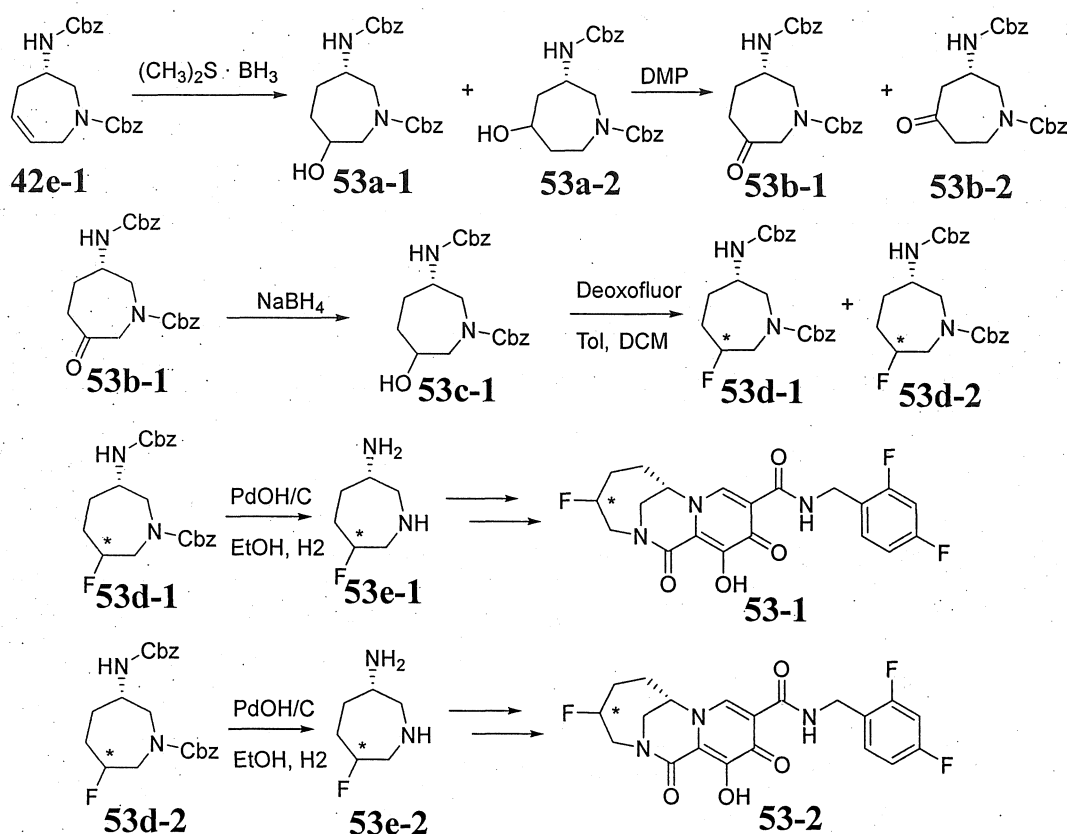
[0424] Hợp chất **52-1**: MS (*m/z*) 418,23 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,43 (s, 1H), 7,52 – 7,28 (m, 1H), 7,05 – 6,80 (m, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 14,8, 2,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,64 (dd, *J* = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 3H), 1,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59 – 1,43 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -114,00 (q, *J* = 7,8 Hz), -116,90 (q, *J* = 8,8 Hz).

[0425] Hợp chất **52-2**: MS (*m/z*) 418,23 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,43 (s, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (q, *J* = 9,5, 9,1 Hz, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 14,9, 2,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, *J* = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 2,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 3H), 1,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -113,99 (t, *J* = 7,9 Hz), -116,90 (q, *J* = 8,6 Hz).

[0426] Hợp chất **52-3**: MS (*m/z*) 418,24 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,83 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,57 (ddd, *J* = 13,3, 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,15 (td, *J* = 15,9, 15,1, 8,0 Hz, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,74 (ddt, *J* = 15,4, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,52 (dt, *J* = 14,8, 11,1 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,23 – 1,07 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -78,26, -113,94 (ddd, *J* = 15,4, 8,7, 6,9 Hz), -116,87 (q, *J* = 8,4 Hz).

[0427] Hợp chất **52-4**: MS (m/z) 418,23 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 3,75 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H), 2,15 (td, $J = 15,7, 14,9, 7,9$ Hz, 2H), 1,93 (ddt, $J = 18,8, 15,6, 4,3$ Hz, 1H), 1,74 (ddt, $J = 15,3, 7,7, 3,9$ Hz, 1H), 1,51 (dt, $J = 14,8, 11,1$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,22 – 1,04 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4) δ -78,28, -113,93 (ddd, $J = 15,4, 8,5, 6,7$ Hz), -116,86 (q, $J = 8,4$ Hz).

Ví dụ 50a: Điều chế (4*R*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4*S*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**53-1** và **53-2**) (SDS1, chất đồng phân không đối quang 1):



Tổng hợp benzyl (3*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazepan-1-carboxylat và benzyl (3*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-hydroxyazepan-1-carboxylat (**53a-1** và **53a-2**):

[0428] Boran đimetyl sulfua phức (4,5ml, 47,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-1**, 6,0g, 15,8mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$. Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm, và được tôi bằng 2M natri hydroxit (9,5ml) và

hydro peroxit (2,7ml, 78,9mmol) ở nhiệt độ 0°C, khuấy trong thời gian 3 giờ. Peroxit được tôi bằng natri thiosulfit. Hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **53a-1** và hợp chất **53a-2**), ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân dị cấu. MS (m/z) 399,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat (**53b-1**) và benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-oxoazepan-1-carboxylat (**53b-2**):

[0429] Dess Martin periodinan (5,4g, 12,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-hydroxyazepan-1-carboxylat và benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất **53a-1** và hợp chất **53a-2**, 4,2g, 10,6mmol) trong DCM (100ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri sulfit bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất **53b-1** là chất đồng phân rửa giải ra sớm hơn, và hợp chất **53b-2** là chất ra muộn hơn. Hợp chất **53b-1**: MS (m/z) 397,3 $[M+H]^+$; hợp chất **53b-2**: MS (m/z) 397,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazepan-1-carboxylat (**53c-1**):

[0430] Dung dịch chứa benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-1**, 400mg, 1mmol) và NaBH₄ (76mg, 2mmol) trong metanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Nó được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **53c-1**), mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 399,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (3S,6R)- và (3S,6S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat (**53d-1** và **53d-2**):

[0431] Deoxofluor (50% trong toluen, 1,4ml, 3,8mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat (hợp chất **53c-1**, 300mg, 0,8mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 0°C trong bình Teflon. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, được tôi bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và khuấy trong thời gian 15 phút, trước khi chiết hai lần bằng DCM. lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và tinh chế theo

phương pháp sắc ký trên silicagel để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này, hóa học lập thể được chỉ định một cách ngẫu hứng. Hợp chất **53d-1**: MS (m/z) 401,7 $[M+H]^+$; hợp chất **53d-2**: MS (m/z) 401,7 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3*S*,6*R*)-6-floazepan-3-amin và (3*S*,6*S*)-6-floazepan-3-amin (**53e-1** và **53e-2**):

[0432] PdOH/C (28,8mg, 0,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3*S*,6*R*)-6-floazepan-3-amin hoặc (3*S*,6*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat (hợp chất **53d-1** hoặc hợp chất **53d-2**, 82mg, 0,2mmol), trong etanol (8ml). Hỗn hợp này được sục N₂, và bóng H₂ được bổ sung vào. Nó được khuấy trong thời gian 2 giờ, sau đó hỗn hợp này được lọc qua Celite®. Hỗn hợp được cô để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **53e-1** hoặc hợp chất **53e-2**), mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 133,7 $[M+H]^+$.

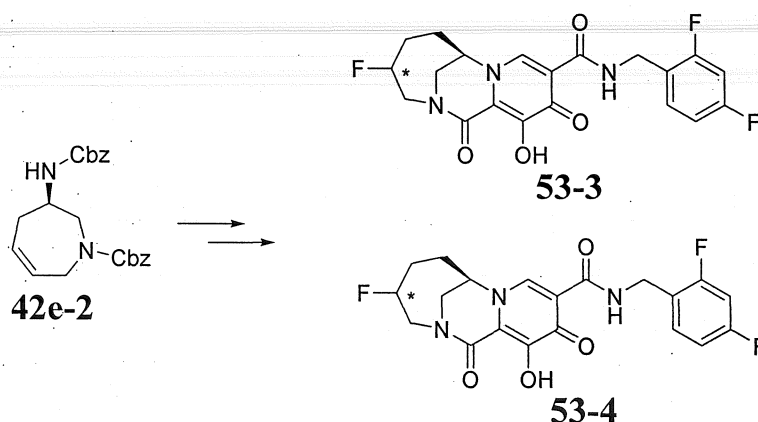
Tổng hợp (4*R*,7*S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4*S*,7*S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**53-1** và **53-2**):

[0433] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **44-1** và hợp chất **44-2**, bằng cách sử dụng (3*S*,6*R*)-6-floazepan-3-amin và (3*S*,6*S*)-6-floazepan-3-amin (hợp chất **53e-1** và hợp chất **53e-2**) thay cho benzyl (R,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat hoặc benzyl (S,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat (hợp chất **44a-2** và hợp chất **44b-2**).

[0434] Hợp chất **53-1**: MS (m/z) 422,2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 5,31 – 5,11 (m, 1H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,68 – 1,41 (m, 1H).

[0435] Hợp chất **53-2**: MS (m/z) 422,2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,50 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 5,13 – 4,91 (m, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,72 – 4,59 (m, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,29 (ddd, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H).

Ví dụ 50b: Điều chế (4*S*,7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4*R*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (53-3 và 53-4):

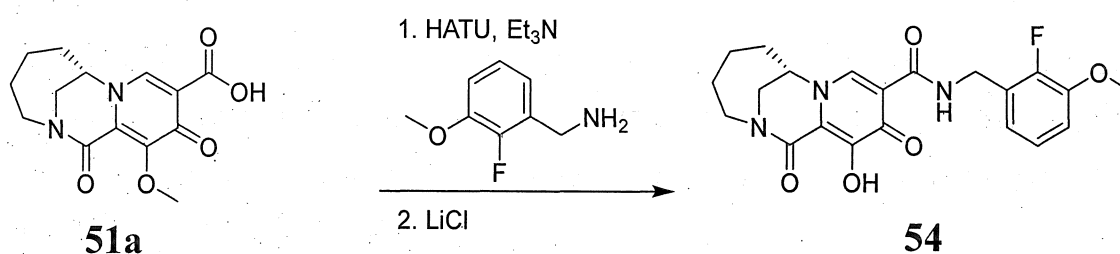


[0436] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **53-1** và hợp chất **53-2**, bằng cách sử dụng benzyl (R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-2**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-1**).

[0437] Hợp chất **53-3**: MS (*m/z*) 422,2 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,37 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 5,34 – 5,09 (m, 1H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 2H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,48 (dddd, 1H), 2,31 (ddt, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,55 (dddd, 1H).

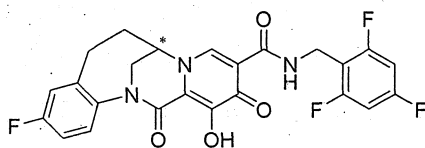
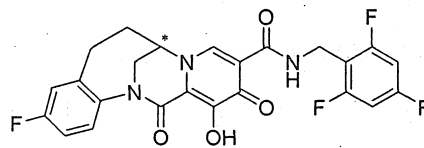
[0438] Hợp chất **53-4**: MS (*m/z*) 422,2 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 6,90 – 6,77 (m, 2H), 5,14 – 4,92 (m, 1H), 4,90 – 4,74 (m, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 2H), 4,56 – 4,41 (m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,29 (ddd, 1H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 51: Điều chế (7*S*)-*N*-(2-flo-3-metoxybenzyl)-12-metoxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**54**):



[0439] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit (7*S*)-12-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxylic (hợp chất **51a**) và (2-flo-3-metoxyphenyl)metanamin theo phương pháp đã được bộc lộ cho hợp chất **51**. MS (m/z) 416,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,19 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,11 (td, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,03 (td, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 3H), 4,25 (ddd, $J = 13,3, 9,3, 7,4$ Hz, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 4H), 3,61 (dd, $J = 14,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,18 (ddd, $J = 13,3, 7,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,90 – 1,68 (m, 2H), 1,40 – 1,15 (m, 1H).

Ví dụ 52: Điều chế (12*S*)-2-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12*H*-5,12-metanobenzo[*e*]pyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12*R*)-2-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12*H*-5,12-metanobenzo[*e*]pyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-9-carboxamit (55-1 và 55-2):

**55-1****55-2**

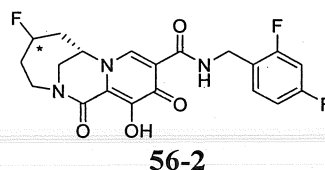
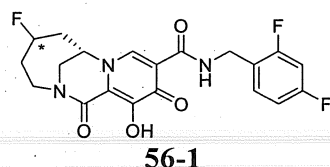
[0440] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **50-1** và hợp chất **50-2** bằng cách sử dụng 7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-on thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-on.

[0441] Hợp chất **55-1**: MS (m/z) 470,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,38 (td, $J = 9,7, 8,8, 6,2$ Hz, 2H), 7,23 (ddd, $J = 9,5, 7,1, 2,8$ Hz, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 4,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 14,7, 2,0$ Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 14,7, 12,0$ Hz, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H).

[0442] Hợp chất **55-2**: MS (m/z) 470 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,22 (ddt, $J = 9,8, 5,9, 2,7$ Hz, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 4,88 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,80 (ddd, $J = 10,8, 8,3, 4,0$ Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 53a: (5*S*, 7*S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (5*R*, 7*S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-flo-

12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (56-1 và 56-2):

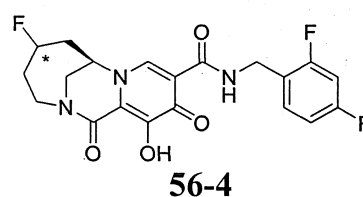
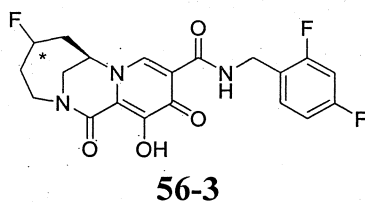


[0443] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự hợp chất **53-1** và hợp chất **53-2**, bằng cách sử dụng benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-2**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-1**), và tách các chất đồng phân lập thể như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl thay cho trước khi liên hợp amit.

[0444] Hợp chất **56-1**: MS (m/z) 422,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,53 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 6,88 – 6,71 (m, 2H), 5,26 – 4,99 (m, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 3H), 4,51 (ddd, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,27 (ddd, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 1H).

[0445] Hợp chất **56-2**: MS (m/z) 422,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,33 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 5,02 – 4,84 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 2H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,26 – 3,08 (m, 1H), 2,90 – 2,72 (m, 1H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 1,94 (m, 2H).

Ví dụ 53b: (5S,7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (5R,7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-5-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (56-3 và 56-4):



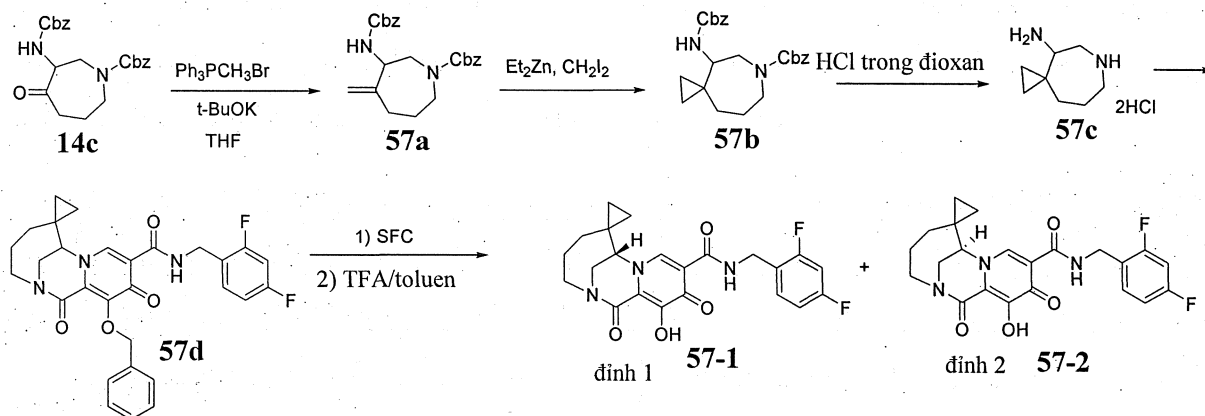
[0446] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự hợp chất **56-1** và hợp chất **56-2**, bằng cách sử dụng benzyl (R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetra-

ydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-2**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-1**), và tách các chất đồng phân lập thể như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl thay cho trước khi amit liên hợp.

[0447] Hợp chất **56-3**: MS (m/z) 422,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,54 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 6,89 – 6,70 (m, 1H), 5,13 (dt, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,27 (ddd, 1H), 2,60 – 2,43 (m, 2H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,25 – 1,97 (m, 1H).

[0448] Hợp chất **56-4**: MS (m/z) 422,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 5,08 – 4,87 (m, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,19 (dt, 1H), 2,90 – 2,72 (m, 1H), 2,40 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 1,87 (m, 1H).

Ví dụ 54: Điều chế (7'S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12'-hydroxy-1',11'-đioxo-1',4',5',11'-tetrahydro-3'H,7'H-spiro[xyclopropan-1,6'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin]-10'-carboxamit và (7'-R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12'-hydroxy-1',11'-đioxo-1',4',5',11'-tetrahydro-3'H,7'H-spiro[xyclopropan-1,6'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin]-10'-carboxamit (**57-1** và **57-2**):



Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-metylenazepan-1-carboxylat (**57a**):

[0449] Kali t-butoxit (368mg, 3,28mmol) trong khí quyển nitơ được bổ sung vào huyền phù chứa metyltriphenylphosphoni bromua (1,44g, 4,04mmol) trong THF khan (15ml) trong bể làm lạnh bằng nước đá,. Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong thời gian 30 phút, tiếp đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa benzyl 3-(benzyloxycarbonylamino)-4-oxo-azepan-1-carboxylat (hợp chất **14c**, 400mg, 1,01mmol) trong THF (8ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trong thời gian 1 giờ và nước muối được bổ sung vào để dừng phản ứng. Nó được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được tách, làm khô trên

MgSO₄, lọc, và cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (hợp chất **57a**). MS (*m/z*) 395,66 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-azaspiro[2,6]nonan-6-carboxylat (**57b**):

[0450] Bình được nạp dung dịch chứa CH₂I₂ (1,97g, 7,35mmol) trong toluen khan (10ml) trong khí quyển argon ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch diethyl kẽm (5,88ml, 5,88mmol, 1,0M trong hexan) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút, và dung dịch chứa benzyl 3-(benzyloxycarbonylamino)-4-metylen-azepan-1-carboxylat (hợp chất **57a**, 290mg, 0,735mmol) trong toluen (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (hợp chất **57b**). MS (*m/z*) 409,89 [M+H]⁺.

Tổng hợp 6-azaspiro[2,6]nonan-4-amin;đihydroclorua (**57c**):

[0451] Benzyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-azaspiro[2,6]nonan-6-carboxylat (hợp chất **57b**, 95mg, 0,233mmol) được nạp vào bình kín chịu áp suất loại dung tích 40ml. 5ml HCl trong đioxan (4M) được bổ sung vào bình này. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 95°C qua đêm, và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (hợp chất **57c**). MS (*m/z*) 141,15 [M+H]⁺.

Tổng hợp 12'-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahydro-3'H,7'H-spiro[xyclopropan-1,6'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin]-10'-carboxamit (**57d**):

[0452] Sản phẩm nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **28a** bằng cách sử dụng 6-azaspiro[2,6]nonan-4-amin đihydroclorua (hợp chất **57c**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin. MS (*m/z*) 520,20 [M+H]⁺.

Tổng hợp (7'S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12'-hydroxy-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahydro-3'H,7'H-spiro[xyclopropan-1,6'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin]-10'-carboxamit và (7'R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12'-hydroxy-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahydro-3'H,7'H-spiro[xyclopropan-1,6'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin]-10'-carboxamit (**57-1** và **57-2**):

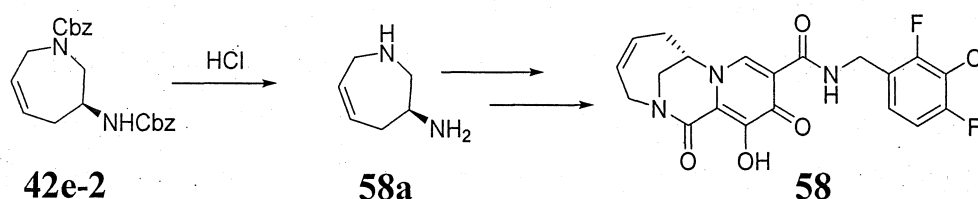
[0453] 12'-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahydro-3'H,7'H-spiro[xyclopropan-1,6'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin]-10'-carboxamit (hợp chất **57d**)

được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột OD-H bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong 1ml toluen và 1ml TFA và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Các phản ứng được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

[0454] Hợp chất **57-1**: MS (m/z) 430,24 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,26 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (tdd, $J = 8,6, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,22 (dt, $J = 13,2, 8,9$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 14,6, 2,7$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 14,6, 1,8$ Hz, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 0,77 (qt, $J = 10,6, 5,8$ Hz, 3H), 0,55 - 0,39 (m, 2H).

[0455] Hợp chất **57-2**: MS (m/z) 430,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,42 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,26 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (tdd, $J = 8,6, 2,6, 1,1$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,22 (dt, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 14,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 14,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,18 (ddd, $J = 13,1, 6,8, 2,5$ Hz, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 0,85 - 0,70 (m, 3H), 0,52 - 0,39 (m, 2H).

Ví dụ 55: Điều chế (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (58):



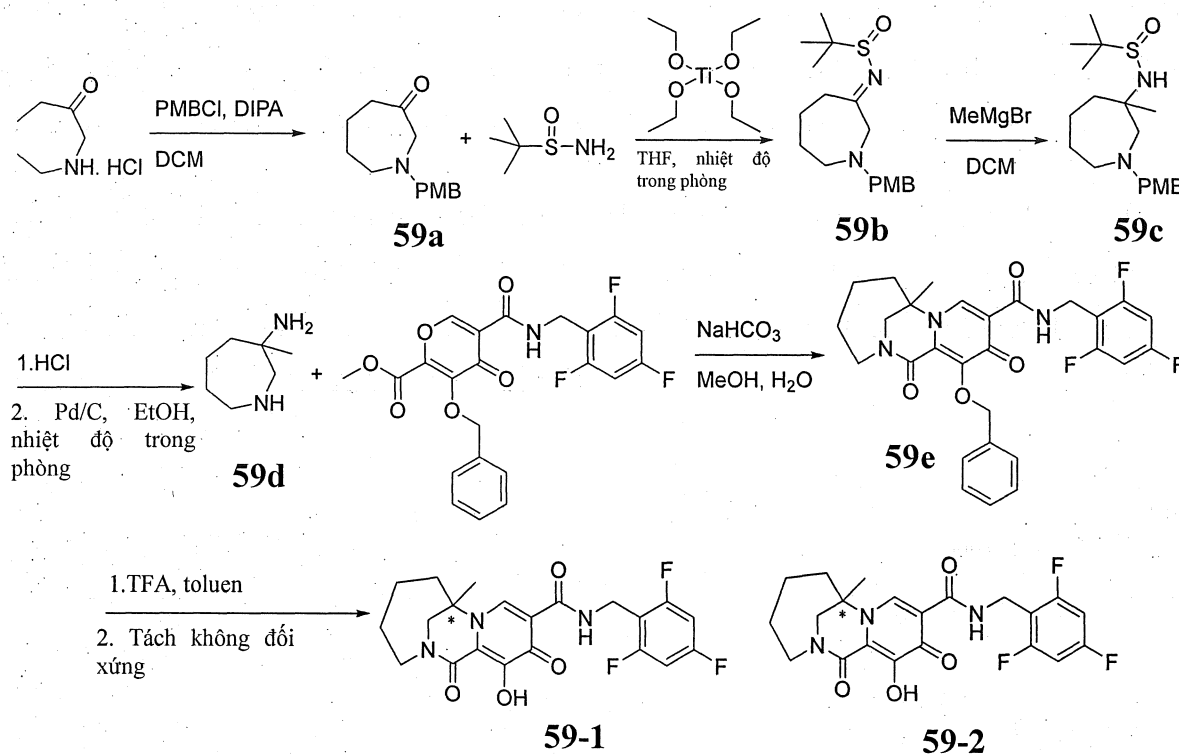
Tổng hợp (S)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin (**58a**):

[0456] Benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-2**, 648mg, 1,70mmol) được hòa tan trong HCl trong dioxan (4M, 8,5ml) trong bình chịu áp suất. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 3 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng diethyl ete (17ml), và khuấy trong thời gian 5 phút. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc, và rửa bằng một lượng bổ sung ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **58a**), mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**58**):

[0457] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (S)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin (hợp chất **58a**) thay cho (3S)-azepan-3-amin. MS (m/z) 436,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,58 – 7,25 (m, 1H), 7,10 (td, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 5,70 – 5,43 (m, 2H), 5,10 – 4,83 (m, 1H), 4,79 (ddt, $J = 8,9, 4,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 14,3, 1,8$ Hz, 1H), 3,82 – 3,61 (m, 2H), 3,22 – 2,94 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H).

Ví dụ 56: Điều chế (7S)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7R)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**59-1** và **59-2**):



Tổng hợp 1-(4-metoxibenzyl)azepan-3-on (**59a**):

[0458] PMB-Cl (0,653g, 4,17mmol), tiếp theo DIPA (1,18ml, 6,95mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa azepan-3-on hydroclorua (0,52g, 3,48mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân

không, và cần được tinh chế bằng cột silicagel, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **59a**). MS (m/z) 234,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(1-(4-metoxibenzyl)azepan-3-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (**59b**):

[0459] Titan (IV) etoxit (1,46ml, 6,98mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-metoxibenzyl)azepan-3-on (hợp chất **59a**, 0,809g, 3,47mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,504g, 4,16mmol) trong THF (10ml), và dung dịch thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), và được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 (5ml). Tiếp đó, Celite được bổ sung vào, chất rắn được lọc bỏ, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (10ml x 2). Dung môi kết hợp được cô trong chân không, và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **59b**). MS (m/z) 337,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(1-(4-metoxibenzyl)-3-metylazepan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (**59c**):

[0460] 3M MeMgBr (0,91ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa N-(1-(4-metoxibenzyl)azepan-3-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (hợp chất **59b**, 0,23g, 0,68mmol) trong DCM ở nhiệt độ -78°C , sau đó hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối. Hỗn hợp này được làm khô trên MgSO_4 , và dung môi được cất đi trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột silicagel có etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **59c**). MS (m/z) 353,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 3-metylazepan-3-amin (**59d**):

[0461] 4M HCl (1ml) trong đioxan được bổ sung vào dung dịch chứa N-(1-(4-metoxibenzyl)-3-metylazepan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (hợp chất **59c**, 0,05g, 0,142mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, nguyên liệu thô được hòa tan trong EtOH (5ml) và paladi trên cacbon 10% trọng lượng nạp (cơ sở khô), bột nền cacbon, nền ướt (15mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trong khí quyển N_2 để loại bỏ lượng vết của sản phẩm phụ chứa S, và sau đó chất rắn màu đen được lọc bỏ. Paladi trên cacbon 10% trọng lượng nạp (cơ sở khô), bột nền cacbon, nền ướt (15mg) được nạp lại vào dung dịch và được sục H_2 (3X). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong H_2 trong thời gian 2 giờ. Chất rắn màu đen được lọc bỏ và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cần thu được sử dụng một cách trực tiếp cho bước tiếp theo. MS (m/z) 129,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**59e**):

[0462] Metyl 3-benzyloxy-4-oxo-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyran-2-carboxylat (30mg, 0,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-azepan-3-amin (hợp chất **59d**, 0,013g, 0,1mmol) và natri bicacbonat (45,07mg, 0,54mmol) trong MeOH (2ml) và H₂O (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng H₂O và nước muối, và làm khô trên MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **59e**). MS (*m/z*) 526,2 [M+H]⁺.

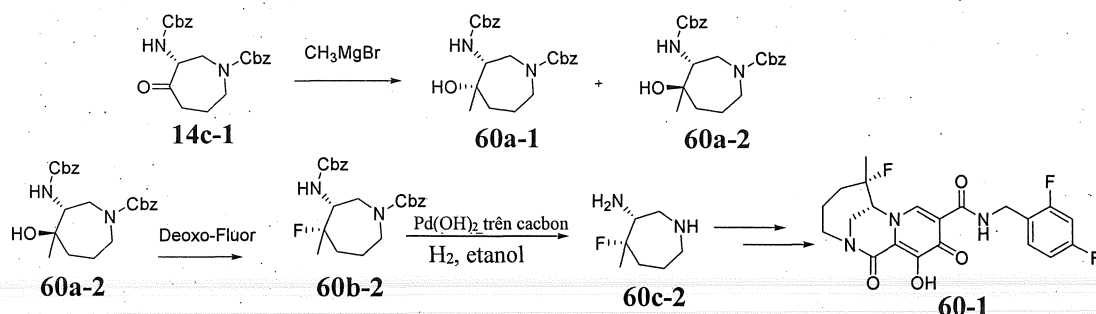
Tổng hợp (7S)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7R)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**59-1** và **59-2**):

[0463] 12-(benzyloxy)-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **59e**, 0,03g, 0,06mmol) được hòa tan trong toluen (2ml) và TFA (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra hỗn hợp triệt quang. Hỗn hợp này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng metanol đồng dung môi để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **59-1** và hợp chất **59-2**).

[0464] Hợp chất **59-1**: MS (*m/z*) 436,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) 8,57 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,15 – 1,22 (m, 9H).

[0465] Hợp chất **59-2**: MS (*m/z*) 436,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) 8,57 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,15 – 1,25 (m, 9H).

Ví dụ 57a: Điều chế (6S,7R)-N-(2,4-diflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (60-1):



Tổng hợp benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (**60a-1**) và benzyl (3R,4R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (**60a-2**):

[0466] Metyl Grignard (3M trong Et₂O, 1,02ml, 3,05mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào bình. Dung dịch chứa benzyl (R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **14c-1**, 302mg, 0,76mmol) trong 3ml THF được bổ sung từ từ vào, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, nó được tôi bằng NH₄Cl (dung dịch bão hòa nước) và chiết vào etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat trong hexan để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **60a-1** và hợp chất **60a-2**), với hóa học lập thể được quy một cách tùy ý. MS (*m/z*) 413,24 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-flo-4-metylazepan-1-carboxylat (**60b-2**):

[0467] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **13a** bằng cách sử dụng benzyl (3R,4R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60a-2**) thay cho 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **12a**). MS (*m/z*) 415,78 [M+H]⁺. Cấu trúc được xác nhận theo phương pháp tinh thể học tia X.

Tổng hợp (3R,4S)-4-flo-4-metylazepan-3-amin (**60c-2**):

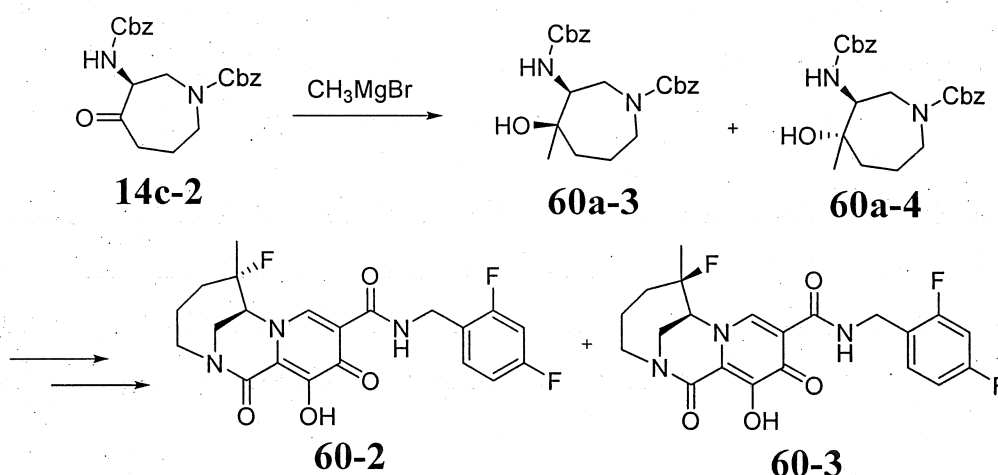
[0468] Benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-flo-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60b-2**, 110mg, 0,265mmol) được hòa tan trong 20ml etanol tuyệt đối và được phun trong khí quyển argon. Paladi hydroxit trên cacbon (37,3mg, 0,05mmol, 20% trọng lượng Pd) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun trong môi trường hydro nguyên tử (1atm, bóng).

Hỗn hợp này được khuấy kỹ trong thời gian 1 ngày và được vẩy nước trong khí quyển argon. Nó được lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc được rửa bằng etanol tuyệt đối, và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **60c-2**). MS (m/z) 147,23 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (6*S*,7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**60-1**):

[0469] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **28** bằng cách sử dụng (3*R*,4*S*)-4-flo-4-metylazepan-3-amin (hợp chất **60c-2**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin. MS (m/z) 436,18 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,34 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,19 (dt, $J = 13,2, 8,4$ Hz, 1H), 3,96 (ddd, $J = 15,4, 6,3, 3,0$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 1,95 – 1,68 (m, 3H), 1,63 (d, $J = 23,8$ Hz, 3H), 1,39 (td, $J = 13,8, 12,7, 5,2$ Hz, 1H).

Ví dụ 57b: Điều chế (6*S*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (6*R*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**60-2** và **60-3**):



Tổng hợp benzyl (3*S*,4*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat và benzyl (3*S*,4*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (**60a-3** và **60a-4**):

[0470] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự benzyl (3*R*,4*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60a-1**) bằng

cách sử dụng benzyl (*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxazepan-1-carboxylat (hợp chất **14c-2**) thay cho benzyl (*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxazepan-1-carboxylat (hợp chất **14c-1**). MS (*m/z*) 415,52 [*M*+H]⁺.

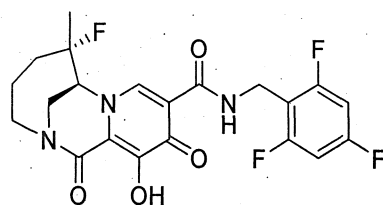
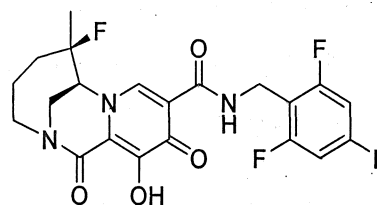
Tổng hợp (*6S, 7S*)- và (*6R, 7S*)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5-,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**60-2** và **60-3**):

[0471] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60-1** bằng cách sử dụng benzyl (*3S, 4R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat – hoặc benzyl (*3S, 4S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60a-3** hoặc hợp chất **60a-4**) thay cho benzyl (*3R, 4R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60a-2**).

[0472] Hợp chất **60-2**: MS (*m/z*) 436,16 [*M*+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,34 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 7,26 (td, *J* = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 11,5Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 15,3, 2,5Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J* = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,91 (dd, *J* = 14,9, 7,1 Hz, 1H), 1,74 (dd, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 1,50 – 1,21 (m, 4H).

[0473] Hợp chất **60-3**: MS (*m/z*) 436,17 [*M*+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 10,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 10,6, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (dt, *J* = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 3,96 (ddd, *J* = 15,3, 6,3, 3,0Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 2,00 – 1,68 (m, 3H), 1,63 (d, *J* = 23,8 Hz, 3H), 1,49 – 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 58: Điều chế (*6S, 7S*)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (*6R, 7S*)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**61-1** và **61-2**):

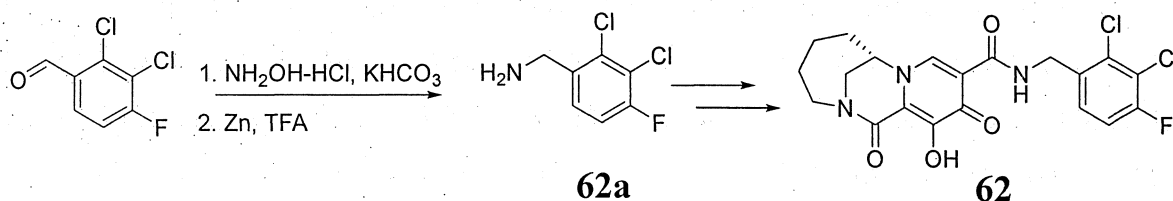
**61-1****61-2**

[0474] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60-2** và hợp chất **60-3** bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat.

[0475] Hợp chất **61-1**: MS (m/z) 454,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 15,0$, 2,5Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 13,0$, 7,7 Hz, 1H), 2,10 (q, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,91 (dt, $J = 15,6$, 6,5Hz, 1H), 1,73 (dt, $J = 14,3$, 6,6 Hz, 1H), 1,44 – 1,23 (m, 4H).

[0476] Hợp chất **61-2**: MS (m/z) 454,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,18 (dt, $J = 13,2$, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (ddd, $J = 15,3$, 6,2, 3,0Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,10 (td, $J = 8,3$, 3,8 Hz, 1H), 1,84 (ddt, $J = 33,9$, 13,2, 7,2 Hz, 3H), 1,62 (d, $J = 23,8$ Hz, 3H), 1,38 (t, $J = 15,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 59: Điều chế (7S)-N-(2,3-điclo-4-flobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2- a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**62**):



Tổng hợp (2,3-điclo-4-flophenyl)metanamin (**62a**)

[0477] Dung dịch chứa $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6,95g, 0,1mol) và KHCO_3 (5g, 0,05mol) trong 250ml nước được tạo ra. 5,2ml dung dịch được bổ sung từ từ vào 2,3-điclo-4-flobenzaldehyt (1g, 5mmol) trong etanol (20ml). Nó được khuấy trong thời gian 20 phút, thể tích nước ngang bằng được bổ sung vào (20ml), và chất rắn được lọc bỏ. Dịch nổi được làm khô để tạo ra (Z)-2,3-điclo-4-flobenzaldehyt oxim, mà được dùng như ở phản ứng tiếp theo. MS (m/z) 208,1 $[M+H]^+$.

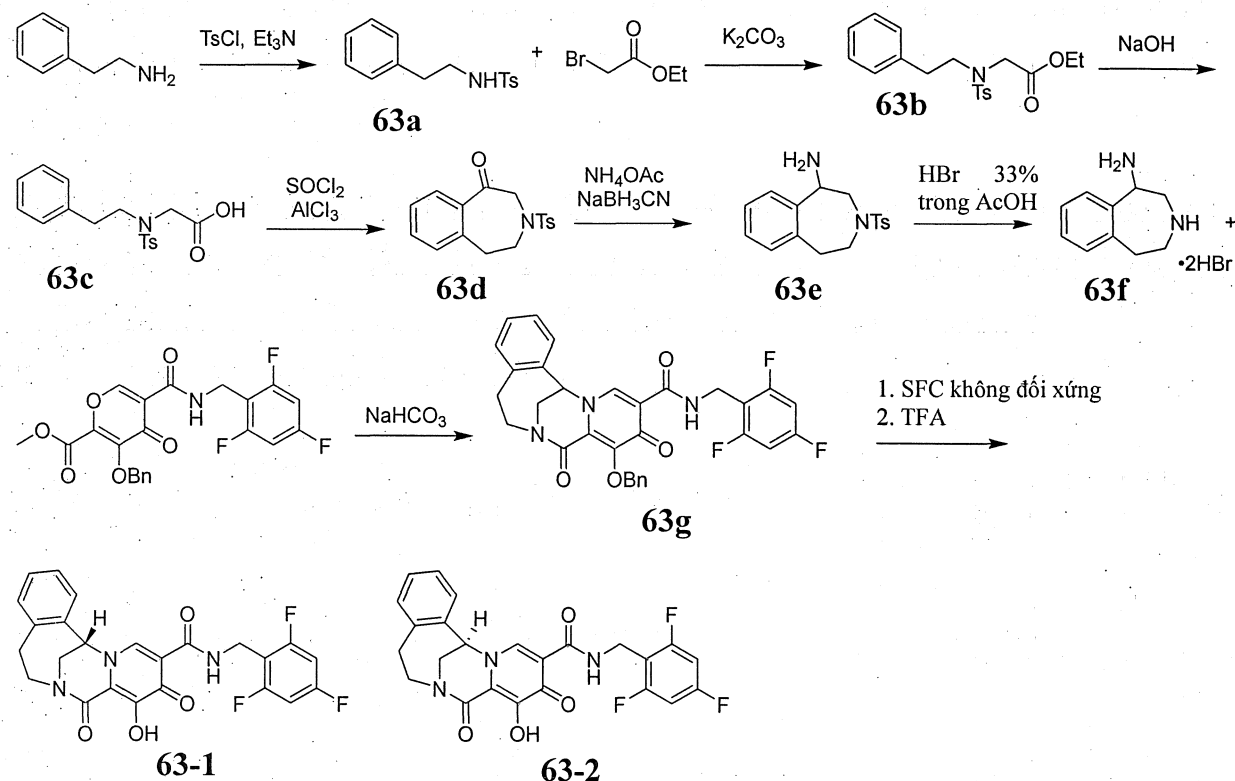
[0478] Bột kẽm (1,3g, 19,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (Z)-2,3-điclo-4-flobenzaldehyt oxim (1g, 4,8mmol) trong nước (1ml) và TFA (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 6 giờ. Các chất rắn được lọc bỏ, và dịch nổi được pha loãng bằng EtOAc, tiếp theo dung dịch NaHCO_3 bão hòa cho đến khi đạt tính kiềm. Hỗn hợp này được chiết

hai lần bằng EtOAc, sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **62a**) mà được đưa đến bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 194,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 7,37 – 7,32 (m, 1H); 7,11 (t, 1H), 3,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H).

Tổng hợp (7S)-N-(2,3-điclo-4-flobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2- a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**62**)

[0479] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (2,3-điclo-4-flophenyl)metanamin (hợp chất **62a**) thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 454,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,72 – 10,57 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 2H), 4,51 – 4,35 (m, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,18 (ddd, 1H), 2,22 – 1,95 (m, 3H), 1,94 – 1,75 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).

Ví dụ 60: Điều chế (13S)-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2- a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13R)-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2- a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**63-1** và **63-2**):



Tổng hợp 4-metyl-N-phenetylbenzensulfonamit (**63a**):

[0480] *p*-toluensulfonyl clorua (23,3g, 122,2mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch đã được khuấy chứa 2-phenyletan-1-amin (14,55g, 120mmol) và Et₃N (33ml, 237mmol) trong DCM (120ml) trong khí quyển argon ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khí quyển argon ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (200ml), và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (2x) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô. Cặn được làm khô trong chân không và hòa tan trong DCM (300ml), rửa bằng dung dịch nước HCl (0,5M, 100ml), nước muối (100ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63a**), mà được sử dụng tiếp không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 276,3 [M+H]⁺.

Tổng hợp etyl N-phenetyl-N-tosylglyxinat (**63b**):

[0481] K₂CO₃ (49,8g, 360mmol) và etyl 2-bromaxetat (15,3ml, 138mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-metyl-N-phenetylbenzensulfonamit (hợp chất **63a**, 33,8g, 120mmol) trong axeton (360ml) trong khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển argon ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được cô. Cặn được tạo huyền phù trong nước (150ml) và chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63b**), mà được sử dụng tiếp không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 362,3 [M+H]⁺.

Tổng hợp N-phenetyl-N-tosylglyxin (**63c**):

[0482] NaOH (12,0g, 300mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy gồm etyl N-phenetyl-N-tosylglyxinat (hợp chất **63b**, 47,1g, 120mmol) trong EtOH/H₂O (120ml/200ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết EtOH, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và dung dịch HCl đậm đặc (30ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (100ml) và ete dầu mỏ (100ml), hòa tan trong EtOAc (500ml), rửa bằng nước muối (100ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan, và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63c**), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 334,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp 3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (**63d**):

[0483] SOCl₂ (43ml, 593mmol) và DMF (0,3ml) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa N-phenetyl-N-tosylglyxin (hợp chất **63c**, 41,3g, 120mmol) trong DCM (300ml) trong khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển argon

ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, và sau đó được sấy khô trong chân không cao trong thời gian 30 phút. Cặn được hòa tan trong DCM khan (400ml) trong khí quyển argon, và làm lạnh đến nhiệt độ -20°C. AlCl₃ (56g, 420mmol) được bổ sung từng phần. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được rót vào dung dịch nước HCl (6M, 200ml), mà đã được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (200ml, 2x) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl (1M, 200ml), nước muối (100ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan, và lọc. Dịch lọc được cô, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (20% đến 50% EtOAc/PE, sau đó 50% EtOAc/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63d**). MS (*m/z*) 316,3 [M+H]⁺.

Tổng hợp 3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (**63e**):

[0484] NH₄OAc (98g, 1271mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (hợp chất **63d**, 20,0g, 63,4mmol) trong *i*-PrOH (630ml) trong khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, NaBH₃CN (19,95g, 317,5mmol) được bổ sung vào thành từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển argon ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được tôi bằng nước (300ml), tiếp theo dung dịch nước NaOH (2M, 100ml). Huyền phù này được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ hầu hết *i*-PrOH. Huyền phù thu được pha loãng bằng DCM (200ml), lọc, và bánh lọc được rửa bằng DCM (100ml). Bánh lọc được hòa tan trong MeOH (200ml), và dung dịch nước HCl (3M, 100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung xong, dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. MeOH (100ml) được bổ sung vào, tiếp theo dung dịch nước NaOH (2M), cho đến độ pH = 11. Hỗn hợp thu được cô để loại bỏ MeOH, pha loãng bằng nước (300ml) và chiết bằng DCM (300ml, 2x). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua đệm Na₂SO₄ khan và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 317,3 [M+H]⁺.

Tổng hợp 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin dihydrobromua (**63f**):

[0485] Hỗn hợp gồm 3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (hợp chất **63e**, 11,55g, 36,5mmol) và HBr (33% trọng lượng trong AcOH) (110ml) được khuấy trong khí quyển argon ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc (1 lit), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc

(100ml), gom, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63f**), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 163,5 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-(benzyloxy)-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit (**63g**):

[0486] NaHCO_3 (0,376g, 4,47mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (0,20g, 0,45mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin dihydrobromua (hợp chất **63f**, 0,145g, 0,45mmol) trong MeOH/ H_2O theo tỷ lệ 6:1 (14ml). Huyền phù này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và hòa tan lại trong EtOAc và H_2O . Pha hữu cơ được tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (25% đến 100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63g**). MS (m/z) 560,07 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (13S)-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit và (13R)-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit (**63-1** và **63-2**):

[0487] 4-(benzyloxy)-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit (hợp chất **63g**) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp SFC điều chế trên cột OD-H bằng cách sử dụng 50% EtOH đồng dung môi để tạo ra (13S)-4-(benzyloxy)-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit là đỉnh rửa giải ra đầu tiên và (13R)-4-(benzyloxy)-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit là đỉnh được rửa giải thứ hai.

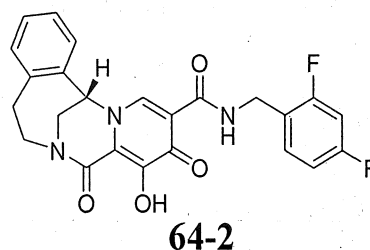
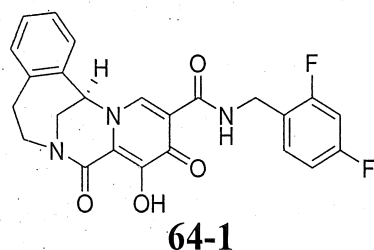
[0488] Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong toluen/TFA theo tỷ lệ 1:1 (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và được cô. Cặn được hòa tan trong MeCN và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 5% đến 100% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 30 phút để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **63-1** và hợp chất **63-2**).

[0489] Hợp chất **63-1**: MS (m/z) 470,16 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,37 – 7,12 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,45

(dd, $J = 15,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 12,6, 5,5$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,61 (td, $J = 14,1, 13,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 15,3, 5,5$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,25 (tt, $J = 9,4, 6,2$ Hz), -112,54 (p, $J = 7,2$ Hz).

[0490] Hợp chất **63-2**: MS (m/z) 470,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,38 – 7,14 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,45 (dd, $J = 15,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 12,6, 5,5$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,61 (td, $J = 14,0, 13,2, 7,3$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 12,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 15,3, 5,4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,25 (tt, $J = 9,1, 6,3$ Hz), -112,54 (t, $J = 7,4$ Hz).

Ví dụ 61: Điều chế (13R)-N-(2,4-điflobenzyl)-4-hydroxy-3,5-đioxo-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13S)-N-(2,4-điflobenzyl)-4-hydroxy-3,5-đioxo-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (64-1 và 64-2):



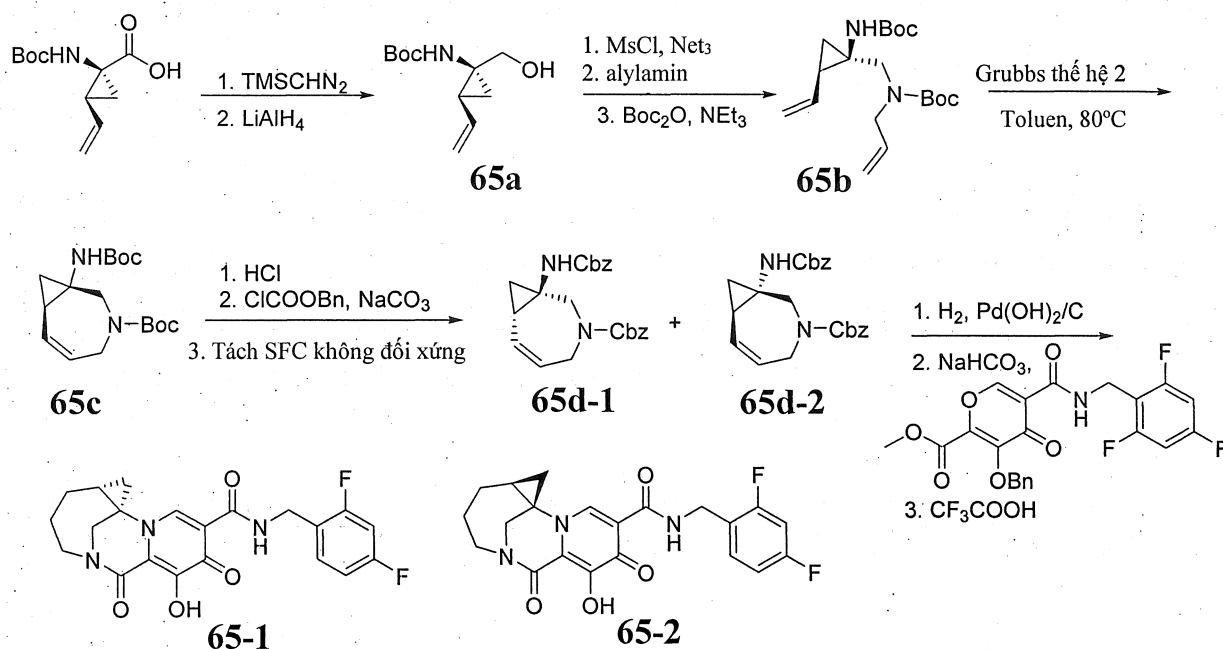
[0491] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **63-1** và hợp chất **63-2**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. Bước tách không đối xứng được thực hiện trước khi khử bảo vệ bằng cách áp dụng SFC điều chế trên cột IA với 40% MeOH làm đồng dung môi.

[0492] Hợp chất **64-1**: MS (m/z) 452,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,45 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 5H), 7,09 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 2H), 4,47 (dd, $J = 15,0, 2,6$ Hz, 1H), 4,29 (td, $J = 12,7, 5,5$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,43 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 15,3, 5,4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112,30 (p, $J = 7,9$ Hz), -114,92 (q, $J = 8,9$ Hz).

[0493] Hợp chất **64-2**: MS (m/z) 452,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 5H), 7,10 (td, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 4,47 (dd, $J = 15,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,30 (td, $J =$

12,6, 5,5Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 3,63 (td, $J = 14,2, 13,7, 7,5\text{Hz}$, 1H), 3,44 (dd, $J = 12,6, 7,2\text{ Hz}$, 1H), 2,85 (dd, $J = 15,3, 5,5\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,30 (p, $J = 7,9\text{ Hz}$), -114,92 (q, $J = 8,8\text{ Hz}$).

Ví dụ 62: Điều chế (1aR,11aR)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahydro-1H-5,11a-metanoxycyclopropa[h]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (1aS,11aS)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahydro-1H-5,11a-metanoxycyclopropa[h]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (65-1 và 65-2):



Tổng hợp *rel*-tert-butyl ((1R,2S)-1-(hydroxymetyl)-2-vinylxyclopropyl)carbamate (65a)

[0494] Dung dịch axit *rel*-(1R,2S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-vinylxyclopropan-1-carboxylic (993,5mg, 4,37mmol) trong metanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C như (trimethylsilyl)điazometan 2M trong dietyl ete (7ml) được bổ sung cho đến khi màu vàng ổn định. Sau thời gian 30 phút, dung dịch chứa axit axetic trong metanol được bổ sung nhỏ giọt cho đến khi màu vàng biến mất. Dung dịch thu được cô và cặn được làm bay hơi đồng thời với toluen.

[0495] Cặn thô được hòa tan trong tetrahydrofuran (15ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C , khi 1M lithi nhôm hydrua (5,8ml, 5,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl ete (40ml) và khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C , khi nước (0,22ml), 15% natri hydroxit (0,22ml), và nước (0,66ml) được bổ sung nhỏ giọt liên tục vào. Sau thời gian 30 phút khuấy ở nhiệt độ 0°C , natri sulfat khan được bổ sung vào hỗn hợp này và lọc qua Celite. Sau khi dịch lọc được cô, cặn thu được tinh chế theo phương pháp

sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% ethyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **65a**). MS (m/z) 157,76 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Tổng hợp *rel-tert-butyl alyl(((1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-vinylxyclopropyl)-methyl)carbamate* (hợp chất **65b**)

[0496] Dung dịch chứa *rel-tert-butyl ((1R,2S)-1-(hydroxymethyl)-2-vinylxyclopropyl)-carbamate* (hợp chất **65a**, 627,6mg, 2,943mmol) trong diclometan (10ml) và triethylamin (0,62ml, 4,448mmol) được khuấy trong bể làm lạnh bằng nước đá, khi metansulfonyl clorua (0,26ml, 3,359mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 30 phút trong bể làm lạnh, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước đá diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa lạnh và nước muối lạnh. Sau khi các phân đoạn trong nước được chiết bằng diclometan, các phân đoạn hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, và được cô.

[0497] Cặn thô được hòa tan trong axetonitril (2ml), và prop-2-en-1-amin (0,2ml, 2,666mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong thời gian 88 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết axetonitril và cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30ml), trước khi sản phẩm được chiết bằng ethyl axetat (30ml x 2). Sau khi các phân đoạn được rửa bằng nước muối, các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, và cô đến khi thu được sản phẩm thô.

[0498] Di-*tert-butyl* đicacbonat (1,6g, 7,14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa thô amin và triethylamin (1ml, 7,174mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và dầu còn lại được hòa tan trong ethyl axetat (40ml), và rửa bằng nước. Sau khi phân đoạn trong nước được chiết bằng ethyl axetat (40ml), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 30% ethyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **65b**). MS (m/z) 352,78 $[M+H]^+$.

Tổng hợp *rel-tert-butyl (1S,7R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-azabicyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylate* (**65c**)

[0499] Dung dịch chứa *rel-tert-butyl alyl(((1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-vinylxyclopropyl)methyl)carbamate* (hợp chất **65b**, 837,7mg, 2,377mmol) và chất xúc tác Grubbs thế hệ 2 (100,89mg, 118,98 μ mol) trong toluen (800ml) được sục khí Ar trong thời gian 30 phút, và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được

tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 30% etyl axetat/ hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **65c**). MS (m/z) 324,75 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (1R,7S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat và (1S,7R)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat (**65d-1** và **65d-2**)

[0500] Dung dịch chứa *rel*-tert-butyl alyl(((1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-vinylxyclopropyl)metyl)carbammat (hợp chất **65c**, 677,9mg, 2,090mmol) trong điclotetan (5,5ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, khi 4M HCl trong đioxan (5,3ml, 21,20mmol) được bổ sung vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, thêm dung dịch HCl 4N trong đioxan (5,3ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và cô đến khô. Huyền phù chứa cặn và natri cacbonat (1,3g, 12,56mmol) trong đioxan (8ml) và nước (8ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, khi benzyl clorofomat (0,75ml, 5,04mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (40ml) và rửa bằng nước (x 2). Các phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (~30ml), và các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 80% etyl axetat trong hexan để tạo ra *rel*-benzyl (1R,7S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat. MS (m/z) 392,99 $[M+H]^+$.

[0501] Benzyl *rel*-(1R,7S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột Cell 2 bằng cách sử dụng 15% IPA-NH₃ đồng dung môi để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **65d-1** và hợp chất **65d-2**).

Tổng hợp (1aR,11aR)- và (1aS,11aS)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahydro-1H-5,11a-metanoxyclopropa[h]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**65-1** và **65-2**)

[0502] Hỗn hợp gồm benzyl (1R,7S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat hoặc (1S,7R)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat (hợp chất **65d-1** hoặc hợp chất **65d-2**, 96,4mg, 0,246mmol) và 20% paladi hydroxit trên cacbon (9,9mg) trong etanol (2ml) và etyl axetat (4ml) được khuấy trong khí quyển

H₂ trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, rửa bằng etanol, và dịch lọc được cô đến khô to get thô được hydro hóa product.

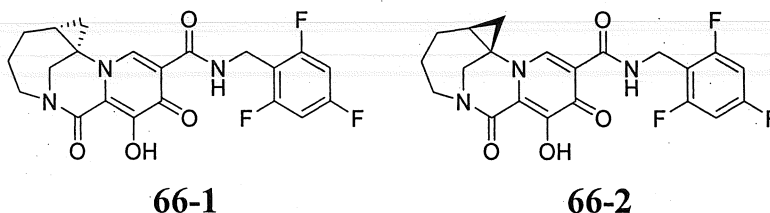
[0503] Metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (52,9mg, 0,123mmol) và natri bicacbonat (273mg, 0,325mmol) được bổ sung vào sản phẩm thô, tiếp theo nước (0,5ml) và metanol (2,5ml), trước khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi và cặn được hòa tan trong etyl axetat (15ml) và nước muối (15ml), và các phân đoạn được tách. Phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (15ml), và hai phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cặn được hòa tan trong metanol (2ml) và 1N lithi hydroxit (1ml), và khuấy kỹ ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N và pha loãng bằng etyl axetat (15ml) trước khi rửa bằng nước (15ml x 2). Sau khi các phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (15ml), các phân đoạn hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄ và được cô. MS (*m/z*) 506,16 [M+H]⁺.

[0504] Cặn nêu trên được hòa tan trong toluen (0,2ml) và axit trifloaxetic (1ml) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 10% đến 70% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này (**65-1** hoặc **65-2**).

[0505] Hợp chất **65-1**: MS (*m/z*) 416,21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,04 – 6,81 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 14,9, 1,0Hz, 1H), 3,29 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 13,7, 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 15,0, 5,6 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,5, 7,9 Hz, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 7,8, 6,5Hz, 1H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,25 (tt, J = 10,3, 5,8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, axetonitril-d₃) δ -77,35, -114,10 (p, J = 7,6 Hz), -116,63 (q, J = 8,8, 8,3 Hz).

[0506] Hợp chất **65-2**: MS (*m/z*) 416,21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,46 (dt, J = 13,8, 3,2 Hz, 1H), 4,15 – 3,98 (m, 1H), 3,32 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,7, 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 9,5, 7,8 Hz, 1H), 1,82 (dtdd, J = 14,4, 12,4, 4,7, 2,0Hz, 1H), 1,72 (dddd, J = 12,5, 5,4, 3,4, 1,7 Hz, 1H), 1,45 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, axetonitril-d₃) δ -77,35, -114,04 (ddd, J = 15,6, 8,8, 6,8 Hz), -116,45, -116,76 (m).

Ví dụ 63: Điều chế (1aR,11aR)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahydro-1H-5,11a-metanoxycyclopropa[h]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (1aS,11aS)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahydro-1H-5,11a-metanoxycyclopropa[h]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (66-1 và 66-2):

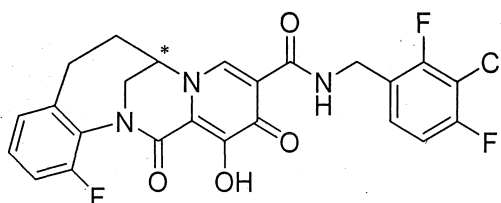


[0507] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **65-1** và hợp chất **65-2** bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat.

[0508] Hợp chất **66-1**: MS (m/z) 434,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 4,68 – 4,49 (m, 2H), 4,42 (dd, $J = 13,7, 4,5$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 14,6, 1,4$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 13,8, 12,3, 3,4$ Hz, 1H), 2,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 9,6, 7,8$ Hz, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,40 (dd, $J = 7,9, 6,5$ Hz, 1H), 1,38 – 1,29 (m, 1H), 1,24 (tt, $J = 10,6, 5,7$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,32, -111,22 (tt, $J = 9,4, 6,2$ Hz), -113,94 (t, $J = 7,3$ Hz).

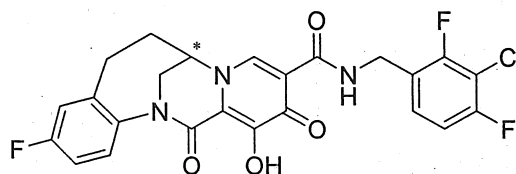
[0509] Hợp chất **66-2**: MS (m/z) 434,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 4,67 – 4,49 (m, 2H), 4,42 (dd, $J = 13,6, 4,5$ Hz, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 13,8, 12,3, 3,4$ Hz, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,40 (dd, $J = 7,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,38 – 1,29 (m, 1H), 1,24 (tt, $J = 10,6, 5,7$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,37, -111,21 (tt, $J = 9,0, 6,0$ Hz), -113,95 (q, $J = 5,8, 4,4$ Hz).

Ví dụ 64: Điều chế N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-4-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (67):



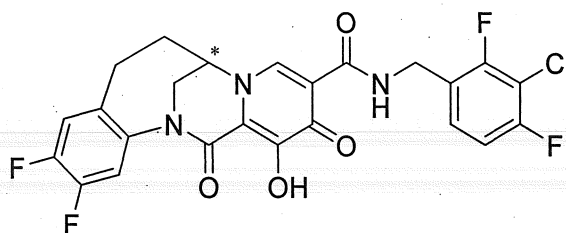
[0510] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **50-2** bằng cách sử dụng 9-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 7,8-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (hợp chất **50a**), và metyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 23,5, 8,2$ Hz, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 3,78 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,29 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H).

Ví dụ 65: Điều chế N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-2-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (68):



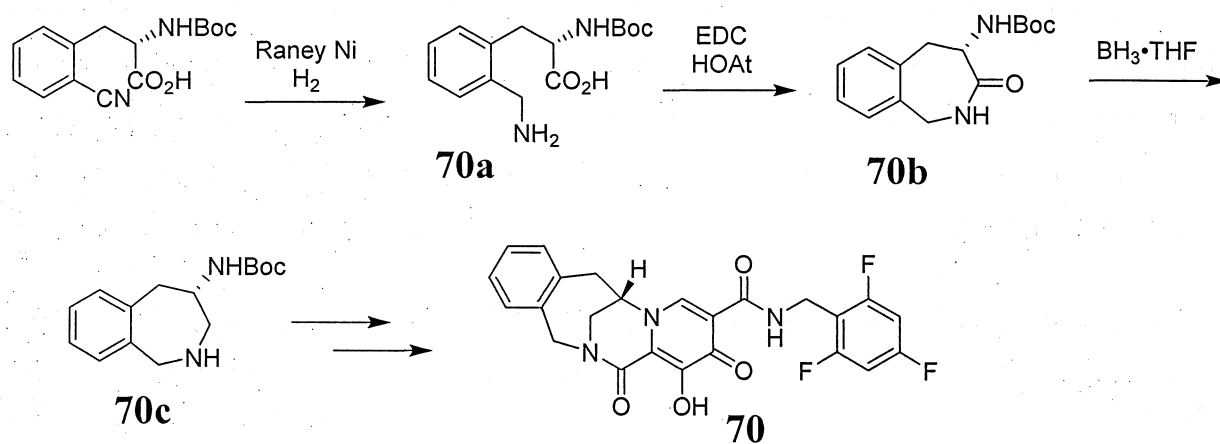
[0511] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **50-2** bằng cách sử dụng 7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 7,8-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on (hợp chất **50a**), và metyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,00 (m, 1H), 4,90 – 4,85 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 14,7, 2,0$ Hz, 1H), 2,80 (dt, $J = 8,4, 4,1$ Hz, 1H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 11,9, 5,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 66: Điều chế N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-2,3-điflo-7-hydroxy-6,8-đioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (69):



[0512] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **50-2** bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 522 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,48 (dt, $J = 11,5, 8,7$ Hz, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,28 (td, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H).

Ví dụ 67: Điều chế (6S)-1-hydroxy-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (70):



Tổng hợp axit (S)-3-(2-(aminometyl)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (**70a**):

[0513] Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyanophenyl)propanoic (1,00g, 3,44mmol) trong EtOH (34ml) được bổ sung vào bình lắc Parr chịu áp suất. Niken Raney (0,142g, 2,42mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa ở 55 psi trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, rửa bằng EtOH, tiếp đó là CH_2Cl_2 . Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **70a**), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 294,93 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl (S)-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (**70b**):

[0514] HOAt (0,703g, 5,17mmol) và EDC (0,660g, 3,44mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit (S)-3-(2-(aminometyl)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino) propanoic thô (hợp chất **70a**, 1,20g, 4,08mmol) trong CH₂Cl₂ (17ml) và DMF (3,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và được cô. EtOAc được bổ sung vào, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M, 1M NaOH, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (25% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **70b**). MS (m/z) 299,03 [M+Na]⁺.

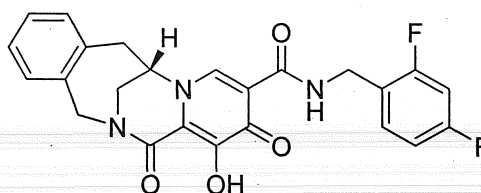
Tổng hợp tert-butyl (S)-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (**70c**):

[0515] Dung dịch boran-THF 1M (6,1ml, 6,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (hợp chất **70b**, 0,42g, 1,52mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và được tôi bằng MeOH (3ml). Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước. Pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **70c**), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 262,99 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6S)-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (**70**):

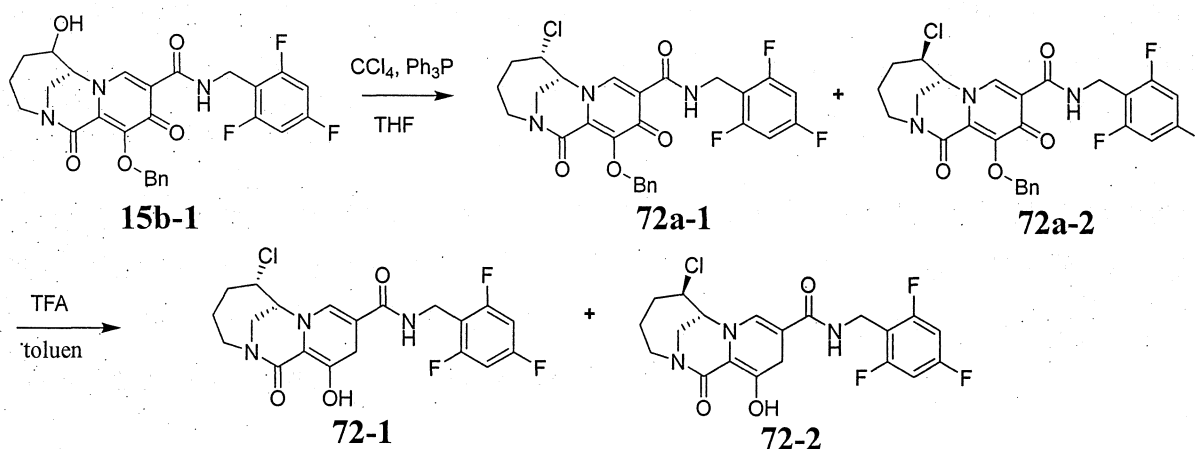
[0516] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cùng một cách như hợp chất **27**, bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (hợp chất **70c**) thay cho tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat và methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 470,19 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,99 (dt, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,5Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 15,0, 7,5Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109,27 (tt, J = 9,2, 6,3 Hz), -112,59 (t, J = 7,3 Hz).

Ví dụ 68: Điều chế (6*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6*H*-6,13-metanobenzo[*f*]pyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-3-carboxamit (71):



[0517] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **70** bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4*H*-pyran-2-carboxylat. MS (*m/z*) 452,14 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,7, 6,5Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 16,5Hz, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 14,5Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,40 – 3,39 (m, 1H), 2,89 (dd, *J* = 14,9, 7,7 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,36 (p, *J* = 7,7 Hz), -114,98 (q, *J* = 8,8 Hz).

Ví dụ 69: Điều chế (6*S*,7*R*)-6-clo-12-hydroxy-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (6*R*,7*R*)-6-clo-12-hydroxy-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (72-1 và 72-2):



Tổng hợp (6*S*,7*R*)-12-(benzyloxy)-6-clo-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (6*R*,7*R*)-12-(benzyloxy)-6-clo-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**72a-1** và **72a-2**):

[0518] (7R)-12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **15b-1**, 150mg, 0,284mmol) và Ph_3P (186mg, 0,711mmol) được trộn với CCl_4 (3ml) và DCM (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong ống nghiệm kín ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trên cột silicagel với 0% đến 100% EtOAc/hexan để tạo ra sản phẩm ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang. Bước tách không đối xứng tiếp theo bằng SFC-IA 45 với MeOH làm đồng dung môi tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **72a-1** và hợp chất **72a-2**), hóa học lập thể chỉ định speculatively. MS (m/z) 546,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (6S,7R)-6-clo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (6R,7R)-6-clo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]-điazonin-10-carboxamit (**72-1** và **72-2**):

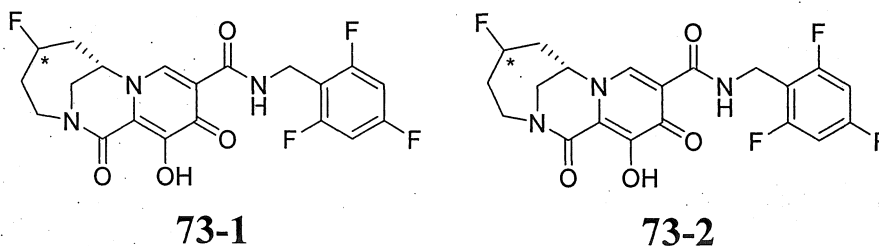
[0519] (6S,7R)-12-(benzyloxy)-6-clo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit hoặc (6R,7R)-12-(benzyloxy)-6-clo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **72a-1** hoặc hợp chất **72a-2**, 31mg, 0,0568mmol) được trộn với toluen (4ml) ở nhiệt độ trong phòng, và TFA (4ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ, và cô đến khô. Cặn được đặt trong chân không cao trong thời gian 10 giờ. Cặn được đưa vào MeOH. Sau khi lọc dung dịch, dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 5% đến 100% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **72-1** hoặc hợp chất **72-2**).

[0520] Hợp chất **72-1**: MS (m/z) 456,20 $[\text{M}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,2, 8,1$ Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,65 – 4,46 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 1H), 3,95 – 3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, $J = 13,2, 7,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,13 (dt, $J = 15,0, 5,5$ Hz, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,72 (m, 1H), 1,55 (dd, $J = 16,0, 10,9$ Hz, 1H).

[0521] Hợp chất **72-2**: MS (m/z) 456,20 $[\text{M}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,91 (s, 1H),

4,71 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 2H), 4,11 (dt, $J = 13,1, 8,0\text{Hz}$, 1H), 3,97 – 3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, $J = 13,2, 7,5, 2,7\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 70: (5R,7S)-5-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (5R, 7R)-5-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (73-1 và 73-2):

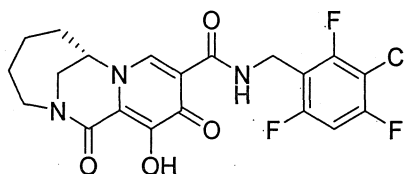


[0522] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **56-1** và hợp chất **56-2**, bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat.

[0523] Hợp chất **73-1**: MS (m/z) 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,75 – 6,58 (m, 2H), 5,24 – 5,01 (m, 1H), 4,83 – 4,63 (m, 2H), 4,60 – 4,42 (m, 2H), 4,12 – 3,94 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,36 – 2,05 (m, 1H), 1,27 (s, 1H).

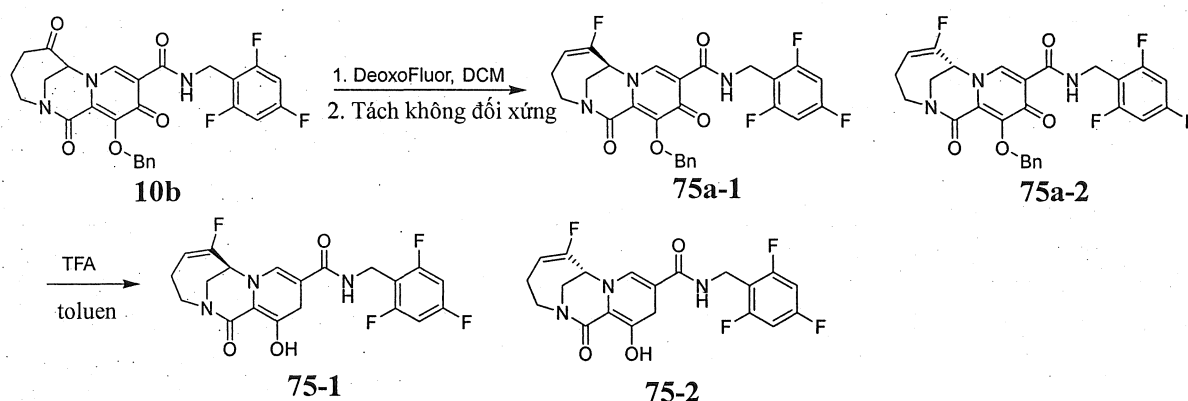
[0524] Hợp chất **73-2**: MS (m/z) 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,77 – 6,61 (m, 2H), 4,97 (dt, 1H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,20 (dt, 1H), 2,90 – 2,66 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 1H).

Ví dụ 71: (7S)-N-(3-clo-2,4,6-triflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (74):



[0525] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **62**, bằng cách sử dụng 3-clo-2,4,6-triflobenzaldehyt thay cho 2,3-điclo-4-flobenzaldehyt. MS (m/z) 456,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,81 (td, 1H), 4,71 (qd, 2H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,16 (ddd, 1H), 2,22 – 1,98 (m, 3H), 1,94 – 1,74 (m, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 72: Điều chế (7S)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7R)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (75-1 và 75-2):



Tổng hợp (7S)-12-(benzyloxy)-6-flo-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7R)-12-(benzyloxy)-6-flo-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**75a-1** và **75a-2**)

[0526] DeoxoFluor nguyên chất (3,7ml, 20,2mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **10b**, 1,06g, 2,02mmol) trong DCM (9ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy mà không nạp lại bể lạnh trong thời gian 17 giờ. Tiếp đó, phần thứ hai DeoxoFluor (3,7ml, 20,2mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào lọ chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa/huyền phù đặc trong nước đã được khuấy. Nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút đến 30 phút, và EtOAc (200ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được lọc qua nút Celite. Pha hữu cơ được cô, và cặn được tinh chế trên cột silicagel với 0% đến 100% EtOAc / Hex để tạo ra sản phẩm phụ triet quang flo-olefin. Hai chất đồng phân đối ảnh được tách theo kỹ thuật tách SFC

bằng cách sử dụng IG 35 Isopropanol-NH₃ để tạo ra các sản phẩm nêu ở đề mục, hóa học lập thể chỉ định một cách ngẫu hứng. Hợp chất **75a-1**: MS(*m/z*) 528,06 [M+H]⁺; hợp chất **75a-2**: MS(*m/z*) 528,03 [M+H]⁺.

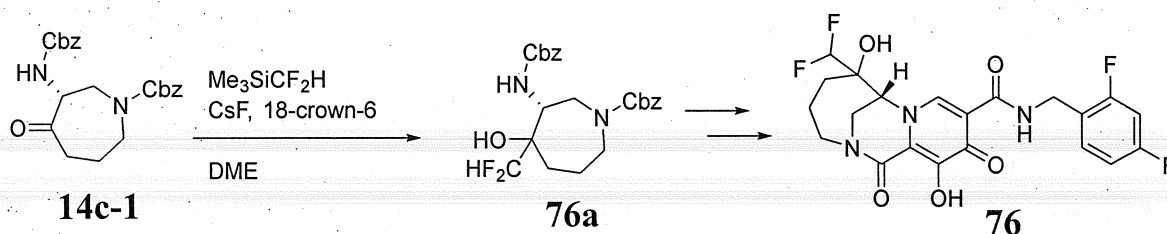
Tổng hợp (7S)- và (7R)-6-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**75-1** và **75-2**):

[0527] TFA (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (7S)- hoặc (7R)-12-(benzyloxy)-6-flo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **75a-1** hoặc hợp chất **75a-2**, 65mg, 0,123mmol) trong toluen (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ và cô đến khô. Cặn được đưa vào MeOH, lọc, và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 5% đến 100% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút, để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

[0528] Hợp chất **75-1**: MS (*m/z*) 438,20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,1 Hz, 2H), 5,77 – 5,47 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (ddd, J = 12,9, 11,5, 6,7 Hz, 1H), 4,07 (dt, J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 15,4, 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 2,80 (tq, J = 10,4, 6,6, 6,0Hz, 1H), 2,20 (ddd, J = 16,2, 10,0, 6,6 Hz, 1H).

[0529] Hợp chất **75-2**: MS (*m/z*): 438,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,82 – 5,42 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 4,07 (dt, J = 15,2, 1,9 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 15,3, 8,4, 1,7 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 2,98 – 2,67 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 16,3, 9,9, 6,6 Hz, 1H).

Ví dụ 73: Điều chế (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-(điflometyl)-6,12-đihydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (76):



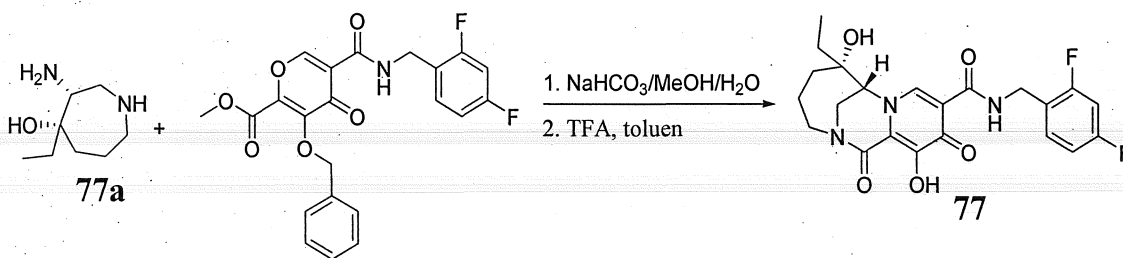
Tổng hợp benzyl (3R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(điflometyl)-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (76a):

[0530] Trong khí quyển argon, CsF (29mg, 0,19mmol) và 18-crown-6 (50mg, 0,19mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **14c-1**, 250mg, 0,63mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (3ml). $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ (235mg, 1,89mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch HCl trong nước (1M, 1,0ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat (20ml $\times$ 3). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 . Sau khi lọc, và làm bay hơi trong chân không, cặn được đưa đến bước sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng hexan/ethyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **76a**). MS (m/z) 449,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-(điflometyl)-6,12-đihydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (76):

[0531] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60-1**, bằng cách sử dụng benzyl (3R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(điflometyl)-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất **76a**) thay cho benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-flo-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60b-2**). MS (m/z) 470,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,48 – 10,37 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,26 (ddd, $J = 10,6, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,08 (dt, $J = 9,4, 4,6$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,01 (t, $J = 55,3$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 2H).

Ví dụ 74: Điều chế (6S,7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-etyl-6,12-đihydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (77):



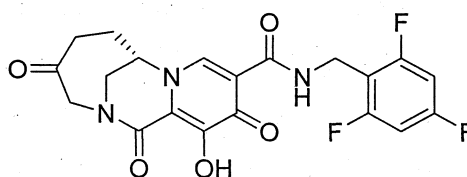
Tổng hợp (3R,4S)-3-amino-4-etylazepan-4-ol (77a):

[0532] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **14d-1** bằng cách sử dụng etyl Grignard thay cho metyl Grignard.

Điều chế (6S,7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-etyl-6,12-đihydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (77)

[0533] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **28** bằng cách sử dụng (3R,4S)-3-amino-4-etylazepan-4-ol (hợp chất **77a**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin. MS (m/z) 448,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 15,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 1,77 (dt, $J = 16,7, 8,2$ Hz, 3H), 1,56 (dt, $J = 14,5, 7,1$ Hz, 2H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

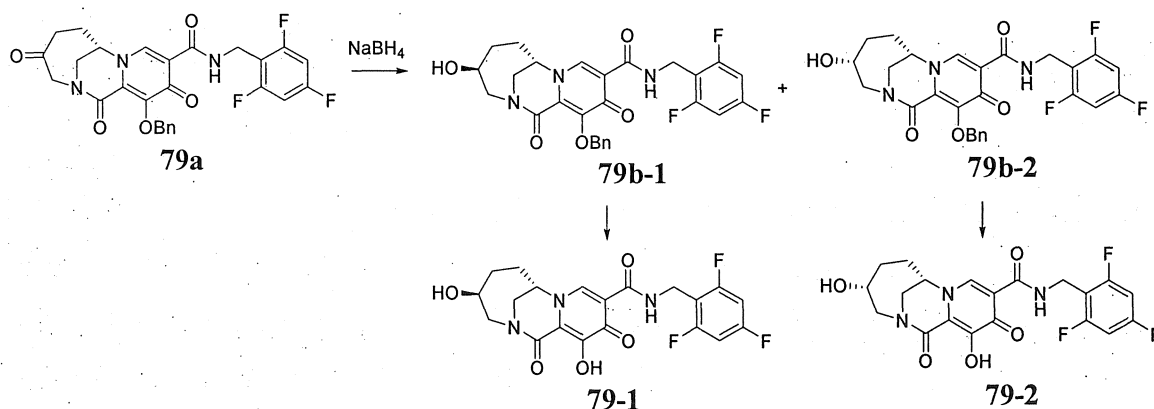
Ví dụ 75: Điều chế (7S)-12-hydroxy-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (78):



[0534] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **60-1**, bằng cách sử dụng benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat thay cho benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-flo-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60b-2**). MS (m/z) 436,23 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,03 – 6,80 (m, 2H), 4,86 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 21,0, 4,9$ Hz, 3H), 4,10 (d,

$J = 14,9$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 15,0$, 1,7 Hz, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,34 – 2,11 (m, 3H).

Ví dụ 76: Điều chế (4S,7S)-4,12-đihydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4R,7S)-4,12-đihydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (79-1 và 79-2):



Tổng hợp (7S)-12-(benzyloxy)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**79a**):

[0535] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **78**, và được phân lập như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl, trước khi khử bảo vệ TFA.

Tổng hợp (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4R,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**79b-1** và **79b-2**):

[0536] NaBH₄ (4mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (7S)-12-(benzyloxy)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **79a**, 27mg, 0,051mmol) trong metanol (2ml), ở nhiệt độ trong phòng. Nó được khuấy trong thời gian 20 phút, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục (hợp chất **79b-1** và hợp chất **79b-2**) ở dạng các chất đồng phân không đối quang đã phân tách, hóa học lập thể được quy thử. MS (m/z) 528,18 [M+H]⁺.

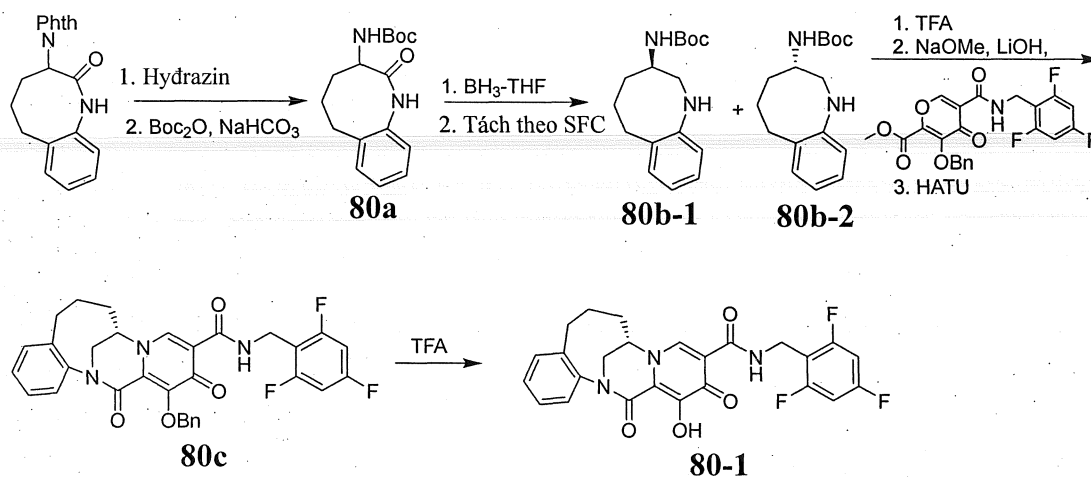
Tổng hợp (4S,7S)-4,12-đihydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4R,7S)-4,12-đihydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **79-1** và hợp chất **79-2**)

[0537] Các hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **28**, bằng cách sử dụng (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit hoặc (4R,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **79b-1** hoặc hợp chất **79b-2**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**), và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat.

[0538] Hợp chất **79-1**: MS (m/z) 438,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,49 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 7,01 – 6,82 (m, 2H), 6,74 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,35 – 4,11 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 12,7, 4,5$ Hz, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,09 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,90 – 1,58 (m, 3H).

[0539] Hợp chất **79-2**: MS (m/z) 438,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (dd, $J = 13,9, 6,1$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,10 (dd, $J = 13,9, 3,5$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 1,95 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,89 – 1,70 (m, 1H), 1,57 (t, $J = 13,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 77a: Điều chế (6S)-1-hydroxy-2,15-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazexin-3-carboxamit (**80-1**):



Tổng hợp tert-butyl (2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (**80a**):

[0540] Hydrazin (0,22ml, 7,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-1H-1-benzazoxin-3-yl)isoindolin-1,3-dion, (điều chế được theo US 4537885, 1,5 gam, 4,68mmol) trong etanol (30ml). Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô, và được tinh chế theo CombiFlash (24g, 0% đến 20% MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra 3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-1H-1-benzazoxin-2-on mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

[0541] Hỗn hợp gồm 3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-1H-1-benzazoxin-2-on nêu trên và di-tert-butyl dicarbonat (1,53g, 7,0mmol) trong dung dịch natri bicarbonat bão hòa (10ml) và THF (20ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Lọc nước được chiết ngược bằng etyl axetat. Lọc hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, lọc, cô, và kết tinh từ bước hồi lưu DCM/Hex để tạo ra tert-butyl (2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (hợp chất **80a**). MS (*m/z*) 290,82 [M+H]⁺.

Tổng hợp tert-butyl (R)-(1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate và (S)-(1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (**80b-1** và **80b-2**):

[0542] 1,0M phức boran-THF trong THF (22,5ml, 22,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl (2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (hợp chất **80a**, 1,09g, 3,75mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 5 phút, hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này

được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, được tôi bằng metanol, và etyl axetat, cô, hòa tan trong nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, cô, và được tinh chế theo CombiFlash (40g, 0% đến 100% EtOAc/Hept) để tạo ra hỗn hợp triệt quang. MS (*m/z*) 277,00 [M+H]⁺.

[0543] Tert-butyl N-(1,2,3,4,5,6-hexahydro-1-benzazoxin-3-yl)carbamate triệt quang (260mg) được phân giải bằng cách sử dụng SFC không đối xứng (cột AZ-H, 15%MeOH) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này, được quy một cách tùy ý. Hợp chất **80b-1**: đỉnh 1, MS (*m/z*) 277,00 [M+H]⁺; hợp chất **80b-2**: đỉnh 2, MS (*m/z*) 277,00 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6S)-1-(benzyloxy)-2,15-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazexin-3-carboxamid (**80c**):

[0544] Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (hợp chất **80b-1**, 119mg, 0,430mmol) và axit trifloaxetic (1,0ml) trong diclometan (3ml) được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và làm khô trong chân không cao, và sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

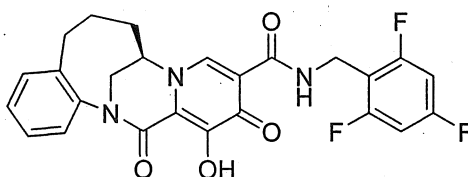
[0545] Cặn nêu trên được hòa tan trong metanol (0,5ml) và methyl 3-benzyloxy-4-oxo-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyran-2-carboxylat (62,6mg, 0,14mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là 0,5M natri metoxit (1,4ml, 0,70mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. 2M LiOH (0,35ml, 0,70mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C cho đến khi chất trung gian este được dùng hết. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến ~0,5ml, pha loãng bằng axetonitril, và làm đông khô nhanh để tạo ra axit 3-benzyloxy-4-oxo-1-[(3S)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1-benzazoxin-3-yl]-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyridin-2-carboxylic thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

[0546] HATU (66mg, 0,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-benzyloxy-4-oxo-1-[(3S)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1-benzazoxin-3-yl]-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyridin-2-carboxylic thô trong DMF (2,0ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng 5% lithi clorua dung dịch (3x), nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và được cô. Tinh chế theo CombiFlash (12g, 30% đến 100% EtOAc/Hept) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **80c**). MS (*m/z*) 574,13 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6S)-1-hydroxy-2,15-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazexin-3-carboxamit (**80-1**):

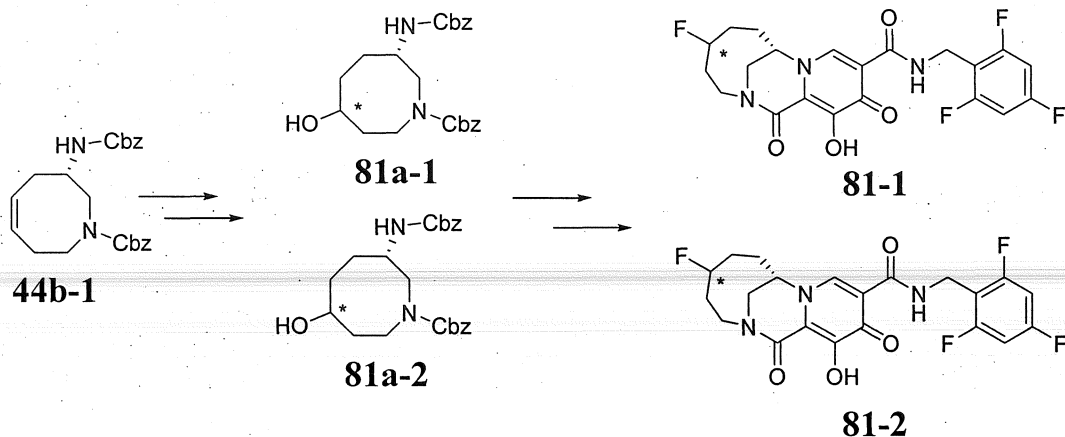
[0547] (6S)-1-(benzyloxy)-2,15-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazexin-3-carboxamit (hợp chất **80c**, 44mg, 0,077mmol) và axit trifloaxetic (0,80ml, 10,45mmol) trong diclometan (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **80-1**). MS (*m/z*) 574,13 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 20,3, 3,4 Hz, 4H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46 (d, J = 13,0Hz, 1H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,07 (ddd, J = 40,0, 17,6, 9,1 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 13,0Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,95 (q, J = 11,3, 9,8 Hz, 2H).

Ví dụ 77b: Điều chế (6R)-1-hydroxy-2,15-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazexin-3-carboxamit (80-2):



[0548] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **80-1** bằng cách sử dụng tert-butyl (R)-(1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (hợp chất **80b-2**) thay cho tert-butyl (S)-(1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (hợp chất **80b-1**). MS (*m/z*) 484,21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 22,3, 5,0Hz, 4H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 1H), 3,07 (ddt, J = 25,1, 17,5, 9,6 Hz, 2H), 2,63 – 2,43 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,96 (p, J = 11,3, 9,6 Hz, 2H).

Ví dụ 78: Điều chế (5R,8S)-5-flo-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit và (5S,8S)-5-flo-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (81-1 và 81-2):



Tổng hợp benzyl (3S,6S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazocan-1-carboxylat và (3S,6R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazocan-1-carboxylat (**81a-1** và **81a-2**)

[0549] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **53d-1** và hợp chất **53d-2**, bằng cách sử dụng (S,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat (hợp chất **44b-1**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-1**). MS (m/z) 413,3 $[M+H]^+$.

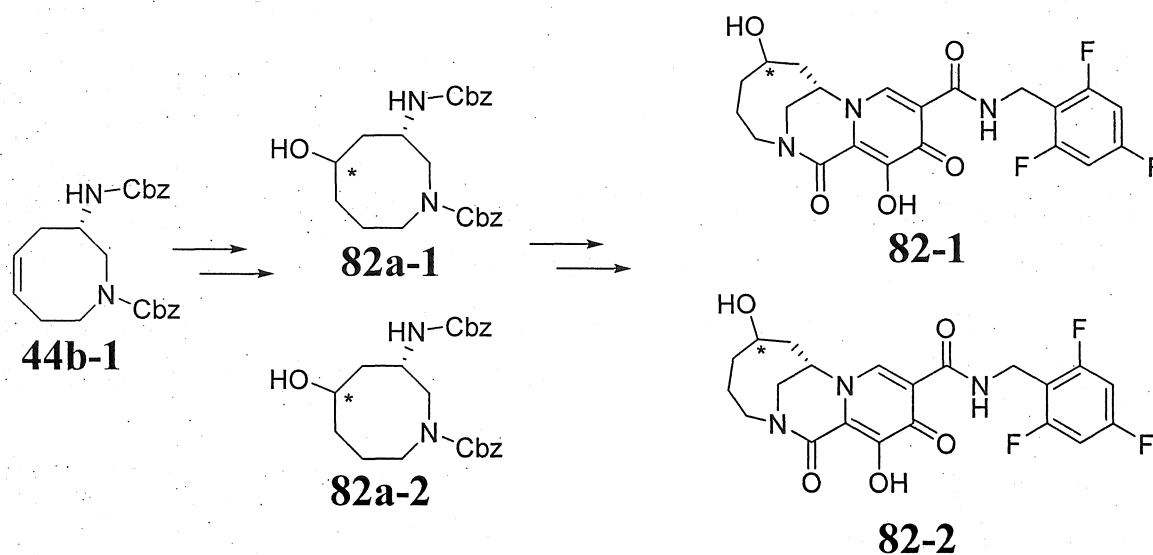
Tổng hợp (5R,8S)-5-fluoro-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit và (5S,8S)-5-fluoro-13-hydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (**81-1** và **81-2**)

[0550] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **53-1** và hợp chất **53-2**, bằng cách sử dụng benzyl (3S,6S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazocan-1-carboxylat hoặc (3S,6R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazocan-1-carboxylat (hợp chất **81a-1** hoặc hợp chất **81a-2**) thay cho benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất **53c-1**), và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbonyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbonyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat.

[0551] Hợp chất **81-1**: MS (m/z) 454,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,65 – 10,43 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,75 – 6,60 (m, 2H), 4,99 – 4,79 (m, 1H), 4,79 – 4,52 (m, 3H), 4,52 – 4,35 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,07 (ddd, 1H), 2,55 – 2,32 (m, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,11 – 1,72 (m, 3H).

[0552] Hợp chất **81-2**: MS (m/z) 454,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,49 – 10,37 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 2H), 4,99 – 4,80 (m, 1H), 4,68 (qd, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 2,17 – 1,87 (m, 2H), 1,80 (q, 1H).

Ví dụ 79: Điều chế (6S,8S)-6,13-đihydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazexin-11-carboxamit và (6R,8S)-6,13-đihydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazexin-11-carboxamit (**82-1** và **82-2**):



Tổng hợp rac-benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-hydroxyazocan-1-carboxylat và rac-benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazocan-1-carboxylat (**82a-1** và **82a-2**)

[0553] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **53c-1**, bằng cách sử dụng (S,Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,4,7,8-tetrahydroazoxin-1(2H)-carboxylat (hợp chất **44b-1**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **42e-1**). MS (m/z) 413,3 $[M+H]^+$.

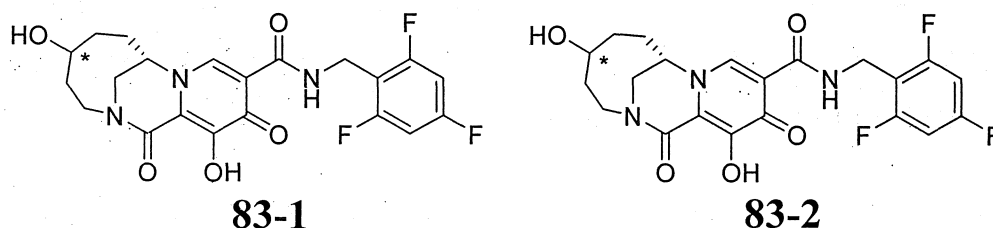
Tổng hợp (6S,8S)-6,13-dihydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit và (6R,8S)-6,13-dihydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (**82-1** và **82-2**):

[0554] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **53-1** và **53-2**, bằng cách sử dụng rac-benzyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-hydroxyazocan-1-carboxylat (hợp chất **82a-1**) thay cho benzyl (3S,6R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat hoặc benzyl (3S,6S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat (hợp chất **53d-1** hoặc hợp chất **53d-2**), và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat, tách các chất đồng phân lập thể như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl thay cho trước khi amit liên hợp.

[0555] Hợp chất **82-1**: MS (m/z) 452,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,86 (t, 2H), 4,69 – 4,50 (m, 3H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,89 – 3,71 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 2,13 – 1,78 (m, 4H), 1,73 – 1,52 (m, 1H).

[0556] Hợp chất **82-2**: MS (m/z) 452,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,75 – 6,58 (m, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,51 – 4,35 (m, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 1H), 4,04 – 3,76 (m, 1H), 3,08 – 2,85 (m, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,27 – 1,61 (m, 7H).

Ví dụ 80: Điều chế (5S,8S)-5,13-dihydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit và (5R,8S)-5,13-dihydroxy-1,12-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahydro-2,8-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazexin-11-carboxamit (**83-1** và **83-2**):



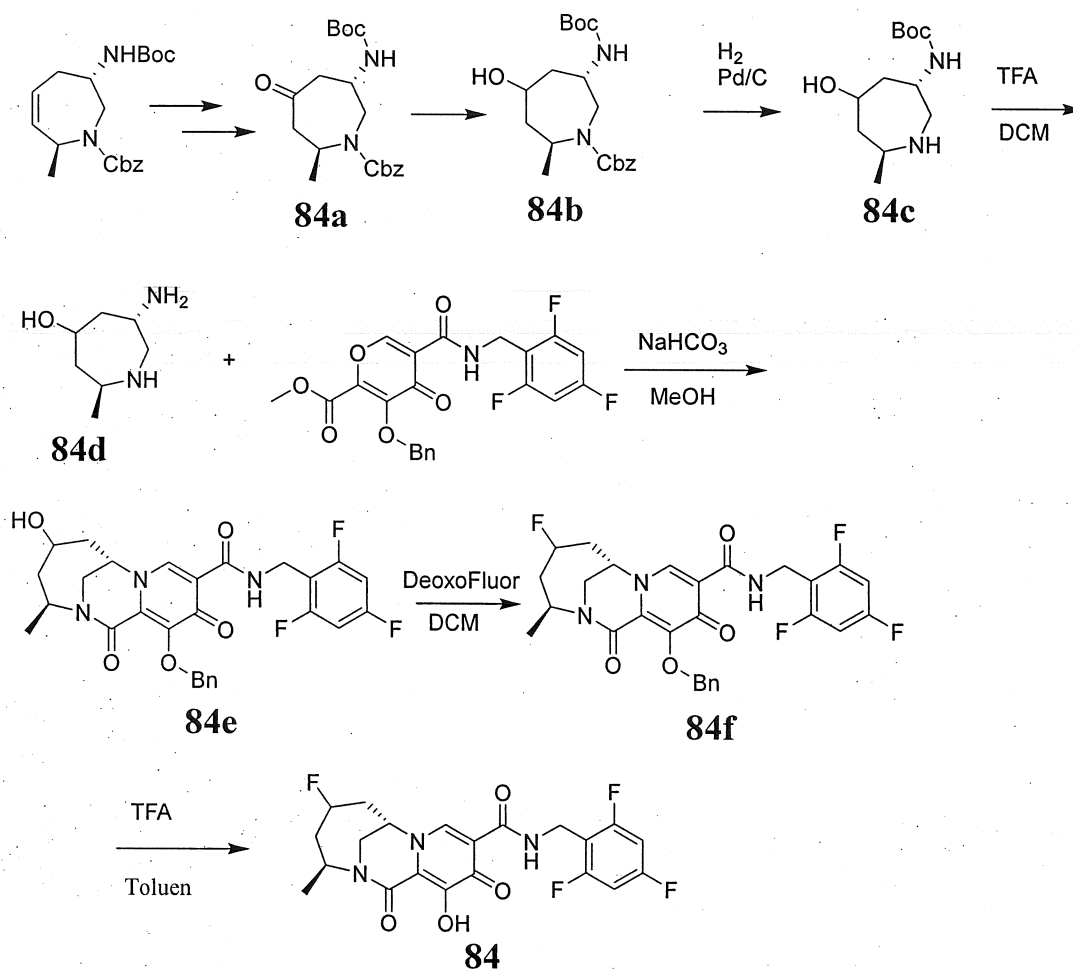
[0557] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **53-1** và hợp chất **53-2**, bằng cách sử dụng benzyl (3S,6S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydro-

xyazocan-1-carboxylat hoặc benzyl (3*S*,6*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-hydroxyazocan-1-carboxylat (hợp chất **81a-2**) thay cho benzyl (3*S*,6*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat hoặc benzyl (3*S*,6*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-floazepan-1-carboxylat (hợp chất **53d-1** hoặc hợp chất **53d-2**), và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4*H*-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxylat, tách các chất đồng phân lập thể như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl thay cho trước khi amit liên hợp.

[0558] Hợp chất **83-1**: MS (*m/z*) 452,2 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-*d*₃) δ 11,33 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 2H), 5,50 – 5,40 (m, 2H), 5,32 – 5,17 (m, 2H), 4,91 – 4,79 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 1H), 3,20 – 2,40 (m, 6H).

[0559] Hợp chất **83-1**: MS (*m/z*) 452,2 [*M*+*H*]. ¹H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 10,59 – 10,42 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,77 – 6,50 (m, 2H), 4,69 (qd, 2H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,19 (ddd, 1H), 2,55 – 2,35 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,09 – 1,55 (m, 3H), 1,27 (s, 1H).

Ví dụ 81: (3*S*,7*S*)-5-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (84):



Tổng hợp benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-4-oxoazepan-1-carboxylat (**84a**):

[0560] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **53b-2**, bằng cách sử dụng benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-4-oxoazepan-1-carboxylat thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**42e-1**). MS (m/z) 377,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxy-2-metylazepan-1-carboxylat (**84b**):

[0561] Hợp chất nêu ở đề mục này was synthesis in similar manner to hợp chất **53c-1** bằng cách sử dụng (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-4-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **84a**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-1**). MS (m/z) 378,7 $[M+H]$.

Tổng hợp (2S,6S)-6-amino-2-metylazepan-4-ol (**84d**):

[0562] Benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxy-2-methylazepan-1-carboxylat (hợp chất **84b**) (174mg, 0,46mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml). Phản ứng được lấp bóng hydro, và được tháo rỗng và được nạp lại ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian khoảng 17 giờ trong điều kiện áp suất khí quyển của hydro. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút Celite, dịch lọc được cô đến khô. Cặn được đặt dưới chân không vôi dài qua đêm. Sản phẩm tạo ra (hợp chất **84c**) được thu nhận. MS (m/z) 245,0 [M+H].

[0563] Sản phẩm thô của tert-butyl ((3S,7S)-5-hydroxy-7-methylazepan-3-yl)carbamate (hợp chất **84c**) được hòa tan trong DCM (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. TFA (3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. TFA và DCM được loại bỏ trong chân không để tạo ra (2S,6S)-6-amino-2-methylazepan-4-ol thô mà được sử dụng một cách trực tiếp cho bước tiếp theo. MS (m/z) 145,0 [M+H].

Tổng hợp (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-3-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**84e**):

[0564] (2S,6S)-6-amino-2-methylazepan-4-ol (**84d**, 64mg, 0,444mmol) và methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (218mg, 0,488mmol) được trộn với MeOH (5ml), và NaHCO₃ (1,3g, 15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. LiOH (5M) (0,44ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (10ml) và xử lý bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa/nước (10ml). Pha hữu cơ được tách. Lốp nước được chiết bằng EtOAc (10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, cô, và tinh chế trên cột silicagel (0% đến 100% EtOAc / heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **84e**). MS (m/z) 542,15 [M+H]⁺.

Tổng hợp (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-3-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**84f**):

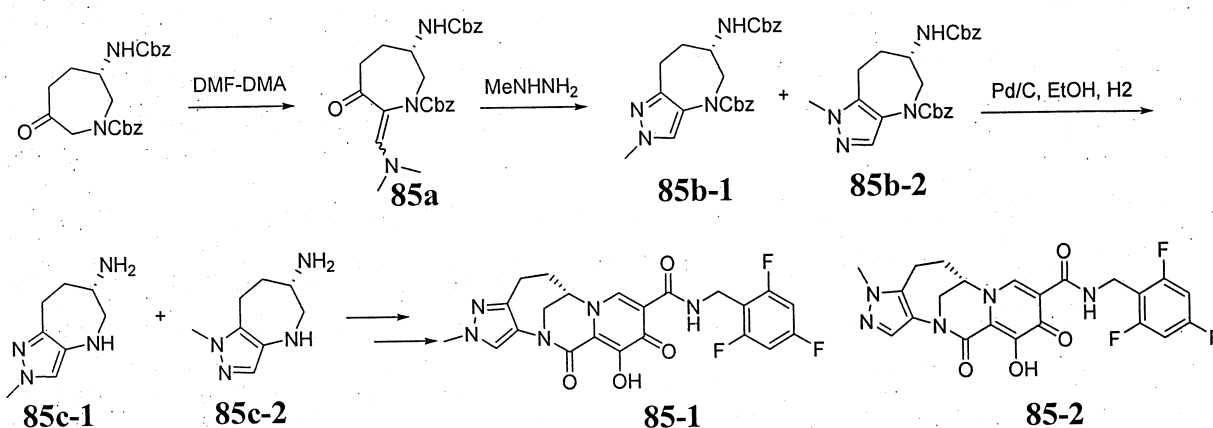
[0565] (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-3-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **84e**, 90mg, 0,166mmol) được hòa tan trong DCM (1,8ml) ở nhiệt độ trong phòng. DeoxoFluor (367mg, 1,66mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ, và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (5ml). Dung dịch thu được được rót một cách cẩn thận vào dung dịch đã được khuấy kỹ chứa NaHCO₃/nước ở nhiệt

độ 0°C. Hỗn hợp hai pha thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được cô, và cặn được tinh chế trên các đĩa TLC điều chế với EtOAc / heptan (1/3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **84f**). MS (m/z) 544,20 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3S,7S)-5-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**84**):

[0566] (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **84f**, 3mg, 0,0055mmol) được trộn với toluen (1,7ml) ở nhiệt độ trong phòng. TFA (1,76ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ, và cô đến khô. Cặn được đưa vào MeOH. sau khi lọc dung dịch, dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 5% đến 100% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **84**). MS (m/z) 454,30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 5,5-5,2 (m, 1H), 5,00 – 4,32 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,5-2,1 (m, 4H), 1,25 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 82: (11S)-6-hydroxy-1-metyl-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,5,7,11,12,13-hexahydro-4,11-metanopyrazolo[4,3-e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-8-carboxamit và (11S)-6-hydroxy-2-metyl-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,5,7,11,12,13-hexahydro-4,11-metanopyrazolo[4,3-e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-8-carboxamit (**85-1** và **85-2**):



Tổng hợp benzyl (S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((dimethylamino)metylen)-3-oxoazepan-1-carboxylat (**85a**):

[0567] Benzyl (3S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-6-oxo-azepan-1-carboxylat (500mg, 1,26mmol) được hòa tan trong EtOH (3,5ml) ở nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng 1,1-dimetoxy-

N,N-dimetyl-metanamin (DMF-DMA) (3,0g, 25,2mmol). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô, và sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS (m/z) 452,20 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-b]azepin-4(2H)-carboxylat và benzyl (S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-b]azepin-4(1H)-carboxylat (**85b-1** và **85b-2**):

[0568] Benzyl (S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((dimetylamino)metylen)-3-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **85a**) được hòa tan trong EtOH (15,0ml), metyl hydrazin (2,61g, 56,7mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 84°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô. Cặn thu được được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa hai lần, làm khô trên natri sulfat, lọc, và được cô. Cặn được hòa tan lại trong EtOAc, đã được trộn với silicagel, cô đến khô, và được tinh chế theo pha thường sắc ký (40g silicagel, nạp khô, 0% đến 100% EtOAc/hexan tiếp theo là 0% đến 10% MeOH/EtOAc) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **85b-1** và hợp chất **85b-2**) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân dị cấu. MS (m/z) 435,20 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-2-metyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[4,3-b]azepin-6-amin và (S)-1-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[4,3-b]azepin-6-amin (**85c-1** và **85c-2**):

[0569] Hỗn hợp gồm benzyl (S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-b]azepin-4(2H)-carboxylat và benzyl (S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-b]azepin-4(1H)-carboxylat (hợp chất **85b-1** và hợp chất **85b-2**, 305mg) được hòa tan trong EtOH (20,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, 20% Pd/C (60,0mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được loại khí và sục hydro ba lần, trước khi nó được hydro hóa trong điều kiện bóng hydro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và sục nitơ, lọc qua Celite, bánh lọc được rửa bằng EtOH, và cô để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **85c-1** và hợp chất **85c-2**), được dùng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 167,11 $[M+H]^+$.

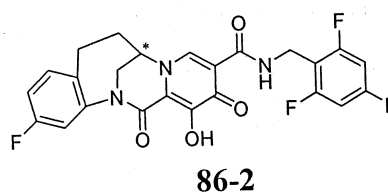
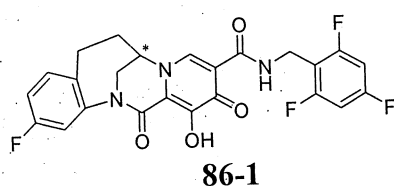
Tổng hợp (11S)-6-hydroxy-2-metyl-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,5,7,11,12,13-hexahydro-4,11-metanopyrazolo[4,3-e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-8-carboxamit và (11S)-6-hydroxy-1-metyl-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,5,7,11,12,13-hexahydro-4,11-metanopyrazolo[4,3-e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-8-carboxamit (**85-1** và **85-2**):

[0570] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cùng một cách như hợp chất **28**, bằng cách sử dụng (S)-2-metyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[4,3-b]azepin-6-amin hoặc (S)-1-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[4,3-b]azepin-6-amin (hợp chất **85c-1** hoặc hợp chất **85c-2**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin, và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)-carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat, trong đó đồng phân vị trí của hợp chất **85-1** được xác nhận bởi 2D-NMR.

[0571] Hợp chất **85-1**: MS (m/z) 474,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 4,92 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,09 (dd, $J = 14,9, 1,6$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 14,8, 2,5$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 1H).

[0572] Hợp chất **85-2**: MS (m/z) 474,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 4,94 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,97 – 2,70 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H) 1,73 – 1,56 (m, 1H).

Ví dụ 83: Điều chế (12R)-3-flo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12S)-3-flo-7-hydroxy-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**86-1** và **86-2**):

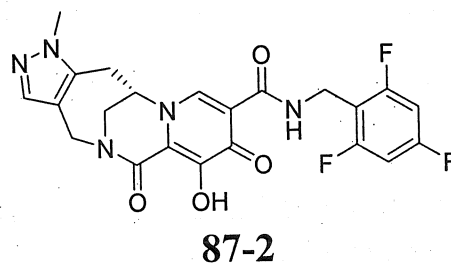
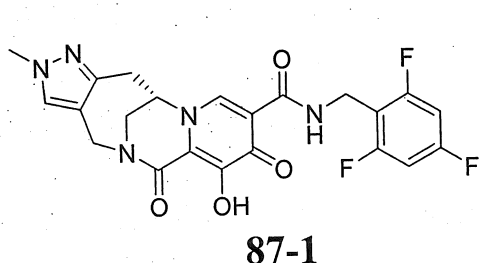


[0573] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như các hợp chất **43-1** và hợp chất **43-2** bằng cách sử dụng 8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on.

[0574] Hợp chất **86-1**: MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 4H), 4,89 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,15 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 14,8, 2,1$ Hz, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H).

[0575] Hợp chất **86-2**: MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,15 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 14,8, 2,1$ Hz, 1H), 2,92 – 2,77 (m, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,06 (dd, $J = 15,2, 6,7$ Hz, 1H).

Ví dụ 84: (12S)-7-hydroxy-2-metyl-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,4,6,8,12,13-hexahydro-5,12-metanopyrazolo[4,3-f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (12S)-7-hydroxy-1-metyl-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,6,8,12,13-hexahydro-5,12-metanopyrazolo[4,3-f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit (**87-1** và **87-2**):

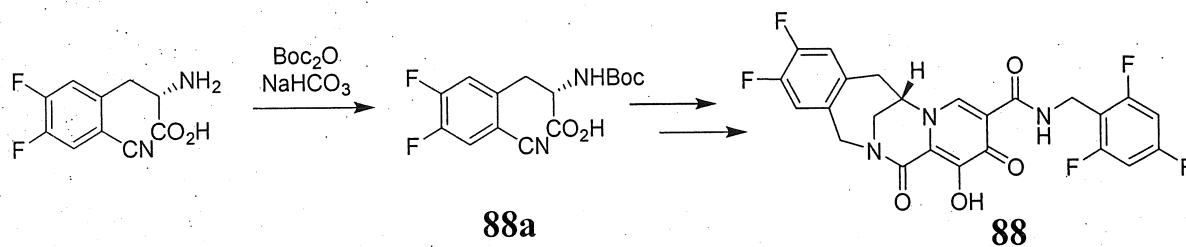


[0576] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với các hợp chất **85-1** và hợp chất **85-2** bằng cách sử dụng benzyl (3S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-5-oxo-azepan-1-carboxylat thay cho benzyl (3S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-6-oxo-azepan-1-carboxylat, và đồng phân vị trí dựa trên việc quy cho hợp chất **85-1** và hợp chất **85-2**.

[0577] Hợp chất **87-1**: MS (m/z) 474,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 2H), 5,20 (t, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 8,0, 5,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,20 – 3,76 (m, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 4H), 3,53 (dd, $J = 16,3, 8,5$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 16,4, 5,5$ Hz, 1H).

[0578] Hợp chất **87-2**: MS (m/z) 474,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,43 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 5H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 1H).

Ví dụ 85: Điều chế (6S)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (**88**):



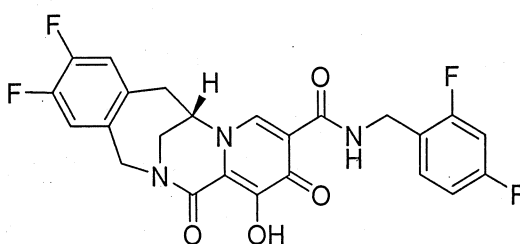
Tổng hợp axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyano-4,5-điflophenyl)propanoic (**88a**):

[0579] NaHCO_3 (0,680g, 8,09mmol) và nước (40ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (S)-2-amino-3-(2-xyano-4,5-điflophenyl)propanoic (0,500g, 2,21mmol) và Boc_2O (0,724g, 3,32mmol) trong THF (13ml). Huyền phù này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng Et_2O và các pha được tách. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 0,5M và chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 325,17 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Tổng hợp (6S)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (**88**):

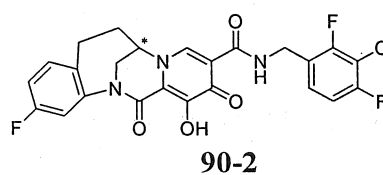
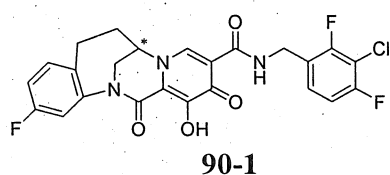
[0580] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **70**, bằng cách sử dụng axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyano-4,5-điflophenyl)propanoic (hợp chất **88a**) thay cho axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyanophenyl)propanoic. MS (m/z) 506,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 11,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 11,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,47 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 4,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 14,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 15,1, 7,3$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 15,2, 7,6$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -109,26 (tt, $J = 8,9, 6,3$ Hz), -112,59 (t, $J = 7,2$ Hz), -141,08 (ddd, $J = 20,0, 11,1, 8,3$ Hz), -141,92 (dt, $J = 21,0, 10,0$ Hz).

Ví dụ 86: Điều chế (6S)-N-(2,4-điflobenzyl)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (**89**):



[0581] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **88**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 488,17 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (ddt, $J = 11,7, 7,6, 3,7$ Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,07 (td, $J = 7,8, 2,2$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 14,7, 2,8$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 15,1, 7,3$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 15,1, 7,5$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112,37 (q, $J = 7,7$ Hz), -114,99 (q, $J = 8,7$ Hz), -141,07 (dt, $J = 20,8, 9,9$ Hz), -141,90 (dd, $J = 22,7, 10,5$ Hz).

Ví dụ 87: Điều chế (12R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-3-flo-7-hydroxy-6,8-đioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit và (12S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-3-flo-7-hydroxy-6,8-đioxo-6,8,13,14-tetrahydro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-9-carboxamit (90-1 và 90-2):

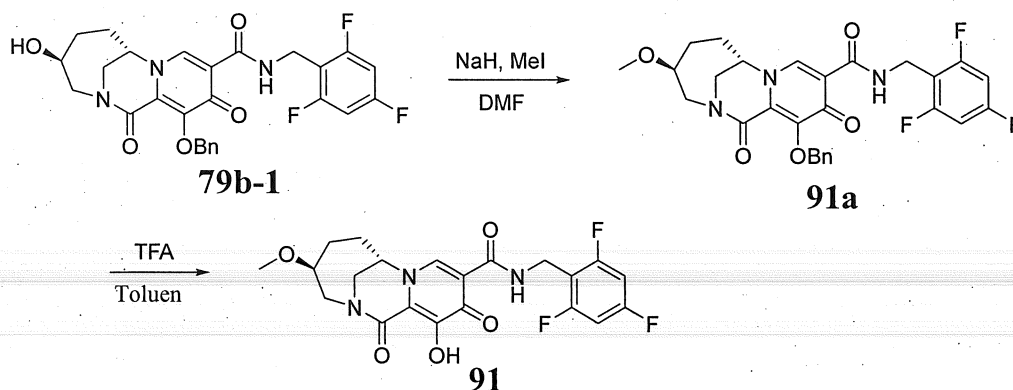


[0582] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **86-1** và hợp chất **86-2**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat.

[0583] Hợp chất **90-1**: MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,33 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

[0584] Hợp chất **90-2**: MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ví dụ 88: Điều chế (4S,7S)-12-hydroxy-4-metoxi-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (91):



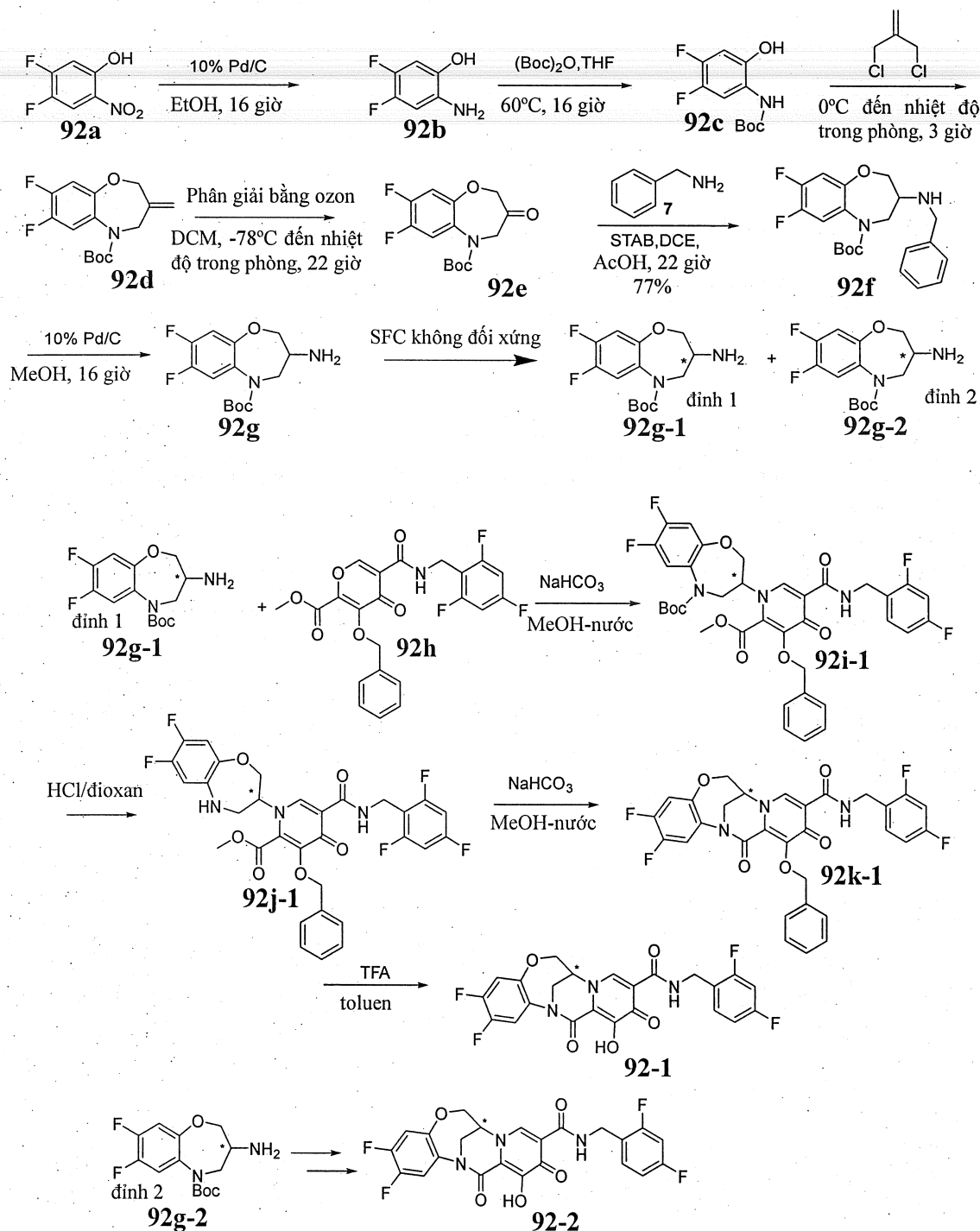
Tổng hợp (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-metoxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**91a**):

[0585] NaH (60%, 3,3mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **79b-1**, 11mg, 0,021mmol) trong DMF (1ml), ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 20 phút, MeI (7μl, 0,027mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 542,27 [M+H]⁺.

Tổng hợp (4S,7S)-12-hydroxy-4-metoxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**91**):

[0586] TFA (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-metoxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **91a**, 2mg) trong toluen (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, được tinh chế thông qua sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **91**). MS (*m/z*) 452,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,5Hz, 1H), 4,88 – 4,51 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Hz, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H).

Ví dụ 89: Điều chế (6R)- và (6S)-N-(2,4-điflobenzyl)-10,11-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]oxadiazonin-3-carboxamit (92-1, 92-2):



Tổng hợp 2-amino-4,5-điflophenol (92b):

[0587] 10% Pd/C được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 4,5-điflo-2-nitrophenol (hợp chất 92a, 20g, 114,2mmol) trong etanol (200ml) trong khí quyển tro trong thiết bị Parr và được hydro

hóa trong điều kiện áp suất 30psi ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) (30% EtOAc trong ete dầu mỏ). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite và đệm Celite được rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn thô được xử lý bằng 5% EtOAc trong hexan để tạo ra 2-amino-4,5-điflophenol (hợp chất **92b**). MS (m/z) 146,13 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl (4,5-điflo-2-hydroxyphenyl)carbamate (**92c**):

[0588] Boc anhydrit (136,45mmol, 31,3ml, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 2-amino-4,5-điflophenol (hợp chất **92b**) (90,96mmol, 13,20g) trong THF (132ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (bằng cách sử dụng silicagel 100 đến 200, 8% EtOAc/hexan làm chất rửa giải) để thu được tert-butyl (4,5-điflo-2-hydroxyphenyl)carbamate (hợp chất **92c**). MS (m/z) 244,16 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl 7,8-điflo-3-metylen-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (**92d**):

[0589] NaH (60% trong dầu, 158,5mmol, 6,3g, 2,4 đương lượng) được bổ sung một lần vào dung dịch đã được khuấy chứa 3-clo-2-(clometyl)prop-1-en (79,5mmol, 9,2ml, 1,2 đương lượng) trong DMF (178ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa tert-butyl (4,5-điflo-2-hydroxyphenyl)carbamate (hợp chất **92c**, 66,23mmol, 16,2 g) trong THF (162ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 5°C đến 10°C vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước lạnh và chiết bằng MTBE hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (bằng cách sử dụng silicagel 100 đến 200, dung môi rửa giải 5% EtOAc/hexan) để thu được tert-butyl 7,8-điflo-3-metylen-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92d**). MS (m/z) 298,24 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl 7,8-điflo-3-oxo-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (**92e**):

[0590] Khí ozon được sục qua dung dịch chứa tert-butyl 7,8-điflo-3-metylen-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92d**, 30,45mmol, 12g) trong DCM (1800ml) ở nhiệt độ -78°C cho đến khi có màu xanh ổn định. Sau đó, oxy khí được cho qua hỗn hợp phản ứng để loại bỏ của lượng dư O_3 cho đến khi dung dịch bị mất màu. Dimetyl sulfua ở nhiệt độ -78°C được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (bằng cách sử dụng silicagel 100 đến 200, 10% EtOAc/hexan) để thu được tert-butyl 7,8-điflo-3-oxo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92e**). ^1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp tert-butyl 3-(benzylamino)-7,8-điflo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (**92f**):

[0591] Benzylamin (53,5mmol, 5,83ml, 2 đương lượng) và axit axetic (2,96ml) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa tert-butyl 7,8-điflo-3-oxo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]-oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92e**, 26,73mmol, 8g) trong đicloetan (80ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Natri triacetoxyl bohyđrua (53,46mmols 11,3g, 2 đương lượng) được bổ sung một lần trong điều kiện khí quyển N_2 , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Chất phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được tối bằng nước lạnh và pha loãng bằng điclotetan. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng điclotetan. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi. Chất thô được tinh chế bằng cột trên silicagel (mesh cỡ 100 đến 200) với 20% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra tert-butyl 3-(benzylamino)-7,8-điflo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92f**). MS (m/z) 391,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp tert-butyl 3-amino-7,8-điflo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (**92g**):

[0592] 10% Pd/C (1,0g) được bổ sung từ từ vào dung dịch đã được khuấy chứa tert-butyl 3-(benzylamino)-7,8-điflo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92f**, 13,3mmol, 5,2g) trong metanol (52ml) trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất bóng khí hydro trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite. Đệm Celite được rửa bằng metanol và dịch lọc được cô và tinh chế bằng cột trên silicagel (bằng cách sử dụng silicagel 100 đến 200, 3% MeOH trong DCM), để tạo ra tert-butyl 3-amino-7,8-điflo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (hợp chất **92g**). MS (m/z) 301,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0593] Hợp chất **92g** được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (sắc ký SFC trên IG 4,6x100mm 5 mic rửa giải bằng 15% EtOH- NH_3 , lưu tốc 3ml/phút, 100 bar, 40°C , 5ul) để tạo ra hợp chất **92g-1** và hợp chất **92g-2**.

Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-2-(metoxycarbonyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)-7,8-điflo-3,4-đihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxylat (**92i-1**):

[0594] Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-amino-7,8-điflo-3,4-đihydro-2H-1,5-benzoxazepin-5-carboxylat (hợp chất **92g-1**, 0,200g, 0,666mmol), metyl 3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)methylcarbamoyl]-4-oxo-pyran-2-carboxylat (hợp chất **92h**, 286mg, 0,666mmol) và natri bicacbonat (559mg, 6,66mmol) trong nước (10ml) và MeOH (25ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp này được cô, cần được pha loãng bằng nước (40ml), và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (40ml x 3). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng magie sulfat, và được cô. Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm giả sử hiệu suất 100%. MS (m/z) 711,95 $[M+H]^+$.

Tổng hợp metyl 3-(benzyloxy)-1-(7,8-điflo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-1,4-đihdropyridin-2-carboxylat (**92j-1**):

[0595] Dung dịch HCl 4N (4M, 1,64ml, 6,57mmol) trong dioxan được bổ sung vào dung dịch chứa thô tert-butyl 3-[3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)methylcarbamoyl]-2-metoxycarbonyl-4-oxo-1-pyridyl]-7,8-điflo-3,4-đihydro-2H-1,5-benzoxazepin-5-carboxylat (hợp chất **92i-1**, 0,473g, 0,665mmol) trong DCM (3ml) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được cô và sản phẩm thô được sử dụng tiếp không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 611,98 $[M+H]^+$.

N-(2,4-điflobenzyl)-10,11-điflo-1-hydroxy-2,14-dioxo-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]oxadiazonin-3-carboxamit (**92-1**):

[0596] Metyl 3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)methylcarbamoyl]-1-(7,8-điflo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-3-yl)-4-oxo-pyridin-2-carboxylat thô (hợp chất **92j-1**, 0,406g, 0,664mmol) được hòa tan trong metanol (50ml). DBU (0,505g, 3,32mmol) được bổ sung vào dung dịch này và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C. Sau thời gian 2 giờ, chất thô được cô. Cần được hòa tan trong DCM (1ml), và tinh chế bằng cột silicagel (40g) rửa giải bằng DCM/MeOH để tạo ra 1-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-10,11-điflo-2,14-dioxo-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]oxadiazonin-3-carboxamit (hợp chất **92k-1**). MS (m/z) 580,01 $[M+H]^+$.

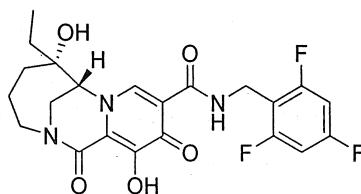
[0597] Tiếp đó, sản phẩm (hợp chất **92k-1**) được pha loãng trong toluen (5ml) và TFA được bổ sung (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô, đã được pha loãng trong MeOH, lọc, và được tinh chế theo reverse pha cột sắc ký rửa giải bằng 0% đến 100%

axetonitril/nước (TFA 0,1%) để tạo ra N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-4,5-điflo-15-hydroxy-14,17-đioxa-8-oxa-1,11-điazatetracyclo[8,7,1,02,7,011,16]octadeca-2(7),3,5,12,15-pentaen-13-carboxamit (hợp chất **92-1**). MS (m/z) 488,38 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 2H), 7,20 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 4,07 – 3,92 (m, 2H).

[0598] Hợp chất **92-2** được tạo ra theo cách tương tự với hợp chất **92-1**, bằng cách sử dụng hợp chất **92g-2** thay cho hợp chất **92g-1**.

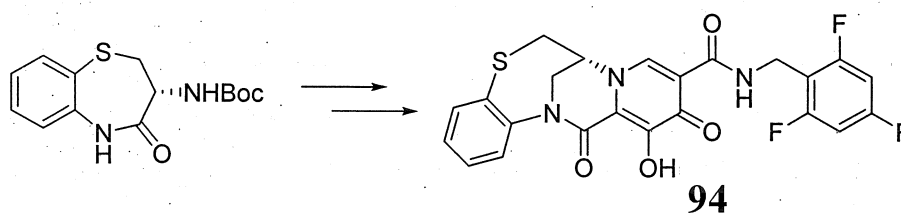
[0599] MS (m/z) 490,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 6,87 – 6,72 (m, 2H), 4,77 – 4,56 (m, 4H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,11 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H).

Ví dụ 90: Điều chế 6S,7R)-6-etyl-6,12-đihydroxy-1,11-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**93**):



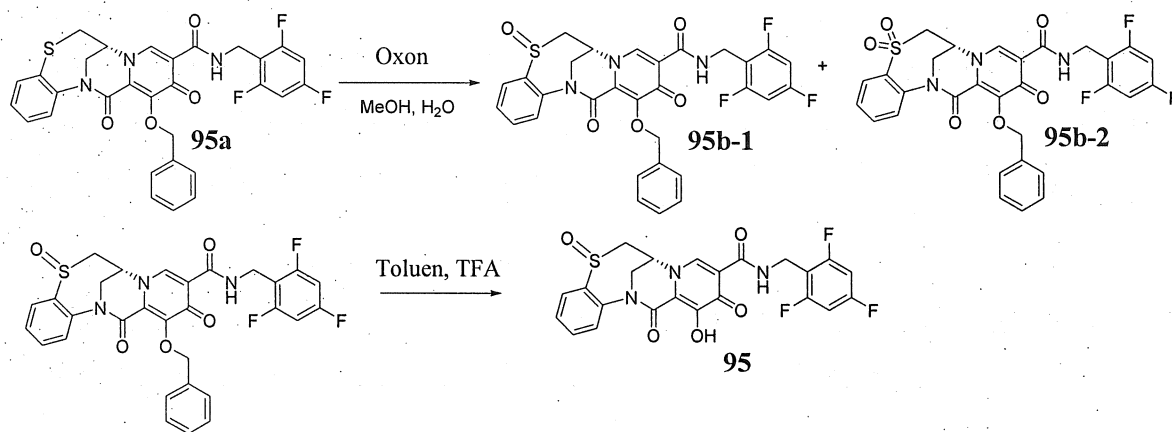
[0600] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **77**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 466,46 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 4,64 – 4,46 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,11 (dt, $J = 12,8, 8,6$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J = 15,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 15,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,14 – 2,93 (m, 1H), 1,76 (dt, $J = 17,2, 8,5$ Hz, 3H), 1,55 (dt, $J = 14,3, 6,9$ Hz, 2H), 1,09 (dd, $J = 14,6, 11,8$ Hz, 1H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 91: Điều chế (6R)-1-hydroxy-2,14-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit (**94**):



[0601] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **43-1**, bằng cách sử dụng tert-butyl (R)-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbamate (*Organic Preparation and Procedures International*, 34(4), 405-415, 2002) thay cho 6-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (hợp chất **43c**). MS (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,33 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,54 (ddd, $J = 10,7, 7,8, 1,4$ Hz, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (tt, $J = 14,5, 7,1$ Hz, 2H), 4,29 – 4,12 (m, 2H), 3,39 (dd, $J = 15,3, 4,5$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 15,3, 6,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 92: Điều chế (6R)-1-hydroxy-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8-oxit (**95**):



Tổng hợp (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit (**95a**):

[0602] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **94**, và được phân lập như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl, trước khi khử bảo vệ TFA.

Tổng hợp (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8-oxit và (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo [b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8,8-đioxit (**95b-1** và **95b-2**):

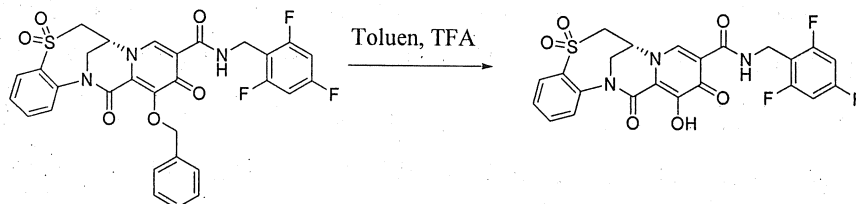
[0603] Dung dịch chứa oxon (395mg) trong nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit (hợp chất **95a**, 135mg, 0,235mmol) trong MeOH (16ml). Sau thời gian 1 giờ, dung môi được loại bỏ và chiết bằng etyl axetat (100ml). Sau khi loại bỏ dung môi, cặn được tinh chế bằng cột silicagel để tạo

ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **95b-1** và hợp chất **95b-2**). Hợp chất **95b-1**: MS (m/z) 594,1 $[M+H]^+$; hợp chất **95b-2**: MS (m/z) 610,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (6R)-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8-oxit (**95**):

[0604] TFA (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8-oxit (hợp chất **95a-1**, 78mg, 0,131mmol) trong toluen (4ml). Sau khi khuấy qua đêm, dung môi và lượng dư TFA được loại bỏ, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **95**). MS (m/z) 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,66 (dt, $J = 11,3, 3,7$ Hz, 3H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,68 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 14,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 14,3, 5,9$ Hz, 1H).

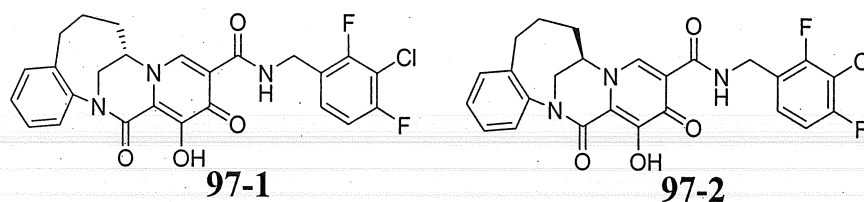
Ví dụ 93: Điều chế (6R)-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8,8-đioxit (**96**):



[0605] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **95**, bằng cách sử dụng (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8,8-đioxit (hợp chất **95b-2**) thay cho (6R)-1-(benzyloxy)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,6,7,14-tetrahydro-6,13-metanobenzo[b]pyrido[2,1-f][1,4,7]thiadiazonin-3-carboxamit 8-oxit (hợp chất **95b-1**). MS (m/z) 520,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H).

Ví dụ 94: Điều chế (6S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-1-hydroxy-2,15-dioxo-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]điazexin-3-carboxamit và (6R)-N-(3-clo-2,4-

điflobenzyl)-1-hydroxy-2,15-dioxo-2,6,7,8,9,15-hexahydro-6,14-metanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazexin-3-carboxamit (97-1 và 97-2):

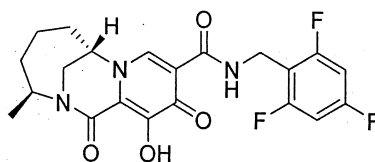


[0606] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **80-1** và hợp chất **80-2**, bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat.

[0607] Hợp chất **97-1**: MS (m/z) 500,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,52 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 5H), 7,09 (td, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,17 – 2,94 (m, 2H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,92 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H).

[0608] Hợp chất **97-2**: MS (m/z) 500,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,52 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 5H), 7,09 (td, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,17 – 2,94 (m, 2H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,92 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H).

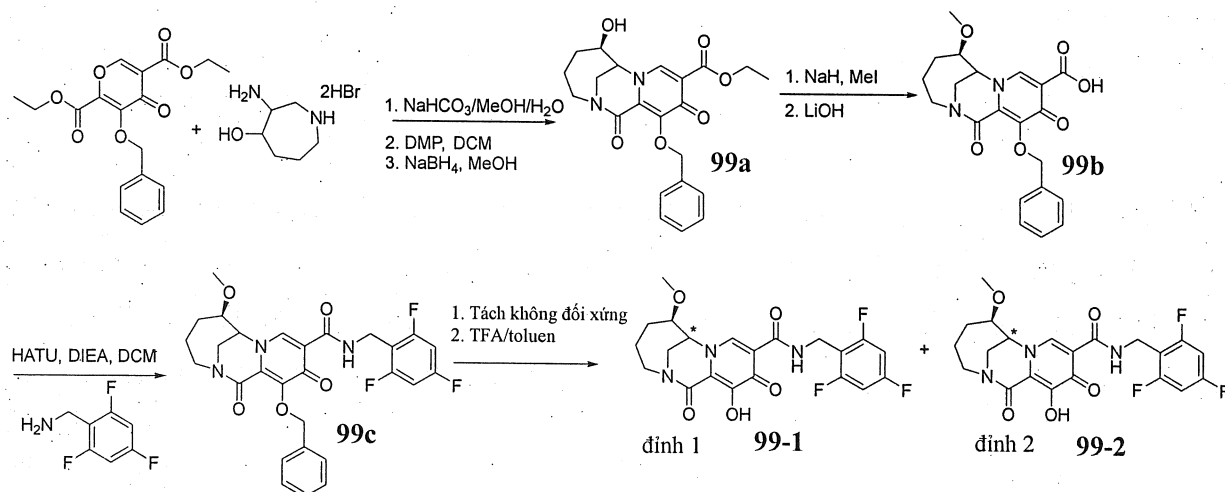
Ví dụ 95: Điều chế (3*S*, 7*S*)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (98):



[0609] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự hợp chất **52-1**, bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 418,23 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 3,75 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H), 2,15 (td, $J = 15,7, 14,9, 7,9$ Hz, 2H), 1,93 (ddt, $J = 18,8, 15,6, 4,3$ Hz, 1H), 1,74 (ddt, $J = 15,3, 7,7, 3,9$ Hz, 1H), 1,51 (dt, $J = 14,8, 11,1$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz,

3H), 1,22 – 1,04 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4) δ -78,28, -113,93 (ddd, $J = 15,4, 8,5, 6,7$ Hz), -116,86 (q, $J = 8,4$ Hz).

Ví dụ 96: Điều chế (7S)-12-hydroxy-6-metoxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7R)-12-hydroxy-6-metoxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (99-1 và 99-2):



Tổng hợp etyl 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylat (**99a**):

[0610] Etyl 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylat được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **28a**, bằng cách sử dụng 3-aminoazepan-4-ol dihydrobromua thay cho 1,4-oxazepan-6-amin, và diethyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat, sau đó tiếp theo là oxy hóa DMP và khử NaBH_4 (một cách chọn lọc) để tạo ra hỗn hợp triệt quang **99a**. MS (m/z) 413,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp axit 12-(benzyloxy)-6-metoxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylic (**99b**):

[0611] Etyl (6R)-12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylat (hợp chất **99a**, 255mg, 0,62mmol) được hòa tan trong DMF khan (10ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 50mg, 1,24mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, trước khi iodometan (0,077ml, 1,24mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được

khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (trọng lượng/0,1% TFA) để tạo ra etyl 12-(benzyloxy)-6-metoxo-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylat. Sản phẩm này được khuấy với LiOH (67mg, 1,6mmol) trong THF/MeOH/nước (3ml/2ml/1ml). Sau thời gian 20 phút, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric 1N và sản phẩm được chiết vào EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đến khô để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (hợp chất **99b**), mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 399,22 [M+H]⁺.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-6-metoxo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**99c**):

[0612] Axit 12-(benzyloxy)-6-metoxo-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxylic (hợp chất **99b**, 115mg, 0,29mmol) và HATU (219mg, 0,58mmol) trong 5ml metylen clorua được khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở dạng N,N-diisopropyletylamin (0,25ml, 1,44mmol) được bổ sung từ từ vào, tiếp theo bổ sung từ từ (2,4,6-triflophenyl)metanamin (46,5mg, 0,29mmol) trong 0,2ml DMF. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được phân bố giữa metylen clorua và nước. Lớp hữu cơ được tách, và rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế rửa giải bằng (MeCN/nước với 0,1% TFA), và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **99c**). MS (*m/z*) 542,32 [M+H]⁺.

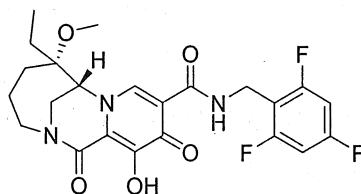
Tổng hợp (7S)- và (7R)-12-hydroxy-6-metoxo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**99-1** và **99-2**):

[0613] 12-(benzyloxy)-6-metoxo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **98c**) được tách thành từng chất đồng phân không đối quang của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột OD-H bằng cách sử dụng đồng dung môi EtOH-NH₃. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong 1,5ml toluen và 1,5ml TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi cô, tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế rửa giải bằng (MeCN/nước với 0,1% TFA), với điều kiện các hợp chất nêu ở đề mục này.

[0614] Hợp chất **99-1**: MS (m/z) 452,18 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,20 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,12 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,81 (s, 1H), 0,87 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H).

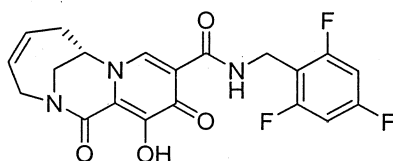
[0615] Hợp chất **99-2**: MS (m/z) 452,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 – 4,08 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 15,0, 3,1$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 15,1, 1,7$ Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (dd, $J = 12,9, 7,3$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 0,89 (q, $J = 12,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 97: Điều chế (6S,7R)-6-etyl-12-hydroxy-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (100):



[0616] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **99-1** và hợp chất **99-2** bằng cách sử dụng (3R,4S)-3-amino-4-etylazepan-4-ol (hợp chất **77a**) thay cho 3-aminoazepan-4-ol; dihydrobromua, chất đồng phân lập thể được xác nhận bởi cấu trúc tinh thể. MS (m/z) 480,17 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 16,4$ Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,93 (s, 4H), 1,75 (ddd, $J = 46,6, 16,0, 9,3$ Hz, 5H), 1,10 (s, 0H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

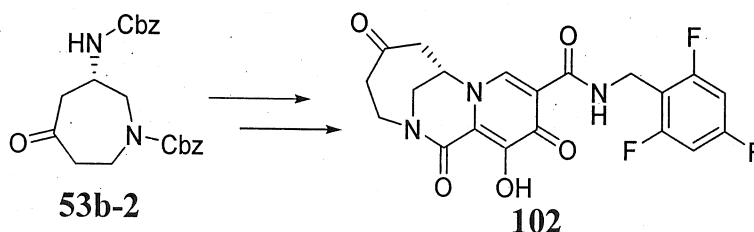
Ví dụ 98: Điều chế (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (101):



[0617] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **47-1**, bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbonyl)-4H-pyran-2-

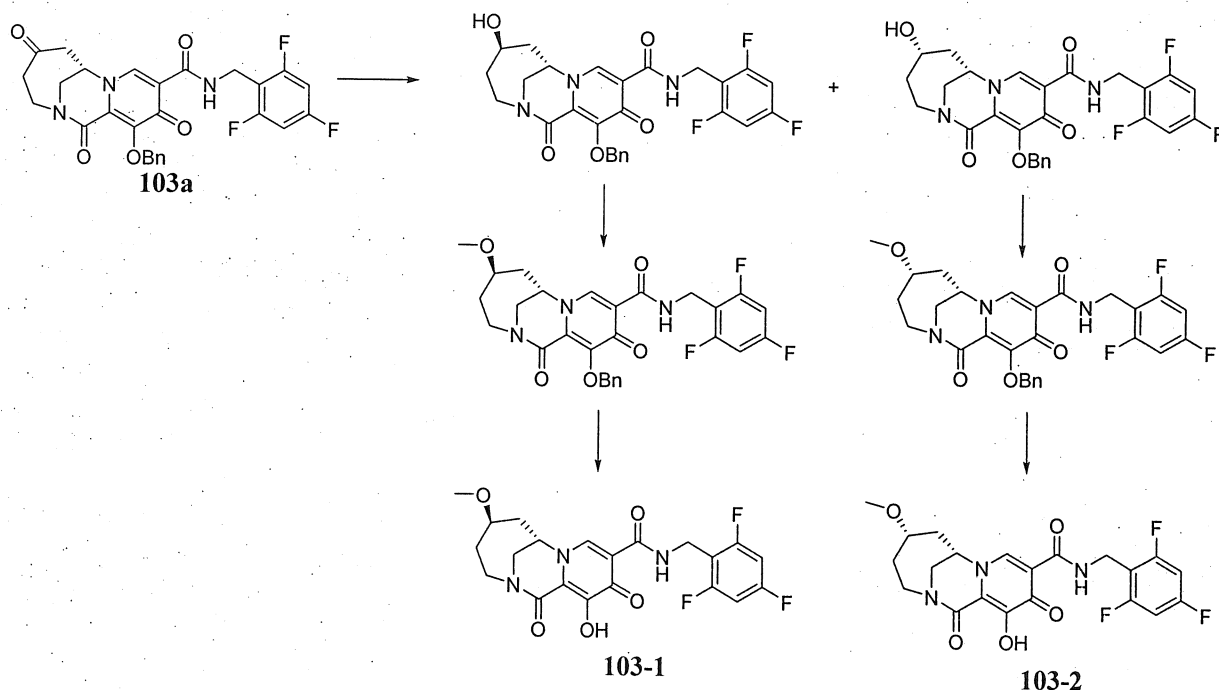
carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 420,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 5,61 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 18,1\text{ Hz}$, 1H), 4,77 (d, $J = 9,1\text{ Hz}$, 1H), 4,61 (d, $J = 4,7\text{ Hz}$, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 2H), 3,03 (dt, $J = 16,7, 8,0\text{Hz}$, 1H), 2,40 (d, $J = 18,6\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 99: Điều chế (7S)-12-hydroxy-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (102):



[0618] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách áp dụng quy trình tương tự hợp chất **78**, bắt đầu với benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-2**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-1**). MS (m/z) 436,25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,29 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,06 – 6,77 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 5,8\text{ Hz}$, 2H), 4,39 (dt, $J = 10,6, 7,9\text{ Hz}$, 1H), 4,10 (d, $J = 14,9\text{ Hz}$, 1H), 3,96 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 3,32 – 3,08 (m, 2H), 2,90 – 2,44 (m, 4H).

Ví dụ 100: Điều chế (5R,7S)-12-hydroxy-5-metoxi-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (5S,7S)-12-hydroxy-5-metoxi-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (103-1 và 103-2):



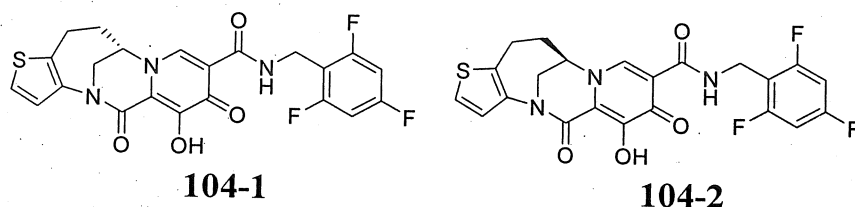
[0619] (7S)-12-(benzyloxy)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**) được điều chế theo cách tương tự hợp chất **102**, và được phân lập như rượu đã được bảo vệ bằng benzyl, trước khi khử bảo vệ TFA.

[0620] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách sử dụng liên tục các quy trình tương tự hợp chất **79b-1** và hợp chất **79b-2**, tiếp theo hợp chất **91** bắt đầu với (7S)-12-(benzyloxy)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]-điazonin-10-carboxamit (hợp chất **79a**), hóa học lập thể được quy một cách tùy ý.

[0621] Hợp chất **103-1**: MS (m/z) 452,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,88 – 4,51 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 36,8$ Hz, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H).

[0622] Hợp chất **103-2**: MS (m/z) 452,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,88 – 4,51 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 36,8$ Hz, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H).

Ví dụ 101: Điều chế (11S)-6-hydroxy-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,7,12,13-tetrahydro-11H-4,11-metanopyrido[1,2-a]thieno[3,2-e][1,4]diazonin-8-carboxamit và (11S)-6-hydroxy-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,7,12,13-tetrahydro-11H-4,11-metanopyrido[1,2-a]thieno[3,2-e][1,4]diazonin-8-carboxamit (104-1 và 104-2):

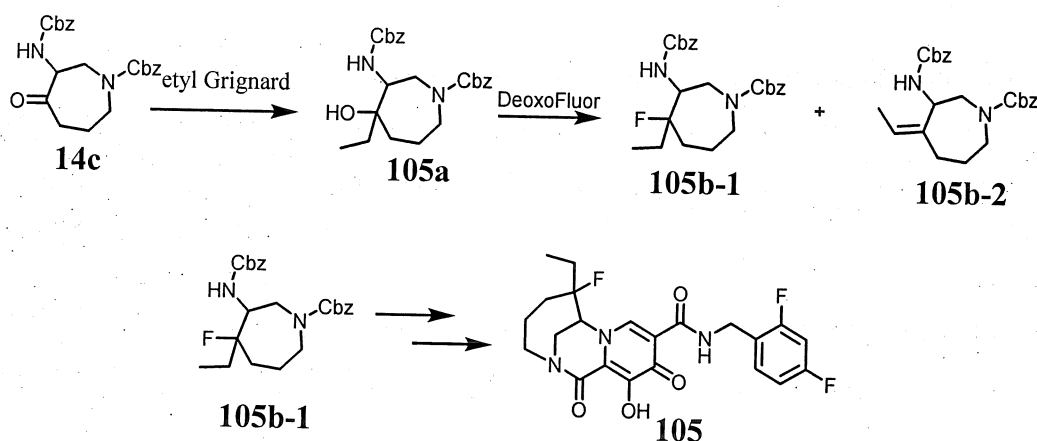


[0623] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **80-1** và hợp chất **80-2**, bằng cách sử dụng tert-butyl (S)- hoặc (R)-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepin-6-yl)carbamate (phân giải bằng cách áp dụng SFC (cột AZ-H, 15%MeOH)) thay cho tert-butyl (S)- hoặc (R)-(1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[b]azoxin-3-yl)carbamate (hợp chất **80b-1** hoặc hợp chất **80b-2**).

[0624] Hợp chất **104-1**: MS (m/z) 476,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 – 10,15 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14 – 3,92 (m, 2H), 3,05 – 2,83 (m, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 1,86 – 1,69 (m, 1H).

[0625] Hợp chất **104-2**: MS (m/z) 476,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 – 10,09 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,95 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,13 – 3,93 (m, 2H), 3,06 – 2,82 (m, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 1,87 – 1,66 (m, 1H).

Ví dụ 102: Điều chế N-(2,4-diflobenzyl)-6-fluoro-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (105):



Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etyl-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (**105a**):

[0626] Etyl Grignard (dung dịch 1M trong THF, 5,17ml, 5,17mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **14c**, 820mg, 2,07mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và bảo quản trong tủ lạnh qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Nó được chiết vào etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (hợp chất **105a**). MS (*m/z*) 427,53 [M+H]⁺.

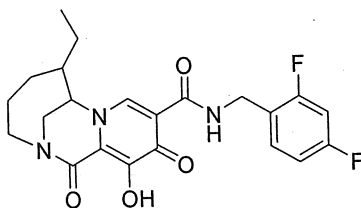
Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etyl-4-floazepan-1-carboxylat và benzyl (Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etylidenazepan-1-carboxylat (**105b-1** và **105b-2**):

[0627] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **13a**, bằng cách sử dụng benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etyl-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất **105a**) thay cho 12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **12a**), hóa học đồng phân vị trí olefin được quy tùy ý. Hợp chất **105b-1**: MS (*m/z*) 429,39 [M+H]⁺; hợp chất **105b-2**: 409,88 [M+H]⁺.

Tổng hợp N-(2,4-diflobenzyl)-6-etyl-6-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**105**):

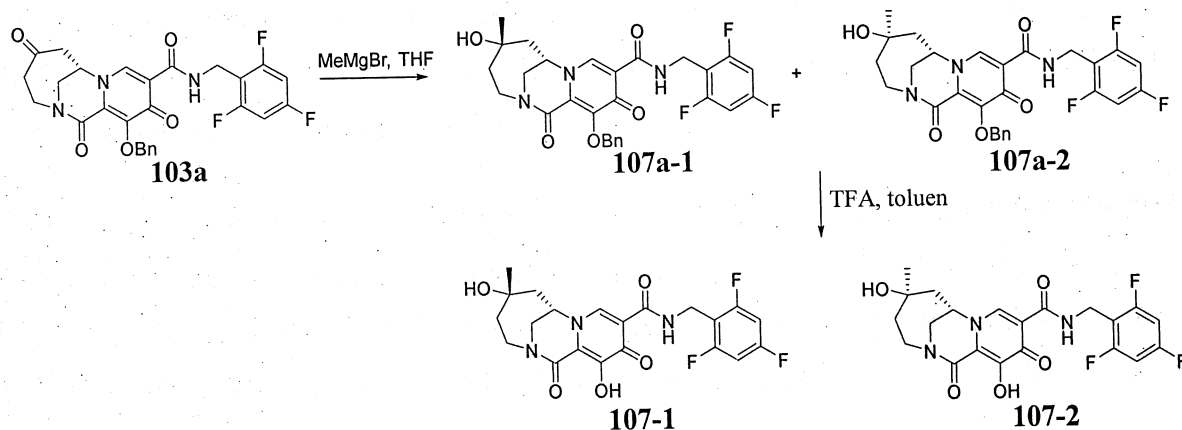
[0628] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **60-1**, bằng cách sử dụng benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etyl-4-floazepan-1-carboxylat (hợp chất **105b-1**) thay cho benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-flo-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60b-2**). MS (*m/z*) 450,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 10,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 4,81 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,17 (q, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 14,9, 8,0Hz, 2H), 1,93 – 1,72 (m, 2H), 1,36 (ddd, J = 29,4, 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,26 – 1,04 (m, 1H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 103: Điều chế N-(2,4-điflobenzyl)-6-etyl-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (106):



[0629] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **60-1**, bằng cách sử dụng benzyl (Z)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etylidenazepan-1-carboxylat (hợp chất **105b-2**) thay cho benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-fluor-4-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **60b-2**). MS (m/z) 432,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 10,6, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,46 – 4,40 (m, 1H), 4,16 (dt, $J = 12,3, 5,8$ Hz, 1H), 3,79 (qd, $J = 15,0, 2,3$ Hz, 2H), 3,04 (dt, $J = 13,0, 6,2$ Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,66 (d, $J = 13,4$ Hz, 4H), 1,50 – 1,29 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 104: Điều chế (5S,7S)-5,12-đihydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (5R,7S)-5,12-đihydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (107-1 và 107-2):



Tổng hợp (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (5R,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**107a-1** và **107a-2**)

[0630] Ở nhiệt độ 0°C, MeMgBr (1,4M trong THF, 0,124ml, 0,37mmol) được bổ sung vào (5R,7S)-5,12-dihydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**, 65mg, 0,124mmol) trong THF khan (3ml), và khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **107a-1** và hợp chất **107a-2**) ở dạng các chất đồng phân không đối quang đã phân tách, các chất đồng phân lập thể được quy tùy ý. MS (m/z) 542,17 $[M+H]^+$.

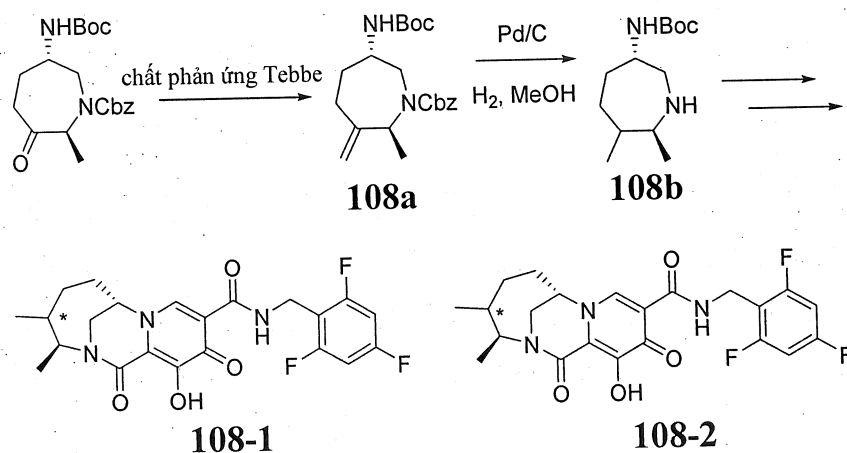
Tổng hợp (5S,7S)-5,12-dihydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (5R,7S)-5,12-dihydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**107-1** và **107-2**)

[0631] TFA (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit hoặc (5R,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **107a-1** hoặc hợp chất **107a-2**, 3mg) trong toluen (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian một giờ, cô lại, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril trong nước (TFA 0,1%), để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **107-1** và hợp chất **107-2**), các chất đồng phân lập thể được quy tùy ý.

[0632] Hợp chất **107-1**: MS (m/z) 452,15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,00 – 6,78 (m, 2H), 4,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,19 (td, $J = 12,3, 6,6$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 13,2, 7,4$ Hz, 1H), 2,26 – 2,06 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

[0633] Hợp chất **107-2**: MS (m/z) 452,15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,46 – 4,12 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (dd, $J = 15,9, 9,2$ Hz, 1H), 1,94 – 1,67 (m, 2H), 1,58 (dd, $J = 15,9, 4,3$ Hz, 1H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 105: Điều chế (3S,4R,7S)-12-hydroxy-3,4-dimethyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (3S,4S,7S)-12-hydroxy-3,4-dimethyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**108-1** và **108-2**):



Tổng hợp benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-3-metylenazepan-1-carboxylat (**108a**):

[0634] Chất phản ứng Tebbe (6,4ml, 0,5M trong toluen) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-3-oxoazepan-1-carboxylat (240mg, 0,638mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và được tôi bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa từ từ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô lại. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký bằng cột silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **108a**).

Tổng hợp tert-butyl ((3S,7S)-6,7-dimetylazepan-3-yl)carbammat (**108b**):

[0635] Hỗn hợp gồm benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-3-metylenazepan-1-carboxylat (hợp chất **108a**, 90mg, 0,24mmol) và Pd/C (23,5mg, 0,22mmol) trong MeOH (5ml) trong điều kiện bóng H₂ được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, dịch lọc được cô lại và cặn được sử dụng tiếp, không cần tinh chế thêm.

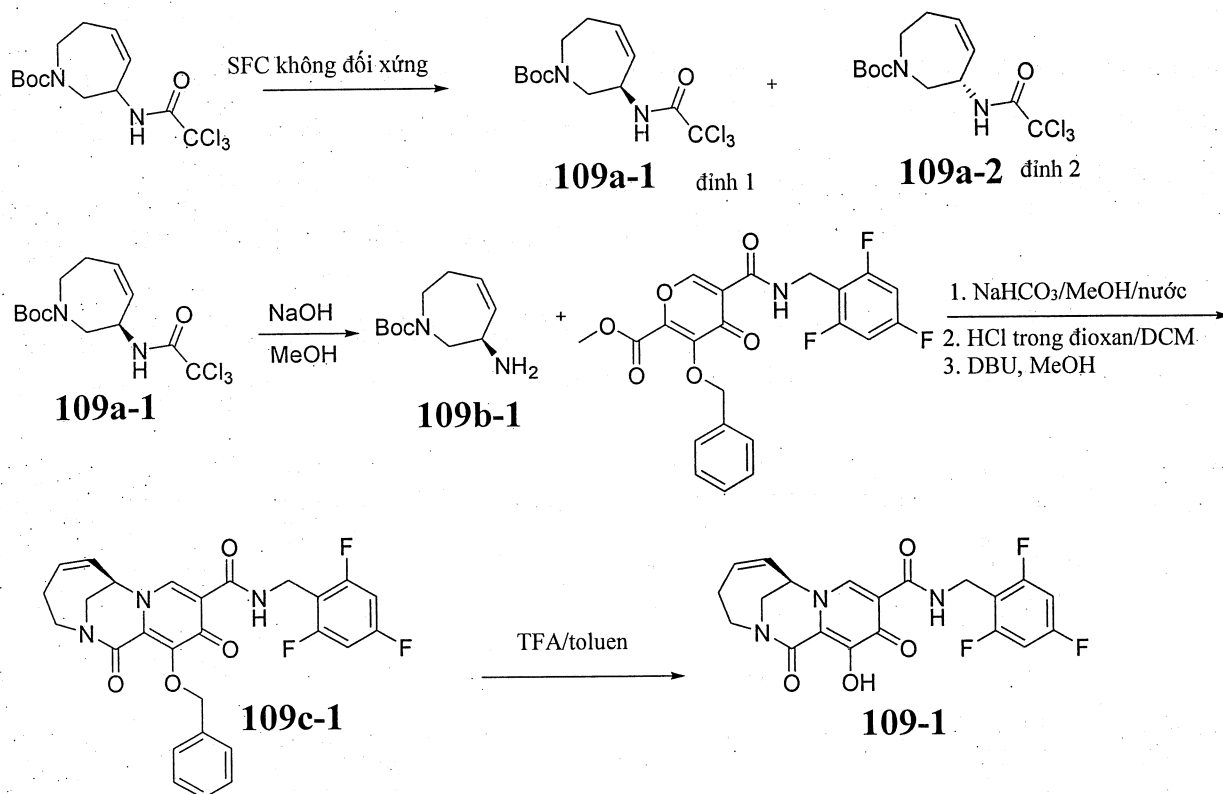
Tổng hợp (3S,4R,7S)- và (3S,4S,7S)-12-hydroxy-3,4-dimethyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**108-1** và **108-2**):

[0636] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự hợp chất **40-1** và hợp chất **40-2**, bằng cách sử dụng tert-butyl ((3S,7S)-6,7-dimetylazepan-3-yl)carbamate (hợp chất **108b**) thay cho tert-butyl ((1S,6R)-2-azabicyclo[4.2.1]nonan-4-yl)carbamate (hợp chất **40e**).

[0637] Hợp chất **108-1**: MS (m/z) 450,24 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,43 (s, 1H), 6,89 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,66 (s, 3H), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,89 – 3,67 (m, 2H), 2,06 (q, $J = 16,0, 15,5\text{Hz}$, 2H), 1,74 (h, $J = 6,7\text{ Hz}$, 1H), 1,50 (d, $J = 15,3\text{ Hz}$, 1H), 1,32 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 3H), 1,29 – 1,20 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 3H).

[0638] Hợp chất **108-2**: MS (m/z) 450,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,42 (s, 1H), 6,88 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,78 (t, $J = 6,9\text{ Hz}$, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,87 (d, $J = 14,2\text{ Hz}$, 1H), 3,60 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,06 (q, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 1H), 1,48 (t, $J = 13,7\text{ Hz}$, 2H), 1,23 (d, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H), 0,95 (d, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H).

Ví dụ 106a: Điều chế (7R)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**109-1**):



Tổng hợp tert-butyl (R)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**109a-1**) và tert-butyl (S)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**109a-2**):

[0639] tert-butyl 3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (điều chế được theo quy trình trong tài liệu *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8251 – 8259) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp SFC không đối xứng bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK IG để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **109a-1** và hợp chất **109a-2**).

[0640] Hợp chất **109a-1**, đỉnh 1: MS (m/z): 301,0, 303,0 $[M+H]^+$, ee: 99,66%. $[\alpha]_{20D} = -110,18$ ($c_{0,50}$, $CHCl_3$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8,44 (br, 0,65H), 6,80 (br, 0,30H) 5,92 - 5,67 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 0,68H), 3,84-3,37 (m, 2,7H), 3,18-3,15 (m, 0,70H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[0641] Hợp chất **109a-2**, đỉnh 2: MS (m/z): 301,0, 302,9 $[M+H]^+$, ee: 97,64%. $[\alpha]_{20D} = +135,94$ ($c_{0,50}$, $CHCl_3$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8,44 (br, 0,65H), 6,80 (br, 0,29H) 5,92 - 5,67 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 0,70H), 3,84-3,37 (m, 2,74H), 3,18-3,15 (m, 0,70H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Tổng hợp tert-butyl (R)-3-amino-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**109b-1**):

[0642] Natri hydroxit (1,5N, 1,9ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-1**, 100mg; 0,28mmol) trong metanol (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (10ml), và chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **109b-1**). MS (m/z) 212,91 $[M+H]^+$.

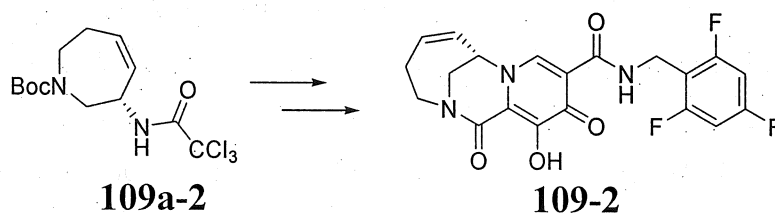
Tổng hợp (7R)-12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**109c-1**):

[0643] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế trong phương pháp tương tự hợp chất **10a** trong Ví dụ 9 bằng cách sử dụng tert-butyl (R)-3-amino-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109b-1**) thay cho tert-butyl 3-amino-4-hydroxyazepan-1-carboxylat. MS (m/z) 510,47 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (7R)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**109-1**):

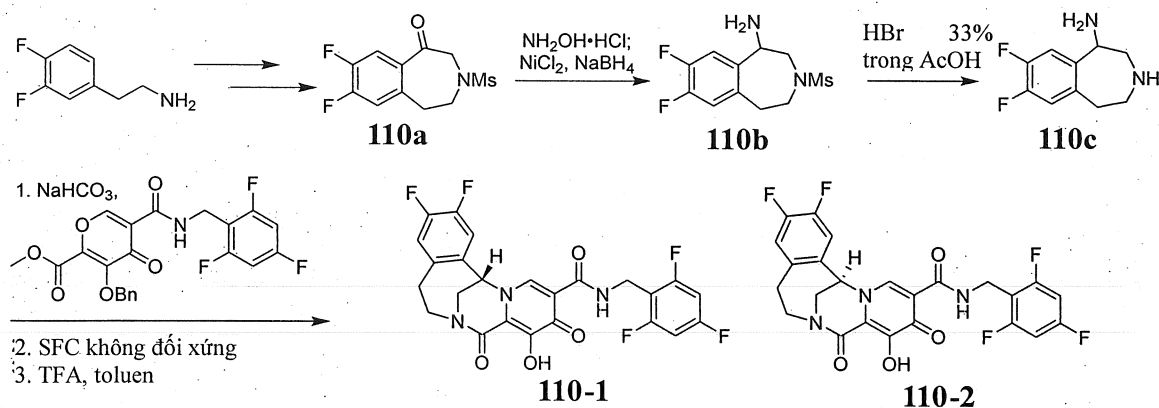
[0644] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **11** trong Ví dụ 10 bằng cách sử dụng (7R)-12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido [1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **109c-1**) thay cho 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro -3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4] diazonin-10-carboxamit (hợp chất **10a**). MS (m/z) 420,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 5,85 – 5,73 (m, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,20 (td, $J = 12,2$; 6,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 14,9$, 2,5Hz, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,29 (dd, $J = 12,9$, 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,29 (ddd, $J = 15,7$, 9,0, 6,4 Hz, 1H).

Ví dụ 106b: Điều chế (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**109-2**):



[0645] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **109-1**, bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-3-(2,2,2-trichloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-2**) thay cho tert-butyl (R)-3-(2,2,2-trichloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-1**). MS (m/z) 420,14 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,85 – 5,74 (m, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,20 (td, $J = 12,1$, 6,5Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 14,9$, 2,5Hz, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,29 (dd, $J = 12,9$, 8,4 Hz, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,29 (ddd, $J = 15,7$, 9,1, 6,6 Hz, 1H).

Ví dụ 107: Điều chế (13S)-10,11-diflo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit và (13R)-10,11-diflo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit (110-1 và 110-2):



Tổng hợp 7,8-điflo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (**110a**):

[0646] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **63d**, bằng cách sử dụng 2-(3,4-điflophenyl)etan-1-amin thay cho 2-phenyletan-1-amin, và metansulfonyl clorua thay cho *p*-toluensulfonyl clorua.

Tổng hợp 7,8-điflo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (**110b**):

[0647] NaOAc (0,225g, 2,75mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,143g, 2,06mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 7,8-điflo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (hợp chất **110a**, 0,189g, 0,687mmol) trong MeOH (7ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu qua đêm. Dung dịch thu được cô và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (dung dịch nước) và EtOAc được bổ sung vào. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô.

[0648] Cặn thô được hòa tan trong MeOH (6ml) và niken (II) clorua (0,174g, 1,34mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ -15°C và NaBH_4 (0,374g, 9,87mmol) được bổ sung từng phần trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tối bằng nước và khuấy. Dung dịch này được cô để loại bỏ hầu hết MeOH và cặn thu được chiết bằng DCM (3x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **110b**), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 276,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 7,8-điflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (**110c**):

[0649] Dung dịch chứa 7,8-điflo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (hợp chất **110b**, 0,157g, 0,568mmol) trong dung dịch HBr 33% trong AcOH (1,99ml, 11,4mmol) được nâng nhiệt độ lên đến 90°C qua đêm trong ống nghiệm đã được bịt kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nắp được loại bỏ và huyền phù được cô. Cặn được kiềm hóa bằng 1M NaOH và chiết bằng DCM (3x). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **110c**), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 198,96 [M+H]⁺.

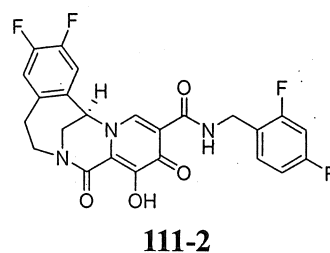
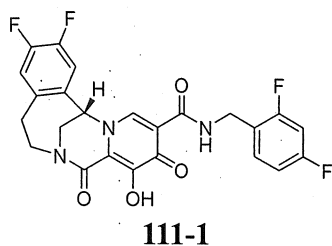
Tổng hợp (13S)- và (13R)-10,11-điflo-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**110-1** và **110-2**):

[0650] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **63-1** và hợp chất **63-2**, bằng cách sử dụng 7,8-điflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (hợp chất **110c**) thay cho 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin dihydrobromua. Bước tách không đối xứng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC điều chế (IB, dung dịch MeOH 35% chứa 0,1% diethylamin) trước khi benzyl khử bảo vệ.

[0651] Hợp chất **110-1**, đỉnh 1: MS (*m/z*) 506,18 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,11 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,60 – 3,56 (m, 1H), 3,40 – 3,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,5Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109,23 (ddd, J = 15,6, 9,4, 6,2 Hz), -112,53 (t, J = 7,2 Hz), -138,95 (ddd, J = 23,7, 11,8, 8,1 Hz), -140,25 (ddd, J = 21,3, 11,9, 8,3 Hz).

[0652] Hợp chất **110-2**, đỉnh 2: MS (*m/z*) 506,17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 15,4, 2,7 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,5Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 12,7, 7,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109,23 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Hz), -112,54 (t, J = 7,5Hz), -138,96 (ddd, J = 23,5, 11,8, 8,1 Hz), -140,26 (ddd, J = 23,8, 12,1, 8,4 Hz).

Ví dụ 108: Điều chế (13S)-N-(2,4-điflobenzyl)-10,11-điflo-4-hydroxy-3,5-đioxo-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13R)-N-(2,4-điflobenzyl)-10,11-điflo-4-hydroxy-3,5-đioxo-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (111-1 và 111-2):

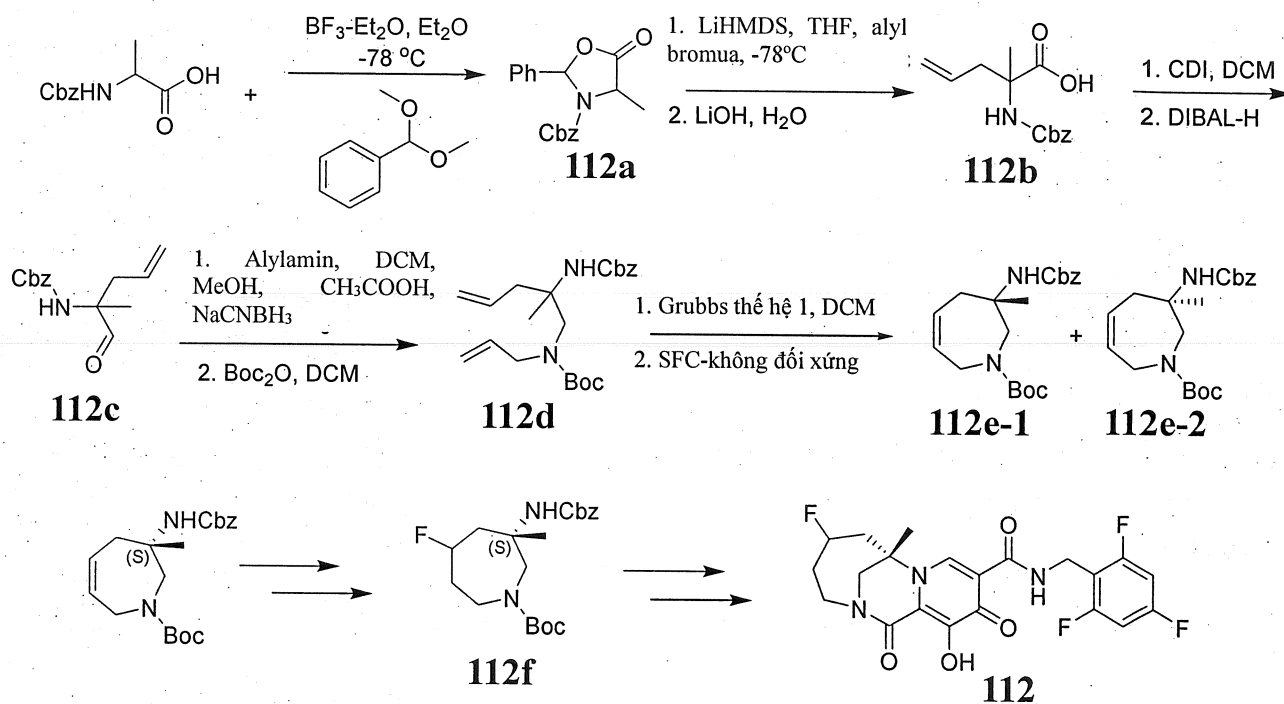


[0653] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **110-1** và hợp chất **110-2**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)-carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat.

[0654] Hợp chất **111-1**, đỉnh 1: MS (m/z) 488,18 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 2H), 4,44 (dd, $J = 15,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 12,5, 5,5$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,56 (dt, $J = 21,1, 10,3$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 15,4, 5,4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112,30 (ddd, $J = 15,8, 8,9, 6,9$ Hz), -114,93 (q, $J = 8,9$ Hz), -138,95 (ddd, $J = 23,7, 11,8, 8,0$ Hz), -140,25 (ddd, $J = 21,4, 11,9, 8,4$ Hz).

[0655] Hợp chất **111-2**, đỉnh 2: MS (m/z) 488,17 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 2H), 4,44 (dd, $J = 15,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 12,5, 5,5$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,41 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 15,4, 5,4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112,30 (p, $J = 7,6$ Hz), -114,93 (q, $J = 8,6$ Hz), -138,95 (ddd, $J = 23,7, 11,9, 8,2$ Hz), -140,25 (ddd, $J = 21,2, 11,7, 8,3$ Hz).

Ví dụ 109: Tổng hợp (7S)-5-flo-12-hydroxy-7-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (112):



Tổng hợp benzyl 4-metyl-5-oxo-2-phenyloxazolidin-3-carboxylat (**112a**):

[0656] ((Benzyloxy)carbonyl)alanin (380g, 1,69mol, 1,0 đương lượng) và (đimetoxyetyl)benzen (386,2g, 2,54mol, 1,5 đương lượng) được hòa tan trong Et_2O (3,8 lit) và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trong khí quyển Ar (khí), và dung dịch chứa $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (2161g, 15,22mol, 9,0 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch nước NaHCO_3 (7,6l) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 2l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng ete dầu mỏ: etyl axetat = 10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **112a**). MS (m/z): 334,20 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Tổng hợp axit 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-metylpent-4-enoic (**112b**):

[0657] Benzyl 4-metyl-5-oxo-2-phenyloxazolidin-3-carboxylat (hợp chất **112a**, 491g, 1,58mol, 1,0 đương lượng) và allyl bromua (248,0g, 2,05mol, 1,3 đương lượng) được hòa tan trong THF/HMPA (theo tỷ lệ 4:1, 4,9l), làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trong khí quyển Ar (khí), và dung dịch chứa LiHMDS (1M, 3154ml, 2,0 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. H_2O (1,2l) và $\text{LiOH H}_2\text{O}$ (132,5g, 3,16mol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước NaHCO_3 (2,5 lit)

được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng MTBE (3 X 500ml). Các phần chiết hữu cơ được gạn, và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2N, chiết bằng MTBE (1l x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **112b**). MS (*m/z*): 264,10 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl (2-metyl-1-oxopent-4-en-2-yl)carbammat (**112c**):

[0658] Axit 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-metylpent-4-enoic (hợp chất **112b**, 213g, 809,0mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (2,1 lit) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong khí quyển Ar (khí), và CDI (144,3g, 889,8mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào thành nhiều phần. Hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ -30°C, và DIBAL-H (3,4l, 3,4mol, 4,2 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ -30°C trong thời gian 2 giờ trước khi được tôi một cách cẩn thận bằng H₂O (64ml), dung dịch nước NaOH 15% (64ml) và H₂O (108ml) nhỏ giọt ở nhiệt độ -30°C. Bể làm nguội được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút. Na₂SO₄ (1300g) được bổ sung vào và khuấy trong 10 phút, lọc, và dịch lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng ete dầu mỏ: etyl axetat = 30:1 đến 5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **112c**). MS (*m/z*): 248,10 [M+H]⁺.

Tổng hợp tert-butyl allyl(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-metylpent-4-en-1-yl)carbammat (**112d**):

[0659] Alylamin (136g, 2,37mol, 17 đương lượng) và MgSO₄ (67,5g, 561mmol, 4,0 đương lượng) trong khí quyển Ar (khí) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (2-metyl-1-oxopent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **112c**, 34,7g, 140mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (700ml). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn thu được hòa tan trong MeOH (1,4l) và AcOH (31,4g, 168,3mmol, 1,2 đương lượng) và NaBH₃CN (12,37g, 196,3mmol, 1,4 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó dung dịch nước NaHCO₃ (1,4l) được bổ sung vào và chiết bằng EtOAc (3 x 600ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô

trên Na_2SO_4 , và cô trong chân không để tạo ra benzyl (1-(allylamino)-2-methylpent-4-en-2-yl)-carbamate, mà được sử dụng một cách trực tiếp vào bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 289,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0660] Cặn (43g, 149,3mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (900ml) và Boc_2O (85,3g, 224mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C , tiếp theo là Et_3N (22,6g, 224mmol, 1,5 đương lượng) và DMAP (1,82g, 14,9mmol, 0,1 đương lượng). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối (700ml $\times$ 2). Lỏng hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , cô, và tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng heptan:ethyl axetat = 50:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **112d**). MS (m/z): 411,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp tert-butyl (S)- và (R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**112e-1** và **112e-2**):

[0661] Bis(triisopropylphosphin) benzyliđin ruteni (IV) điclorua (5,33g, 6,5mmol, 0,09 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl allyl(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-methylpent-4-en-1-yl)carbamate (hợp chất **112d**, 28g, 72,2mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (850ml). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 40°C , và khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng DCM và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (được rửa giải bằng heptan:ethyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh. MS (m/z): 361,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0662] Hai chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp SFC không đối xứng bằng cách sử dụng cột IG-3 và rửa giải bằng 0,1% DEA trong IPA/ CO_2 = 20:80 để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **112e-1** (hợp chất rửa giải ra đầu tiên) và hợp chất **112e-2** (hợp chất rửa giải ra thứ hai)). MS (m/z): 361,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ee: 96,66%.

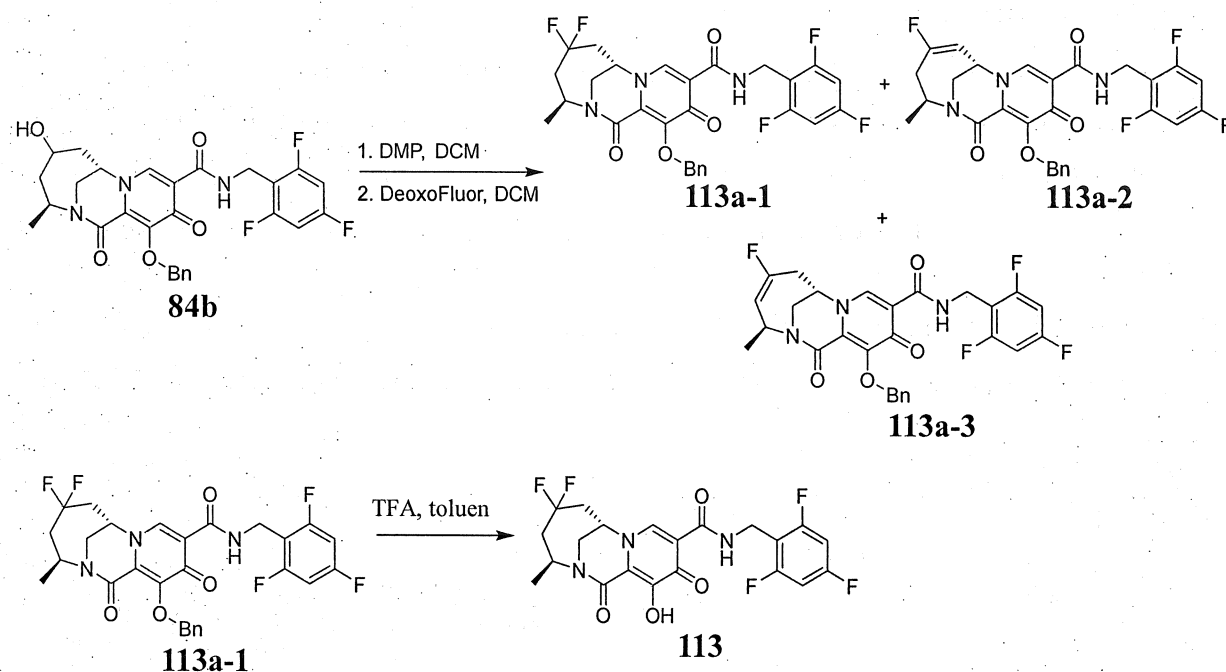
Tổng hợp tert-butyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-fluoro-3-methylazepan-1-carboxylat (**112f**):

[0663] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **53d-1** và hợp chất **53d-2**, bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **112e-1**) (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất, hóa học lập thể được tùy quy) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat. MS (m/z): 380,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (hợp chất **42e-1**).

Tổng hợp (7S)-5-flo-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**112**):

[0664] Sản phẩm nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **27**, bằng cách sử dụng tert-butyl (3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-flo-3-metylazepan-1-carboxylat (hợp chất **112f**) thay cho tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z): 454,30 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 9,1, 8,0$ Hz, 2H), 4,97 – 4,74 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,39 (dt, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,48-2,06 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

Ví dụ 110: Điều chế (3S,7S)-5,5-diflo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**113**):



Tổng hợp (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5,5-diflo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit, (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**113a-1**, **113a-2**, và **113a-3**):

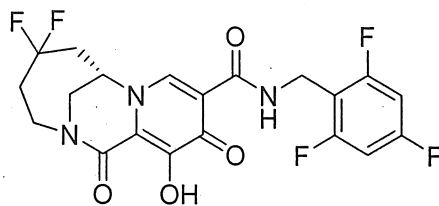
[0665] DMP (86,4mg, 0,204mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **84b**, 92mg, 0,170mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp này được cô đến khô, pha loãng bằng EtOAc (10ml), và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml) và Na₂S₂O₃ (1N, 10ml). Quy trình rửa hai lần này được lặp lại ba lần, và tiếp đó pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*): 540,12 [M+H]⁺.

[0666] Sản phẩm (90mg, 0,167mmol) được hòa tan trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. DeoxoFluor (442mg, 2mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (10ml), và xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ được tách, cô, và cặn được tinh chế theo silicagel được rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc /heptan để tạo ra các sản phẩm nêu ở đề mục (hợp chất **113a-1**, hợp chất **113a-2**, và hợp chất **113a-3**), hóa học đồng phân vị trí của olefin được quy tùy ý. **113a-1**: MS (*m/z*): 562,20 [M+H]⁺; hợp chất **113a-2**: MS (*m/z*): 542,14 [M+H]⁺; hợp chất **113a-3**: MS (*m/z*): 542,14 [M+H]⁺.

Tổng hợp (3S,7S)-5,5-điflo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**113**):

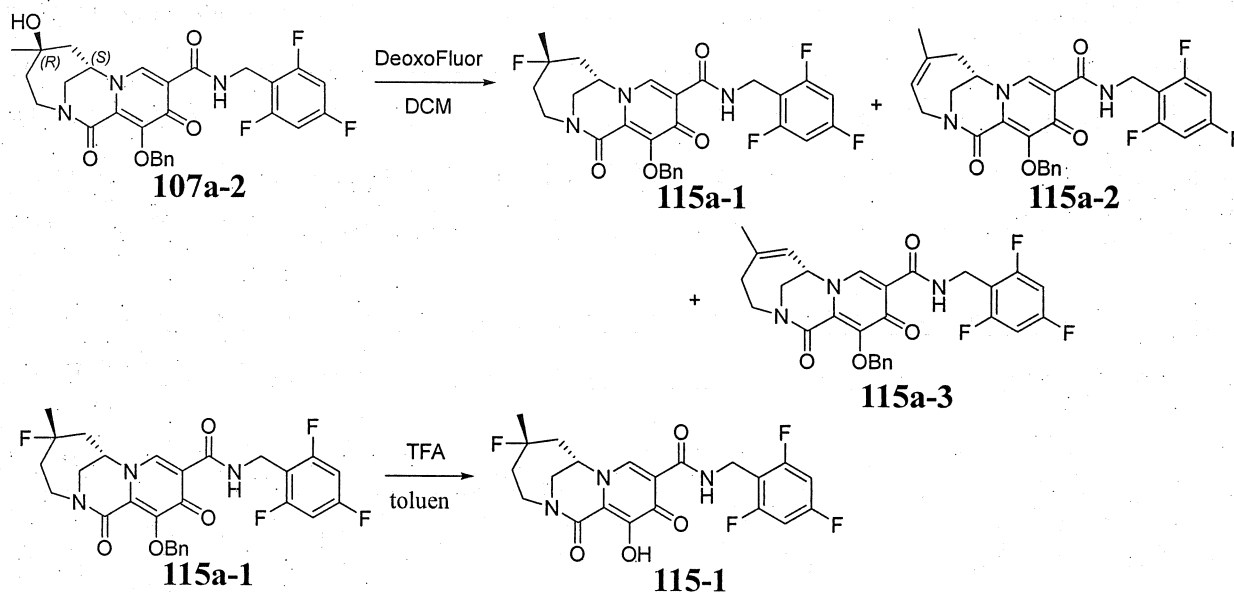
[0667] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **28**, bằng cách sử dụng (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5,5-điflo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **113a-1**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**). MS (*m/z*): 472,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 - 10,58 (br, 1H), (10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 5,0Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 24,1, 8,0Hz, 3H), 3,99 (dd, J = 15,0, 1,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 15,0, 2,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,35 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 111: Điều chế (7S)-5,5-điflo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**114**):



[0668] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **113**, bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**) thay cho (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **113a-1**). MS (m/z): 458,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,78 – 4,49 (m, 3H), 4,31 (dt, $J = 14,7, 7,9$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 13,6, 6,5$ Hz, 1H), 2,70 đến 2,00 (m, 4H).

Ví dụ 112a: Điều chế (5S,7S)-5-flo-12-hydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**115-1**):



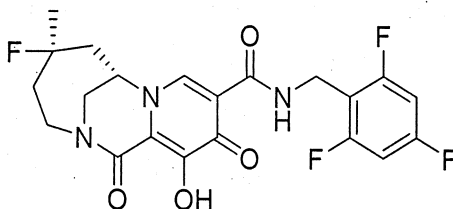
Tổng hợp (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, (7S)-12-(benzyloxy)-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7S)-12-(benzyloxy)-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**115a-1**, **115a-2**, và **115a-3**):

[0669] Deoxo-Fluor (0,022ml, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **107a-2**, 32mg, 0,006mmol) trong DCM (1ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lóp hữu cơ được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **115a-1**, hợp chất **115a-2**, và hợp chất **115a-3**). 115a-1: MS (*m/z*) 544,18 [M+H]⁺; 115a-2: MS (*m/z*) 524,15 [M+H]⁺; 115a-3: MS (*m/z*) 524,15 [M+H]⁺.

Tổng hợp (5S,7S)-5-flo-12-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**115-1**):

[0670] TFA (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **115a-1**, 3mg) trong toluen (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong thời gian một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **115-1**). MS (*m/z*) 454,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,5Hz, 2H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,17 (ddd, J = 13,9, 11,5, 4,4 Hz, 1H), 2,97 – 2,78 (m, 1H), 2,23 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,83 (ddd, J = 37,1, 16,5, 4,0Hz, 1H), 1,40 (d, J = 22,5Hz, 3H).

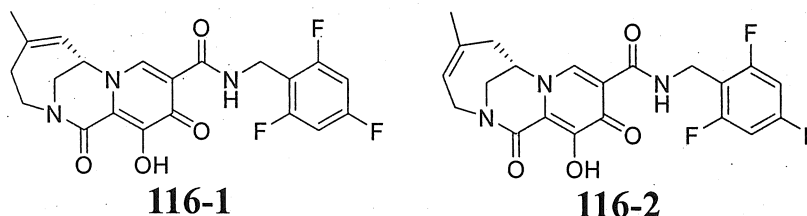
Ví dụ 112b: Điều chế (5R,7S)-5-flo-12-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**115-2**):



[0671] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **115-1**, bằng cách sử dụng (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp

chất **107a-1**) thay cho (5R,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **107a-2**). MS (m/z) 454,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,93 – 4,73 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,53 – 4,12 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,41 (dd, $J = 22,4, 6,7$ Hz, 3H).

Ví dụ 113: Điều chế (7S)-12-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7S)-12-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**116-1** và **116-2**):

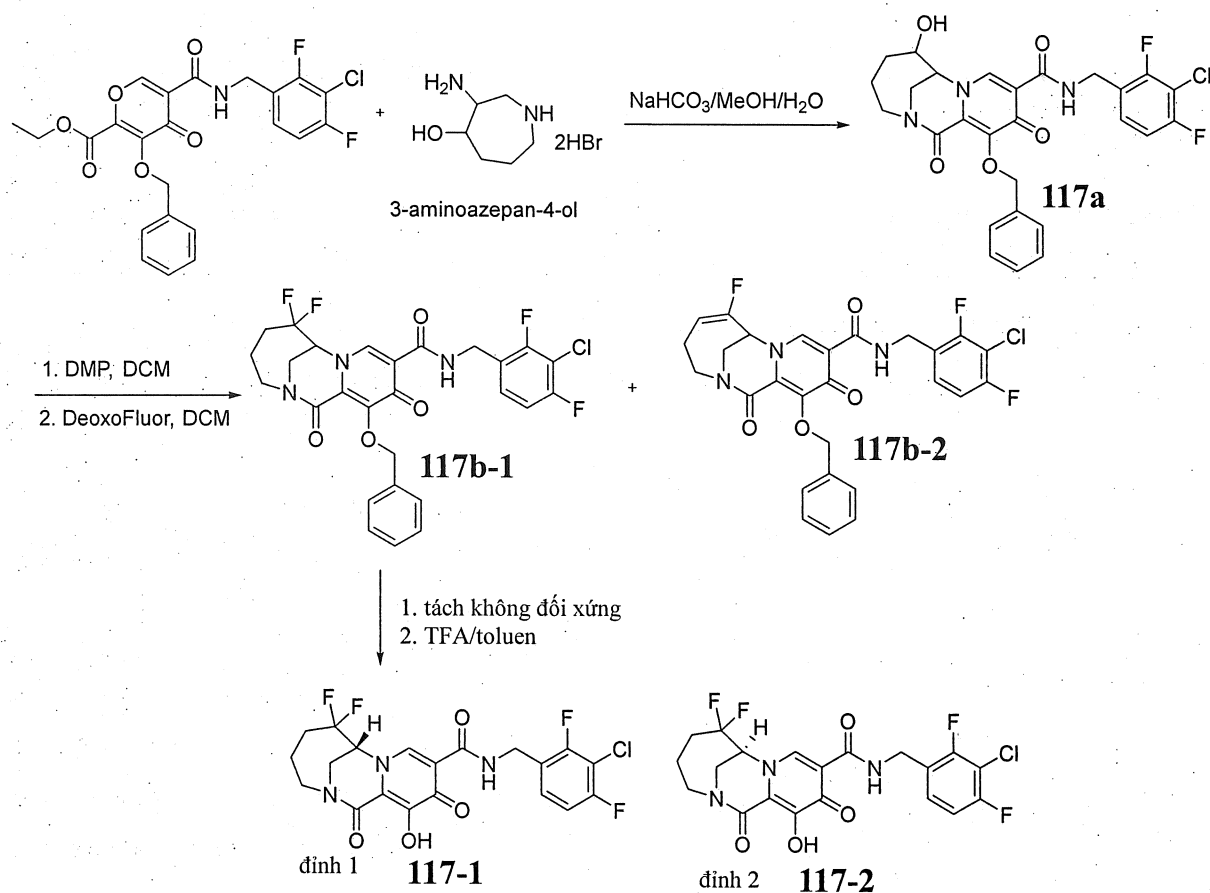


[0672] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **115-1**, bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit hoặc (7S)-12-(benzyloxy)-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **115a-2** hoặc hợp chất **115a-3**) thay cho (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **115a-1**).

[0673] Hợp chất **116-1**: MS (m/z) 434,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,38 (s, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,97 – 4,66 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,89 – 3,53 (m, 3H), 2,79 (dd, $J = 17,3, 8,8$ Hz, 3H), 1,77 (s, 3H).

[0674] Hợp chất **116-2**: MS (m/z) 434,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,03 – 6,76 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,30 (td, $J = 12,7, 6,2$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 15,1, 2,3$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 13,1, 8,1$ Hz, 1H), 3,00 (q, $J = 12,3, 11,1$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 15,8, 6,0$ Hz, 1H), 1,81 (s, 3H).

Ví dụ 114: Điều chế (7R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (117-1 và 117-2):



Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (117a):

[0675] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 28a bằng cách sử dụng 3-aminoazepan-4-ol; dihydrobromua thay cho 1,4-oxazepan-6-amin và etyl 3-benzyloxy-5-[(3-clo-2,4-điflo-phenyl)methylcarbamoyl]-4-oxo-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z): 544,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và 12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6-flo-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (117b-1 và 117b-2):

[0676] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **113a-1**, hợp chất **113a-2**, và hợp chất **113a-3** bằng cách sử dụng 12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]-điazonin-10-carboxamit (hợp chất **117a**) thay cho (5R,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]-điazonin-10-carboxamit (hợp chất **107a-2**). Hợp chất **117b-1**: MS (m/z) 564,29 $[M+H]^+$; hợp chất **117b-2**: MS (m/z) 544,31 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (7R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**117-1** và **117-2**):

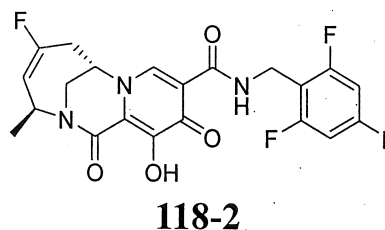
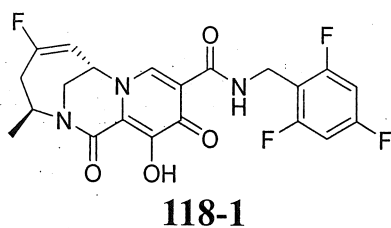
[0677] 12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6,6-điflo-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **71c**, 145mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IB bằng cách sử dụng đồng dung môi MeOH. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong 3ml toluen và 3ml TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi cô, tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **117-1** và hợp chất **117-2**), hóa học lập thể được quy một cách tùy ý.

[0678] Hợp chất **117-1** (đỉnh 1): MS (m/z) 474,18 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 16,4, 4,1$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,95 (dd, $J = 18,6, 12,1$ Hz, 2H), 1,69 – 1,54 (m, 1H).

[0679] Hợp chất **117-2** (đỉnh 2): MS (m/z) 474,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (td, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,04 (dd, $J = 15,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 15,5, 2,0$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 1H), 2,23 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 20,5$ Hz, 2H), 1,61 (dt, $J = 28,6, 14,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 115: Điều chế (3S,7S)-5-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (3S,7S)-5-flo-

12-hydroxy-3-methyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (118-1 và 118-2):

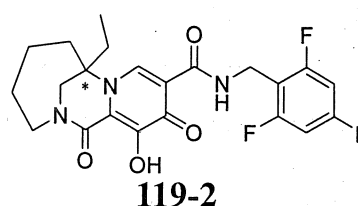
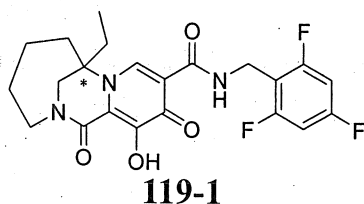


[0680] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **113**, bằng cách sử dụng (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit hoặc (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **113a-2** hoặc hợp chất **113a-3**) thay cho (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5,5-diflo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **113a-1**).

[0681] Hợp chất **118-1**: MS (m/z): 452,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 5,33 (dt, $J = 24,1, 2,5\text{Hz}$, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,86 (d, $J = 9,6\text{ Hz}$, 1H), 4,61 (d, $J = 5,2\text{ Hz}$, 2H), 3,90 (d, $J = 14,3\text{ Hz}$, 1H), 3,70 (d, $J = 14,4\text{ Hz}$, 1H), 3,12 (td, $J = 18,8, 9,1\text{ Hz}$, 1H), 2,79 (d, $J = 18,7\text{ Hz}$, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9\text{ Hz}$, 3H).

[0682] Hợp chất **118-2**: MS (m/z): 452,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 5,41 (d, $J = 21,1\text{ Hz}$, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,80 (dt, $J = 12,2, 6,5\text{Hz}$, 1H), 4,61 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 2H), 3,92 (d, $J = 15,1\text{ Hz}$, 1H), 3,74 (d, $J = 15,1\text{ Hz}$, 1H), 2,93 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 1,28 (dd, $J = 6,6, 1,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 116: Điều chế (7S)-7-etyl-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7R)-7-etyl-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (119-1 và 119-2):

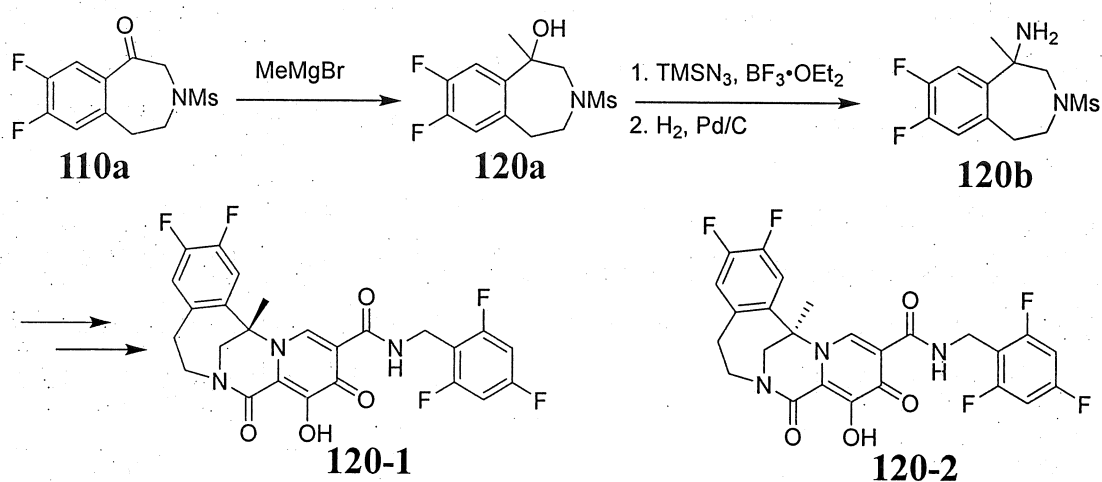


[0683] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất **59-1** và hợp chất **59-2**, bằng cách sử dụng EtMgBr thay cho MeMgBr.

[0684] Hợp chất **119-1**: MS (m/z) 432,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,50 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 0,98 (m, 3H).

[0685] Hợp chất **119-2**: MS (m/z) 432,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,50 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,98 (m, 3H).

Ví dụ 117: Điều chế (13S)-10,11-điflo-4-hydroxy-13-metyl-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit và (13R)-10,11-điflo-4-hydroxy-13-metyl-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit (**120-1** và **120-2**):



Tổng hợp 7,8-điflo-1-metyl-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (**120a**):

[0686] Dung dịch 3M chứa MeMgBr trong THF (0,25ml, 0,741mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7,8-điflo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (hợp chất **110a**, 0,102g, 0,371mmol) trong Et₂O (1ml) và THF (2ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, tiếp đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **120a**). MS (m/z) 291,96 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7,8-điflo-1-metyl-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (**120b**):

[0687] Bo triflorua dietyl eterat (0,24ml, 1,91mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7,8-điflo-1-metyl-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (hợp chất **120a**, 0,11g, 0,38mmol) và azidotrimetylsilan (0,13ml, 0,953mmol) trong CHCl_3 (5ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra 1-azido-7,8-điflo-1-metyl-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin. MS (m/z) 315,88 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0688] 10% Pd/C (0,056g, 0,053mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-azido-7,8-điflo-1-metyl-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (0,084g, 0,266mmol) trong EtOH (5ml). Bóng hydro được đưa vào và khí hydro được sục vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Cửa ra hình kim được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong khí quyển hydro. Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **120b**), mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 290,91 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

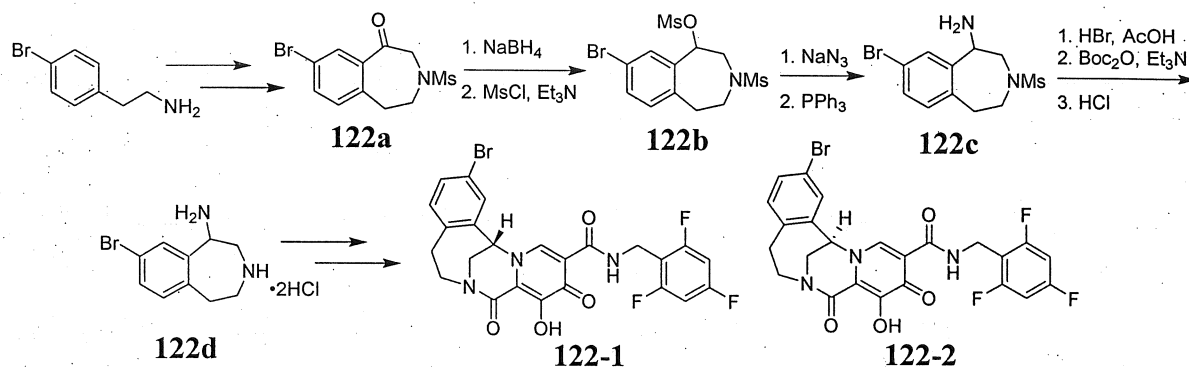
Tổng hợp (13S)- và (13R)-10,11-điflo-4-hydroxy-13-metyl-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit (**120-1** và **120-2**):

[0689] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **110-1** và hợp chất **110-2** bằng cách sử dụng 7,8-điflo-1-metyl-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (hợp chất **120b**) thay cho 7,8-điflo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (hợp chất **110b**). Bước tách không đối xứng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC điều chế (IB, 35% MeOH), trước khi khử bảo vệ.

[0690] Hợp chất **120-1**, đỉnh 1: MS (m/z) 520,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 11,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,28 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,21 (td, $J = 12,6, 5,4$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,61 (td, $J = 14,4, 13,2, 7,0$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 12,6, 7,0$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 15,3, 5,3$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,35 (ddd, $J = 15,5, 9,4, 6,2$ Hz), -112,52 (t, $J = 7,3$ Hz), -139,13 (ddd, $J = 23,7, 11,7, 8,0$ Hz), -139,67 (ddd, $J = 21,6, 12,1, 8,2$ Hz).

[0693] Hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **121**) được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **113**, bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **121a**) thay cho (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5,5-điflo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **113a-1**). MS (*m/z*): 438,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5Hz, 2H), 5,44 (d, J = 24,6 Hz, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,36-4,24(m, 1H), 3,97 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,35 – 3,13 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H).

Ví dụ 119: Điều chế (13S)-11-bromo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13R)-11-bromo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (122-1 và 122-2):



Tổng hợp 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (122a):

[0694] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự hợp chất 110a, bằng cách sử dụng 2-(4-bromophenyl)etan-1-amin thay cho 2-(3,4-điflophenyl)etan-1-amin. MS (m/z) 318,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl metansulfonat (122b):

[0695] NaBH_4 (3,3g, 88,0mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on (hợp chất 122a, 14,0g, 44,0mmol) trong MeOH (50ml) và đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước (200ml) và chiết bằng EtOAc (200ml x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol. MS (m/z) 302,0 $[M+H-H_2O]^+$.

[0696] Et_3N (12,3g, 122mmol) và metansulfonyl clorua (9,3g, 81,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (13,0g, 40,6mmol) trong DCM (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (100ml x 5), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 122b), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 302,0 $[M+H-\text{MsOH}]^+$.

Tổng hợp 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (**122c**):

[0697] NaN_3 (5,3g, 81,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl metan-sulfonat (hợp chất **122b**, 17,0g, 42,7mmol) trong DMF (50ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (200ml), rửa bằng nước muối (200ml x 3), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra 1-azido-8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 317,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$.

[0698] PPh_3 (21,3g, 81,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 1-azido-8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (17,0g, 49,2mmol) trong THF (50ml)/ H_2O (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô đến khô, và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (100% EtOAc, tiếp đó là DCM/MeOH theo tỷ lệ 10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **122c**). MS (m/z) 319,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin dihydroclorua (**122d**):

[0699] Hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (hợp chất **122c**, 8,0g, 25,1mmol) trong 33% trọng lượng HBr/AcOH (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp này được cô đến khô, và cần được kiềm hóa bằng 7 M NH_3/MeOH đến độ pH=>7. Hỗn hợp này được lọc và rửa bằng MeOH (200ml). Dịch lọc được cô và hòa tan trong DCM (100ml). Et_3N (23,7g, 235mmol) và Boc_2O (30,6g, 141mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch HCl 1N (100ml) và nước muối (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và được cô. Cần được tinh chế bằng cột silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc theo tỷ lệ 10:1) để tạo ra tert-butyl 8-bromo-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat. MS (m/z) 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0700] Hỗn hợp gồm tert-butyl 8-bromo-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat (12,0g, 27,2mmol), dung dịch HCl 4M trong MeOH (50ml, 200mmol) và MeOH (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ dung môi và EtOAc (200ml) được bổ sung vào. Chất rắn được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 241,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

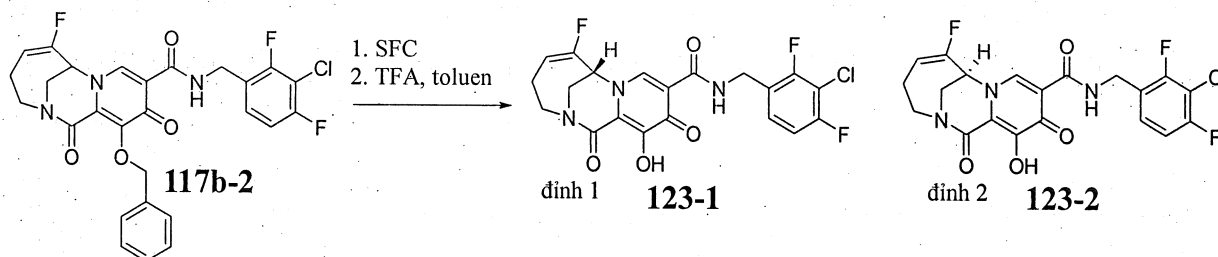
Tổng hợp (13S)- và (13R)-11-bromo-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**122-1** và **122-2**):

[0701] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **63-1** và hợp chất **63-2**, bằng cách sử dụng 8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin; đihydroclorua (hợp chất **122d**) thay cho 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin đihydrobromua (hợp chất **63f**). Bước tách không đối xứng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC (IB, 45% MeOH chứa 0,1% dietylamín), trước khi khử bảo vệ.

[0702] Hợp chất **122-1**, đỉnh 1: MS (m/z) 548,09 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, $J = 14,5, 5,7$ Hz, 2H), 4,43 (dd, $J = 15,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 12,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,58 – 3,56 (m, 1H), 3,41 (dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 15,4, 5,4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,23 (ddd, $J = 15,1, 9,4, 6,2$ Hz), -112,53 (t, $J = 7,4$ Hz).

[0703] Hợp chất **122-2**, đỉnh 2: MS (m/z) 548,09 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,31 – 7,12 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, $J = 14,5, 5,7$ Hz, 2H), 4,43 (dd, $J = 15,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 12,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,59 – 3,57 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,86 (dd, $J = 15,3, 5,4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,23 (tt, $J = 9,4, 6,4$ Hz), -112,53 (t, $J = 7,5$ Hz).

Ví dụ 120: Điều chế (7R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**123-1** và **123-2**):



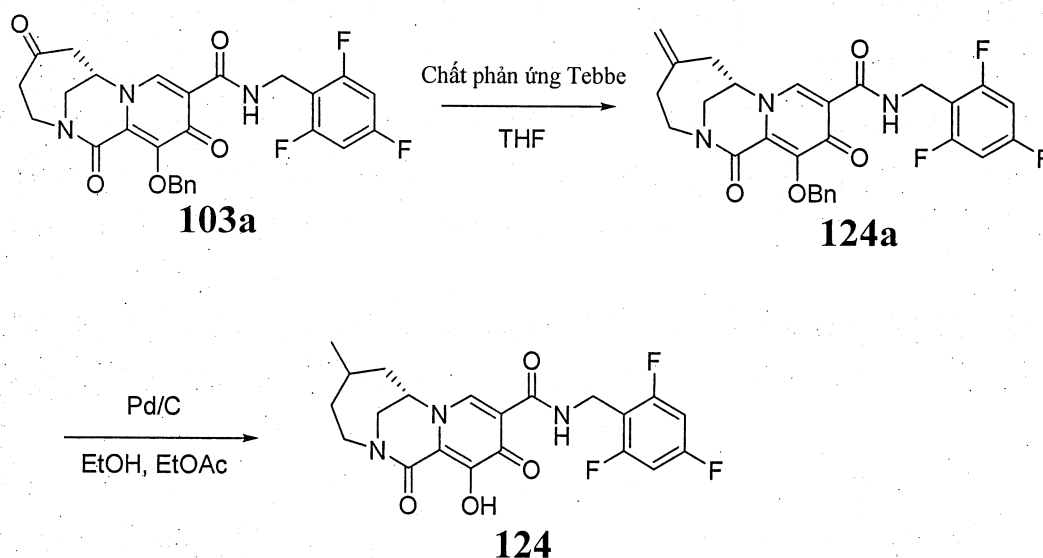
[0704] 12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-6-flo-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **117b-2**, 35mg) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IB bằng

cách sử dụng metanol làm đồng dung môi. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan riêng rẽ trong 1ml toluen và 1ml TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi cô, tinh chế từng hợp chất theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha rửa giải bằng ACN/nước (TFA 0,1%) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

[0705] Hợp chất **123-1**, từ đỉnh 1: MS (m/z) 454,11 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,69 – 5,55 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,22 (td, $J = 12,2, 6,7$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 15,0, 8,4$ Hz, 1H), 3,38 – 3,21 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,23 (ddd, $J = 16,3, 10,0, 6,7$ Hz, 1H).

[0706] Hợp chất **123-2**, từ đỉnh 2: MS (m/z) 454,11 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,69 – 5,55 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,22 (td, $J = 12,2, 6,7$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 15,0, 8,4$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 13,1, 8,2$ Hz, 1H), 2,94 – 2,76 (m, 0H), 2,23 (ddd, $J = 16,2, 9,8, 6,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 121: Điều chế (7S)-12-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (124):



Tổng hợp (7S)-12-(benzyloxy)-5-metylen-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**124a**):

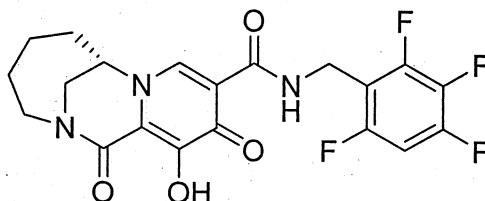
[0707] Chất phản ứng Tebbe (0,5M trong toluen, 1,9ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (7S)-12-(benzyloxy)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-

metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**, 166mg, 0,316mmol) trong THF (4ml), ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **124a**). MS (*m/z*) 524,21 [M+H]⁺.

Tổng hợp (7S)-12-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**124**):

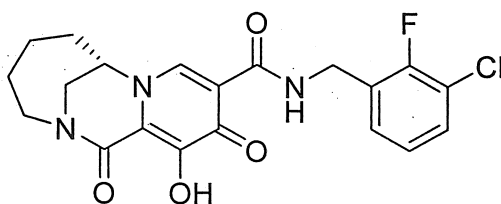
[0708] 10% Pd/C (10mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (7S)-12-(benzyloxy)-5-metylen-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (22mg) trong EtOH (5ml) và EtOAc (5ml). khí quyển H₂ được gắn vào phản ứng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, trước khi được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **124**). MS (*m/z*) 436,24 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,5Hz, 2H), 4,73 – 4,47 (m, 2H), 4,35 (dd, *J* = 13,8, 6,0Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,11 – 2,91 (m, 1H), 2,45 (dd, *J* = 15,6, 9,1 Hz, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 14,6 Hz, 1H), 0,94 (dd, *J* = 11,3, 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 122: (7S)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**125**):



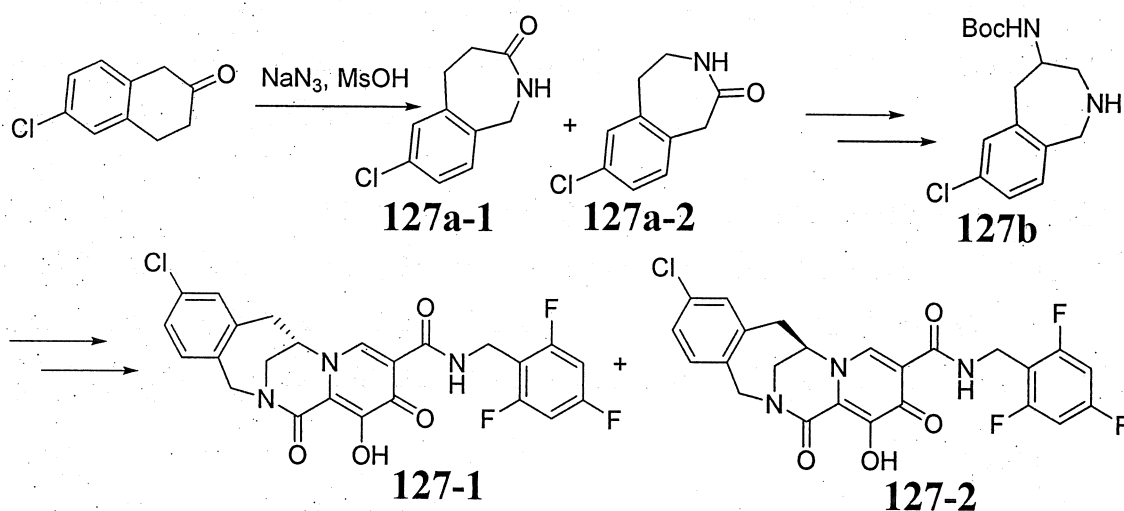
[0709] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (2,3,4,6-tetraflorophenyl)metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (*m/z*) 440,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,76 – 7,42 (m, 1H), 4,75 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (dt, *J* = 13,1, 7,8 Hz, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 14,7, 1,9 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 13,2, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,16 – 1,47 (m, 5H), 1,14 (q, *J* = 11,9 Hz, 1H).

Ví dụ 123: (7S)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (126):



[0710] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (3-clo-2-flophenyl)metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 418,85 [M]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 – 10,36 (m, 1H), 8,72 – 8,39 (m, 1H), 7,66 – 7,06 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,14 (dt, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 14,5Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 14,6, 1,9 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J = 12,0, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,08 – 1,59 (m, 5H), 1,19 – 1,00 (m, 1H).

Ví dụ 124: Tổng hợp (6S)-9-clo-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit và (6R)-9-clo-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (127-1 và 127-2):



Tổng hợp 7-clo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-on và 7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[d]azepin-2-on (**127a-1** và **127a-2**):

[0711] Natri azit (828mg, 12,7mmol) được bổ sung thành ba phần trong thời gian 15 phút trong bể nước đá-muối vào dung dịch chứa 6-clo-3,4-đihydronaphtalen-2(1H)-on (2g, 11,1mmol) trong MsOH (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời

gian 15 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa ở nhiệt độ 0°C cho đến khi hỗn hợp này có tính kiềm nhẹ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, cô lại, và tinh chế theo phương pháp sắc ký bằng cột silicagel, rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc/hexan và sau đó 0% đến 20% DCM/MeOH. Các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **127a-1** và hợp chất **127a-2**) được tách sau nhiều lần sắc ký.

[0712] Hợp chất **127a-1**: ^1H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 7,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

[0713] Hợp chất **127a-2**: ^1H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 2H).

Tổng hợp tert-butyl (7-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (**127b**):

[0714] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **43d**, bằng cách sử dụng 7-clo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-on (hợp chất **127a-1**) thay cho 6-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b]azepin-2-on, và platin (IV) oxit thay cho Pd/C.

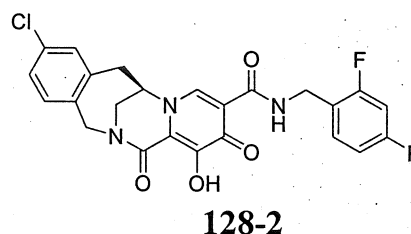
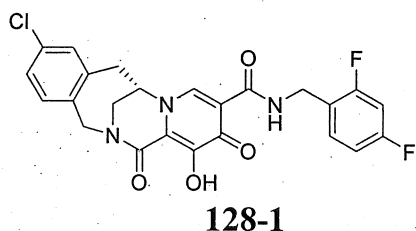
Tổng hợp (6S)- và (6R)-9-clo-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (**127-1** và **127-2**):

[0715] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **40-1** và hợp chất **40-2**, bằng cách sử dụng tert-butyl (7-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (hợp chất **127b**) thay cho tert-butyl ((1S,6R)-2-azabixyclo[4.2.1]nonan-4-yl)-carbammat (hợp chất **40e**).

[0716] Hợp chất **127-1**, từ đỉnh 1: MS (m/z) 504,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 – 7,14 (m, 5H), 5,49 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,99 (td, $J = 7,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 14,9, 2,8$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 1H).

[0717] Hợp chất **127-2**, từ đỉnh 2: MS (m/z) 504,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 3H), 5,49 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,03 – 4,94 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 14,8, 2,8$ Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H).

Ví dụ 125: Điều chế (6S)-9-clo-N-(2,4-điflobenzyl)-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit và (6R)-9-clo-N-(2,4-điflobenzyl)-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (128-1 và 128-2):

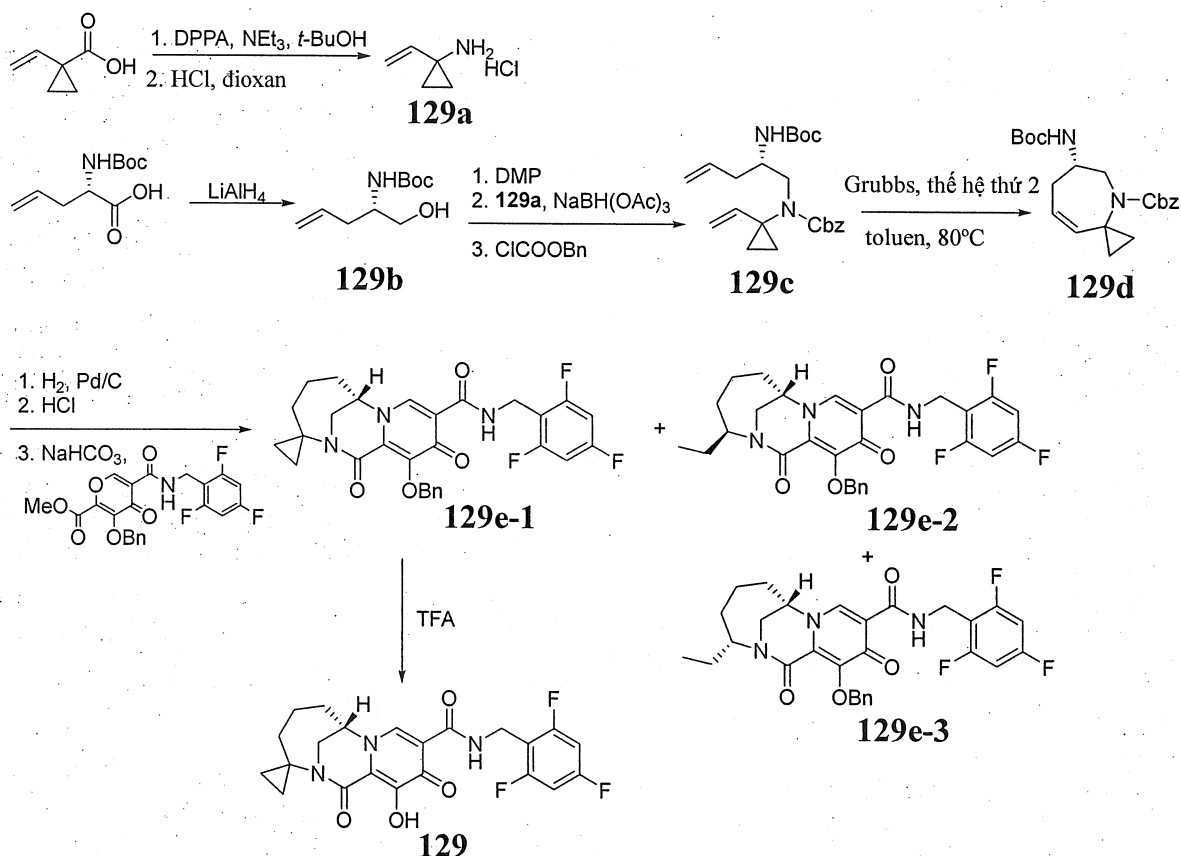


[0718] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **127-1** và hợp chất **127-2**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat.

[0719] Hợp chất **128-1**, từ đỉnh 1: MS (m/z) 486,13 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,48 – 7,19 (m, 5H), 7,08 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 14,8, 2,7$ Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,90 (dd, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 1H).

[0720] Hợp chất **128-2**, từ đỉnh 2: MS (m/z) 486,27 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 – 7,20 (m, 5H), 7,08 (td, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 14,7, 2,6$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,90 (dd, $J = 14,9, 7,6$ Hz, 1H).

Ví dụ 126: Điều chế (7'S)-12'-hydroxy-1',11'-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1',4',5',6',7',11'-hexahydrospiro[xyclopropan-1,3'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin]-10'-carboxamit (129):



Tổng hợp 1-vinylxyclopropan-1-amin hydroclorua (**129a**):

[0721] Dung dịch chứa axit 1-vinylxyclopropanecarboxylic (974,0mg, 8,687mmol) và triethylamin (1,25ml, 8,968mmol) trong *tert*-butanol (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi diphenyl phosphoryl azit (2,1ml, 9,744mmol) được bổ sung vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong bể ở nhiệt độ 87°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được hòa tan trong etyl axetat (50ml), trước khi dung dịch này được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50ml) và nước (50ml). Các phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (30ml), và các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 30% etyl axetat trong hexan để thu được *tert*-butyl (1-vinylxyclopropyl)carbamate. ^1H NMR (400MHz, cloform-*d*) δ 5,43 (dd, $J = 17,0, 10,4$ Hz, 1H), 5,16 – 4,85 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,08 (s, 2H), 0,91 (s, 2H).

[0722] Dung dịch chứa *tert*-butyl N-(1-vinylxyclopropyl)carbamate (1,2g, 6,573mmol) và HCl 4M trong đioxan (16,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và sau đó được cô hoàn toàn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **129a**), mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamat (**129b**):

[0723] Dung dịch chứa axit (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoic (6,0g, 26,2mmol) trong tetrahydrofuran (90ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, khi lithi nhôm hydrua 1M (34,1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl ete (150ml) và khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C, khi nước (1,3ml), 15% natri hydroxit (1,3ml), và nước (3,9ml) được bổ sung nhỏ giọt liên tục vào. Sau thời gian 30 phút, natri sulfate khan được bổ sung vào hỗn hợp này và lọc qua celite sau thời gian 2 phút. Dịch lọc được cô, và cần thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 100% ethyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **129b**). MS (*m/z*) 201,83 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl (*S*)-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)(1-vinylxyclopropyl)-carbamate (**129c**):

[0724] Dung dịch chứa *tert*-butyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (hợp chất **129b**, 1,5g, 6,195mmol) trong diclometan (80ml) được khuấy trong bể ở nhiệt độ 0°C khi periodinan Dess-Martin (3,9g, 9,094mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Thêm periodinan Dess-Martin (750mg, 1,768mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100ml) được bổ sung vào. Sau khi tách hai phân đoạn, phân đoạn trong nước được chiết bằng diclometan (100ml). Các phân đoạn hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat 10% (100ml), và nước muối (70ml), được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% ethyl axetat trong hexan, để thu được *tert*-butyl (*S*)-(1-oxopent-4-en-2-yl)carbamate.

[0725] Huyền phù chứa *tert*-butyl (*S*)-(1-oxopent-4-en-2-yl)carbamate (1,2g, 6,254mmol) và 1-vinylxyclopropanamin; hydroclorua (hợp chất **129a**, 6,574mmol) trong tetrahydrofuran (38ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, khi triethylamin (1,75ml, 12,56mmol) và natri triaxetoxybohđrua (2,0g, 9,424mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết tetrahydrofuran, và pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100ml), và chiết bằng ethyl axetat (100ml x 3). Các phân chiết được rửa bằng nước muối, và các phân đoạn hữu cơ được

kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , và cô để thu được tert-butyl (S)-(1-((1-vinylxyclopropyl)amino)pent-4-en-2-yl)carbammat.

[0726] Hỗn hợp gồm tert-butyl (S)-(1-((1-vinylxyclopropyl)amino)pent-4-en-2-yl)-carbammat, và kali cacbonat (1,0g, 16,38mmol) trong 1,4-đioxan (40ml) và nước (40ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C , khi benzyl clorofomat (1,3ml, 8,852mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100ml) và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (100ml x 2). Các phần chiết được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , cô, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 30% etyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **129c**). MS (m/z) 400,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-azaspiro[2,6]non-8-en-4-carboxylat (**129d**):

[0727] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **65c**, bằng cách sử dụng benzyl (S)-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)(1-vinylxyclopropyl)carbammat (hợp chất **129c**) thay cho benzyl allyl((E)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-vinylxyclopropyl)metyl)carbammat (hợp chất **65b**). MS (m/z) 395,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Benzyl (S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-azaspiro[2,6]non-8-en-4-carboxylat (hợp chất **129d**) được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột ID-5um bằng cách sử dụng 30% đồng dung môi IPA- NH_3 .

Tổng hợp (7'S)-12'-(benzyloxy)-1',11'-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1',4',5',6',7',11'-hexahydros-piro[xyclopropan-1,3'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin]-10'-carboxamit, (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-etyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit, và (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-etyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**129e-1**, **129e-2**, và **129e-3**):

[0728] Hỗn hợp gồm benzyl (S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-azaspiro[2,6]non-8-en-4-carboxylat (hợp chất **129d**, 107,5mg, 288,62 μmol) và 10% paladi trên cacbon (12,2mg) trong etyl axetat (4ml) và etanol (2ml) được khuấy trong khí quyển H_2 . Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc được cô.

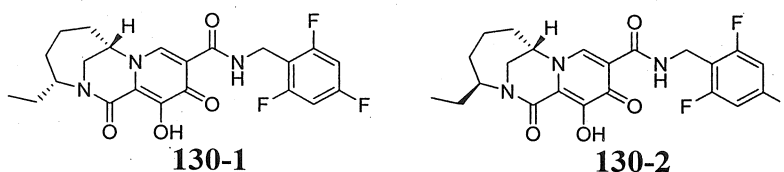
[0729] Cặn được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong 1,4-dioxan (4ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng được cô.

[0730] Cặn nêu trên, methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (129,1mg, 288,58umol), và natri bicacbonat (96,2mg, 1,145mmol) trong nước (1,2ml) và metanol (6ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C. Sau thời gian 22 giờ, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi, và cặn được hòa tan trong etyl axetat (25ml) và nước muối (25ml), và tách. Phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (25ml), và các phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 30% đến 90% axetonitril trong nước (TFA 0,1%), để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này, hóa học lập thể được quy một cách tùy ý. Hợp chất **129e-1**: MS (*m/z*) 538,14 [M+H]⁺; hợp chất **129e-2**: MS (*m/z*) 540,16 [M+H]⁺; hợp chất **129e-3**: MS (*m/z*) 540,17 [M+H]⁺.

Tổng hợp (7'S)-12'-hydroxy-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1',4',5',6',7',11'-hexahydro-spiro[xyclopropan-1,3'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin]-10'-carboxamit (**129**):

[0731] (7'S)-12'-(benzyloxy)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1',4',5',6',7',11'-hexahydro-spiro[xyclopropan-1,3'-[2,7]metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin]-10'-carboxamit (hợp chất **129e-1**, 56,5mg, 105umol) được hòa tan trong TFA (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải bằng 10% đến 65% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 448,21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 4,58 (m, 3H), 3,83 – 3,67 (m, 2H), 2,53 (dt, J = 15,9, 8,0Hz, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,85 – 1,51 (m, 4H), 1,42 (ddd, J = 14,2, 6,4, 2,2 Hz, 1H), 0,99 (ddd, J = 9,7, 6,8, 5,6 Hz, 1H), 0,72 (dddd, J = 10,5, 6,5, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 0,50 (ddd, J = 9,7, 6,9, 5,0Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, axetonitril-d₃) δ -77,36, -111,24 (ddd, J = 15,0, 9,2, 6,2 Hz), -113,93 (t, J = 7,1 Hz).

Ví dụ 127: Tổng hợp (3R,7S)-3-etyl-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (3S,7S)-3-etyl-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (130-1 và 130-2):

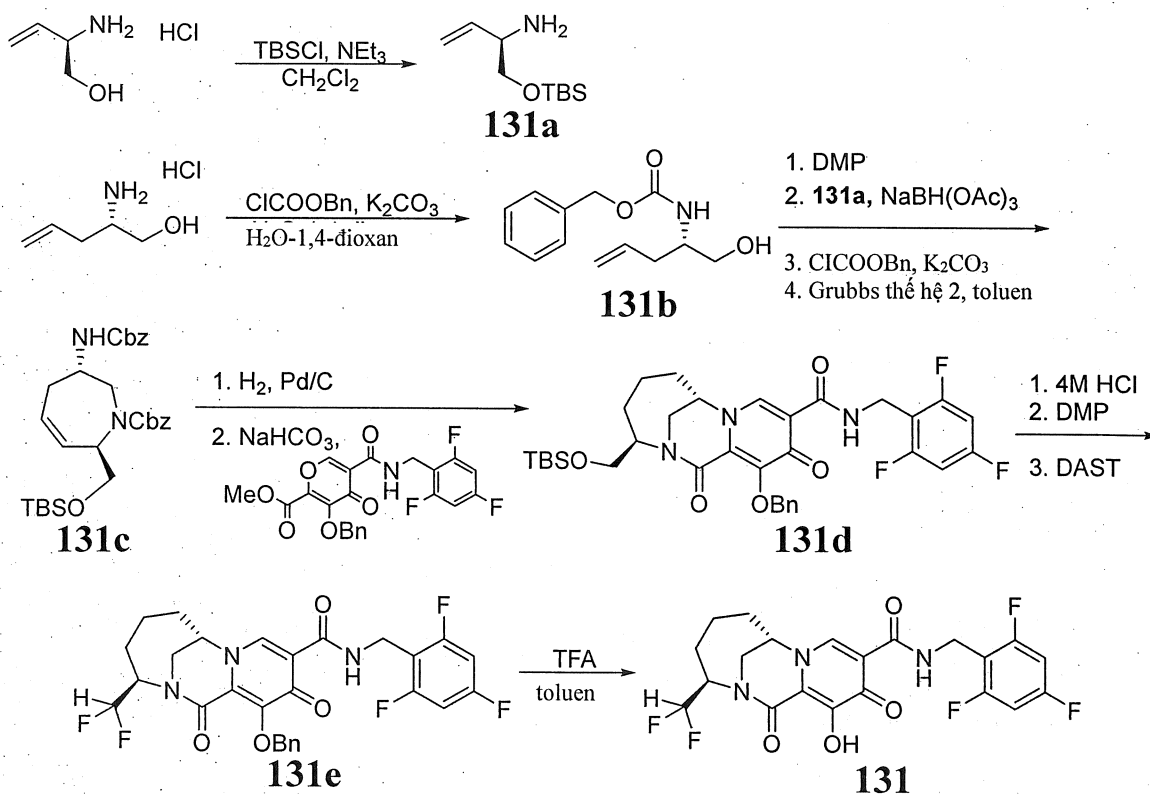


[0732] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **129**, bằng cách sử dụng (3*R*, 7*S*)-12-(benzyloxy)-3-etyl-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit hoặc (3*S*, 7*S*)-12-(benzyloxy)-3-etyl-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **129e-2** hoặc hợp chất **129e-3**) thay cho (7'*S*)-12'-(benzyloxy)-1',11'-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1',4',5',6',7',11'-hexahydrospiro[xyclopropan-1,3'-[2,7]metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin]-10'-carboxamit (hợp chất **129e-1**)

[0733] Hợp chất **130-1**: MS (*m/z*) 450,23 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-*d*₃) δ 10,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,25 (tt, *J* = 10,9, 6,0Hz, 1H), 3,64 (dt, *J* = 14,8, 2,7 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 14,7, 1,8 Hz, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,67 (ddt, *J* = 15,3, 7,7, 4,0Hz, 1H), 1,62 – 1,45 (m, 2H), 1,40 (dt, *J* = 14,5, 11,3 Hz, 1H), 1,19 – 1,04 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, axetonitril-*d*₃) δ -77,34, -111,27 (ddd, *J* = 15,3, 9,3, 6,3 Hz), -113,92 (t, *J* = 7,1 Hz).

[0734] Hợp chất **130-2**: MS (*m/z*) 450,22 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-*d*₃) δ 10,38 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 8,5Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 14,8, 2,5Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,57 (dt, *J* = 15,6, 7,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 3H), 1,65 (td, *J* = 10,4, 6,9 Hz, 2H), 1,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, axetonitril-*d*₃) δ -77,25, -111,28 (ddd, *J* = 15,0, 9,3, 6,0 Hz), -113,95 (q, *J* = 11,7, 9,5Hz).

Ví dụ 128: Điều chế (3*R*, 7*S*)-3-(điflometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (131):



Tổng hợp (*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-amin (**131a**):

[0735] Huyền phù chứa (*2R*)-2-aminobut-3-en-1-ol hydroclorua (1,0g, 8,18mmol) và trietylamin (3,5ml, 25,11mmol) trong điclorometan (12ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, khi *tert*-butyldimethylsilyl clorua (1,35g, 8,957mmol) được bổ sung vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng điclorometan (30ml) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50ml). Phân đoạn trong nước được chiết bằng điclorometan (2 x 30ml), và các phân đoạn hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cặn được hòa tan trong etyl ete, lọc, và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô được bảo vệ bằng TBS (hợp chất **131a**). MS (*m/z*) 202,01 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (**131b**):

[0736] Dung dịch chứa (*2S*)-2-amino-4-penten-1-ol (2,0g, 14,53mmol) và kali cacbonat (6,0g, 43,63mmol) trong nước (36ml) và 1,4-dioxan (36ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, khi benzyl clorofomat (2,6ml, 17,52mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150ml), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (150ml x 2). Sau khi các phân chiết được rửa bằng nước (150ml), các phân đoạn

hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% etyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **131b**). MS (m/z) 235,84 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (3*S*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (**131c**):

[0737] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **129d**, bằng cách sử dụng (*R*)-1-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-amin (hợp chất **131a**) thay cho 1-vinylxyclopropanamin; hydroclorua (hợp chất **129a**), và benzyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **131b**) thay cho *tert*-butyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **129b**). MS (m/z) 525,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**131d**):

[0738] Hỗn hợp gồm benzyl (3*S*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **131c**, 262,8mg, 500,8μmol) và 10% paladi trên cacbon (51,26mg) trong etanol (10ml) và EtOAc (5ml) được khuấy trong khí quyển H_2 trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô đến khô.

[0739] Hỗn hợp gồm cặn nêu trên, methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4*H*-pyran-2-carboxylat (224,5mg, 501,83μmol), và natri bicarbonat (96,2mg, 1,15mmol) trong nước (1,2ml) và metanol (6ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 22 giờ, tiếp theo là ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi và cặn được hòa tan trong etyl axetat (25ml) và nước (25ml) before hai phân đoạn được tách. Sau khi phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (25ml), hai phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 9,5% metanol trong điclometan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **131d**). MS (m/z) 656,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-(diflometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**131e**):

[0740] (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-

carboxamit (hợp chất **131d**, 230,2mg, 351,03 umol) được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong đioxan (3ml) trong bể ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cạn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 20% metanol trong điclometan để thu được rượu đã được khử bảo vệ. MS (m/z) 542,17 $[M+H]^+$.

[0741] Dung dịch chứa (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-(hydroxymetyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (76,9mg, 142,01 umol) trong điclometan (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi periodinan Dess-Martin (91,9mg, 216,67umol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (10ml), 10% dung dịch natri thiosulfat (10ml), và điclometan (10ml) được bổ sung vào, trước khi hai phân đoạn được tách. Sau khi phân đoạn trong nước được chiết bằng ethyl axetat (10ml x 2), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cạn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 8% metanol trong điclometan để thu được (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-formyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit. MS (m/z) 540,14 $[M+H]^+$.

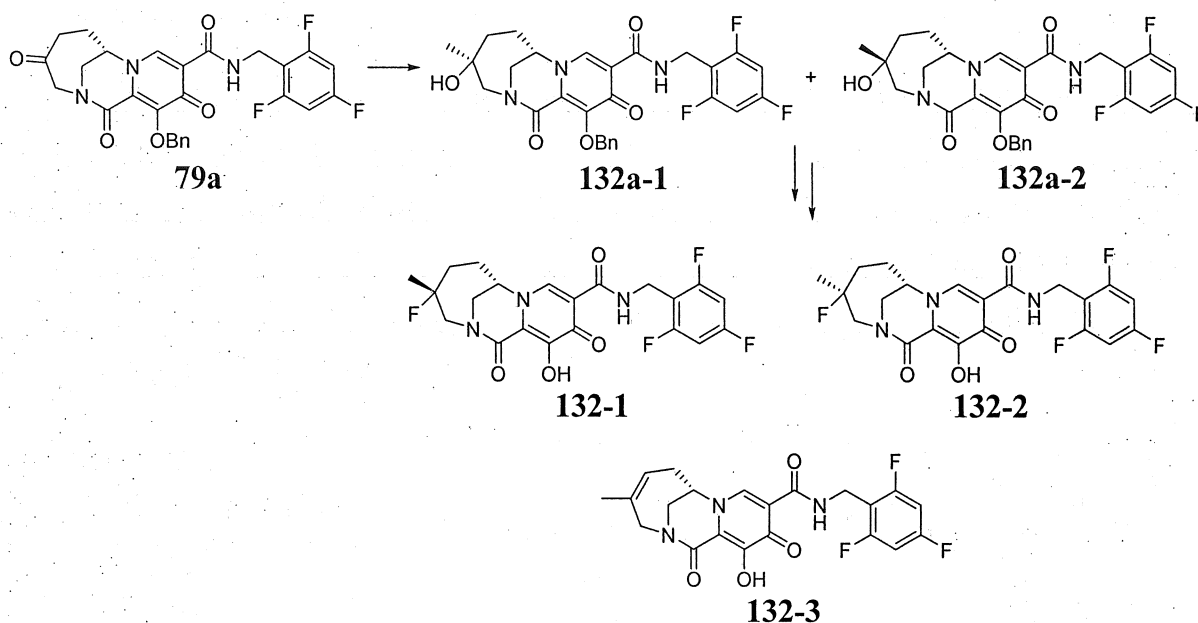
[0742] Dung dịch chứa (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-formyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (63,4mg, 118umol) trong điclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (0,017ml, 129umol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng điclometan (2 x 20ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô trên MgSO₄, cô, và cạn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 8% metanol trong điclometan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **131e**). MS (m/z) 562,15 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3*R*,7*S*)-3-(diflometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**131**):

[0743] (3*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3-(diflometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **131e**) (66,3mg, 118umol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và cạn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI; 250 x 21,2mm), rửa giải

bằng 10% đến 60% axetonitril trong nước (0,1% axit trifloaxetic), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **131**). MS (m/z) 472,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 2H), 6,03 (td, $J = 54,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,65 (dt, $J = 15,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,83 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 15,1, 1,7$ Hz, 1H), 2,16 (ddd, $J = 17,1, 12,3, 5,0$ Hz, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 3H), 1,24 – 1,09 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,36, -111,06 – -111,40 (m), -113,75 – -114,10 (m), -125,91 – -127,10 (m), -128,45 (ddd, $J = 286,8, 55,2, 12,6$ Hz).

Ví dụ 129: Điều chế (4R,7S)-4-flo-12-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, (4S,7S)-4-flo-12-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, và (7S)-12-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**132-1**, **132-2**, và **132-3**):



Tổng hợp (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4R,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**132a-1** và **132a-2**):

[0744] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **107a-1** và hợp chất **107a-2**, bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit

(hợp chất **79a**), thay cho (5R,7S)-5,12-dihydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**).

Tổng hợp (4R,7S)-4-flo-12-hydroxy-4-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit, (4S,7S)-4-flo-12-hydroxy-4-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit, và (7S)-12-hydroxy-4-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**132-1**, **132-2**, và **132-3**):

[0745] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **115-1**, hợp chất **115-2**, và hợp chất **116-1**, bằng cách sử dụng (4S,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-4-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit hoặc (4R,7S)-12-(benzyloxy)-4-hydroxy-4-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **132a-1** hoặc hợp chất **132a-2**) thay cho (5S,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit hoặc (5R,7S)-12-(benzyloxy)-5-hydroxy-5-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **107a-1** hoặc hợp chất **107a-2**).

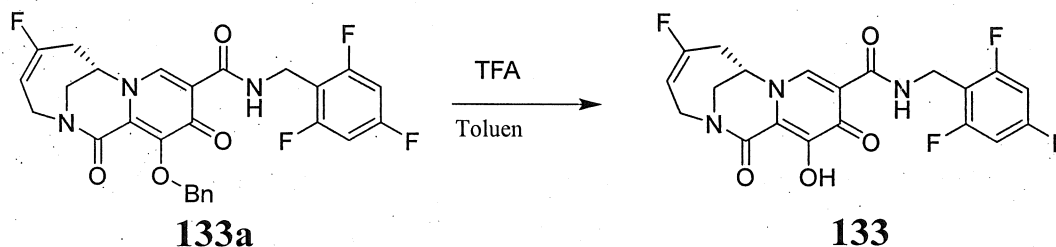
[0746] Hợp chất **132-1**: MS (*m/z*) 454,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 9,32 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,5Hz, 1H), 4,93 – 4,69 (m, 2H), 4,58 (q, J = 15,7, 14,9 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 14,9, 10,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 14,9, 6,1 Hz, 1H), 3,11 (td, J = 37,5, 15,2 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,48 – 1,33 (m, 3H).

[0747] Hợp chất **132-2**: MS (*m/z*) 454,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 8,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 1H), 6,69 (t, J = 8,5Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 15,2, 7,5Hz, 2H), 4,65 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 4,54 – 4,27 (m, 3H), 3,91 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 14,5Hz, 2H), 3,51 – 3,23 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,44 (dd, J = 22,1, 3,6 Hz, 3H).

[0748] Hợp chất **132-3**: MS (*m/z*) 434,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,38 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,39 (d, J = 11,5Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5Hz, 1H), 6,69

(t, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 34,3\text{ Hz}$, 1H), 4,96 – 4,69 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,00 – 3,64 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

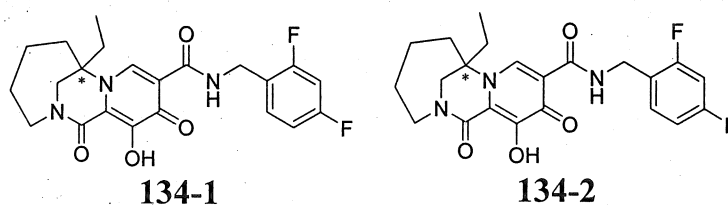
Ví dụ 130: Điều chế (7S)-5-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (133):



[0749] (7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**133a**) được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **113a-2**, bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **103a**) thay cho (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit.

[0750] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **113**, bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-5-flo-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **133a**) thay cho (3S,7S)-12-(benzyloxy)-5,5-diflo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **113a-1**). MS (m/z): 438,22 $[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 5,46 (d, $J = 22,3\text{ Hz}$, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 4,9\text{ Hz}$, 2H), 4,46 (q, $J = 10,3, 9,7\text{ Hz}$, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,42-3,31(m, 1H), 3,29-3,14(m, 1H), 2,60 - 2,40 (m, 1H).

Ví dụ 131: Điều chế (7S)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-etyl-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-27-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7R)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-etyl-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-27-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (134-1 và 134-2):

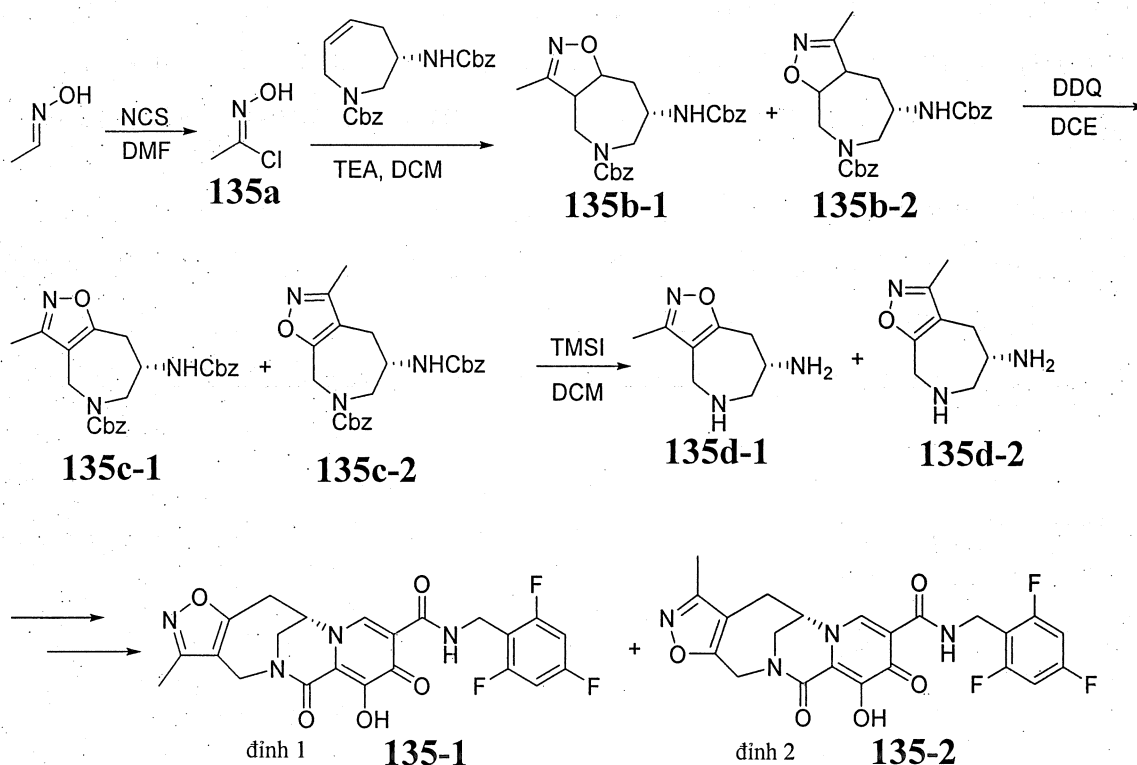


[0751] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như với hợp chất **59-1** và hợp chất **59-2**, bằng cách sử dụng EtMgBr thay cho MeMgBr, và methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. Các chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký SFC trên cột IA bằng cách sử dụng metanol đồng dung môi.

[0752] Hợp chất **134-1**: MS (m/z) 449,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,49 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,35-0,80 (m, 11H).

[0753] Hợp chất **134-2**: MS (m/z) 449,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,48 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,31-0,75 (m, 11H).

Ví dụ 132: Điều chế (12S)-7-hydroxy-3-metyl-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,12,13-tetrahydro-4H-5,12-metanoisoxazolo[4,5-f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (5S)-10-hydroxy-3-metyl-9,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-4,9,11,13-tetrahydro-5H-5,12-metanoisoxazolo[5,4-f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-8-carboxamit (135-1 và 135-2):



Tổng hợp (Z)-N-hydroxyacetimidoyl clorua (**135a**):

[0754] NCS (3,61g, 27,1mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa axetaldehyt oxim (1,598g, 27,1mmol) trong DMF (50ml), sau đó phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 50°C, và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, và dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **135a**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo của phản ứng.

Tổng hợp benzyl (7S)-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-3a,4,6,7,8,8a-hexahydro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepin-5-carboxylat và benzyl (5S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-3a,4,5,6,8,8a-hexahydro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepin-7-carboxylat (**135b-1** và **135b-2**):

[0755] N-hydroxyaxetimidoyl clorua (hợp chất **135a**) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (1,22g, 3,21mmol) và TEA (813mg, 8,03mmol) trong DCM (50ml). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 48 giờ, nó được chiết bằng etyl axetat (150ml), rửa bằng nước muối, và làm khô trên MgSO₄. Sau đó, dung môi được loại bỏ để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **135b-1** và hợp chất **135b-2**) ở dạng hỗn hợp gồm chất đồng phân dị cấu, mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 438,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl (S)-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-4,6,7,8-tetrahydro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepin-5-carboxylat và benzyl (S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-4,5,6,8-tetrahydro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepin-7-carboxylat (**135c-1** và **135c-2**):

[0756] DDQ (462mg, 2,03mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp thô gồm benzyl (7S)-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-3a,4,6,7,8,8a-hexahydro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepin-5-carboxylat và benzyl (5S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-3a,4,5,6,8,8a-hexahydro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepin-7-carboxylat (hợp chất **135b-1** và hợp chất **135b-2**, 890mg) trong DCE (100ml). Dung dịch này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cần được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **135c-1** và hợp chất **135c-2**) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân dị cấu. MS (*m/z*) 436,1 [M+H]⁺.

Tổng hợp (S)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[4,5-c]azepin-7-amin và (S)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[5,4-c]azepin-5-amin (**135d-1** và **135d-2**):

[0757] TMSI (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (S)-7-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-4,6,7,8-tetrahydro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepin-5-carboxylat và benzyl (S)-5-

(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-4,5,6,8-tetrahydro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepin-7-carboxylat (hợp chất **135c-1** và hợp chất **135c-2**, 354mg) trong DCM (10ml),. Sau thời gian 30 phút, HCl (1N, 2ml) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 30 phút. Bước cô tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **135d-1** và hợp chất **135d-2**) ở dạng hỗn hợp gồm chất đồng phân dị cấu, mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 167,95 $[M+H]^+$.

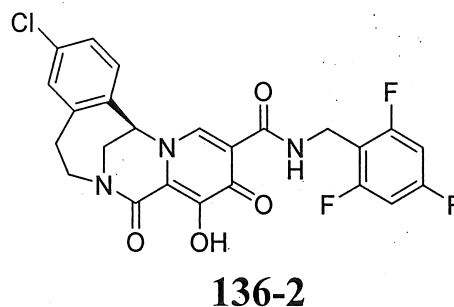
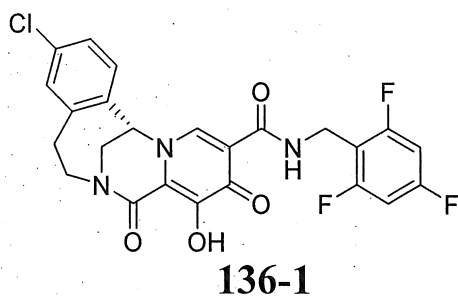
Tổng hợp (12S)-7-hydroxy-3-metyl-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-6,8,12,13-tetrahydro-4H-5,12-metanoisoxazolo[4,5-f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-9-carboxamit và (5S)-10-hydroxy-3-metyl-9,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-4,9,11,13-tetrahydro-5H-5,12-metanoisoxazolo[5,4-f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-8-carboxamit (**135-1** và **135-2**):

[0758] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất **28** bằng cách sử dụng (S)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[4,5-c]azepin-7-amin và (S)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[5,4-c]azepin-5-amin (hợp chất **135d-1** và hợp chất **135d-2**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin, và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat, và tách các chất đồng phân dị cấu theo phương pháp sắc ký pha thường trước khi khử bảo vệ TFA.

[0759] Hợp chất **135-1**, từ đỉnh 1: MS (m/z) 475,04 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,36 (dd, $J = 16,5, 1,7$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,01 – 3,74 (m, 4H), 3,05 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

[0760] Hợp chất **135-2**, từ đỉnh 2: MS (m/z) 475,05 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,70 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,68 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,34 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H).

Ví dụ 133: Điều chế (13S)-10-clo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13R)-10-clo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (136-1 và 136-2):

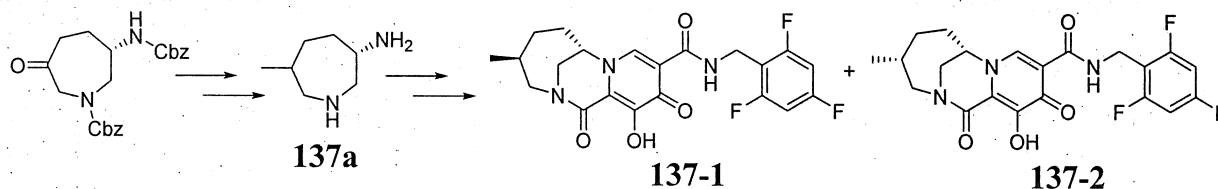


[0761] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **127-1** và hợp chất **127-2**, bằng cách sử dụng 7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[d]azepin-2-on thay cho 6-clo-3,4-đihydronaphtalen-2(1H)-on.

[0762] Hợp chất **136-1**: MS (m/z) 504,20 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,73 – 4,55 (m, 2H), 4,45 (dd, $J = 15,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,29 (td, $J = 12,6, 5,4$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 2,88 (dd, $J = 15,4, 5,4$ Hz, 1H).

[0763] Hợp chất **136-2**: MS (m/z) 504,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,12 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,45 (dd, $J = 15,1, 2,8$ Hz, 1H), 4,29 (td, $J = 12,6, 5,4$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 1H).

Ví dụ 134: Điều chế (4S,7S)-12-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7-,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4R,7S)-12-hydroxy-4-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (137-1 và 137-2):



Tổng hợp (3S)-6-metylazepan-3-amin (**137a**):

[0764] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế trong phương pháp tương tự với hợp chất **124**, bằng cách sử dụng benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**103a**), và $Pd(OH)_2/C$ thay cho Pd/C .

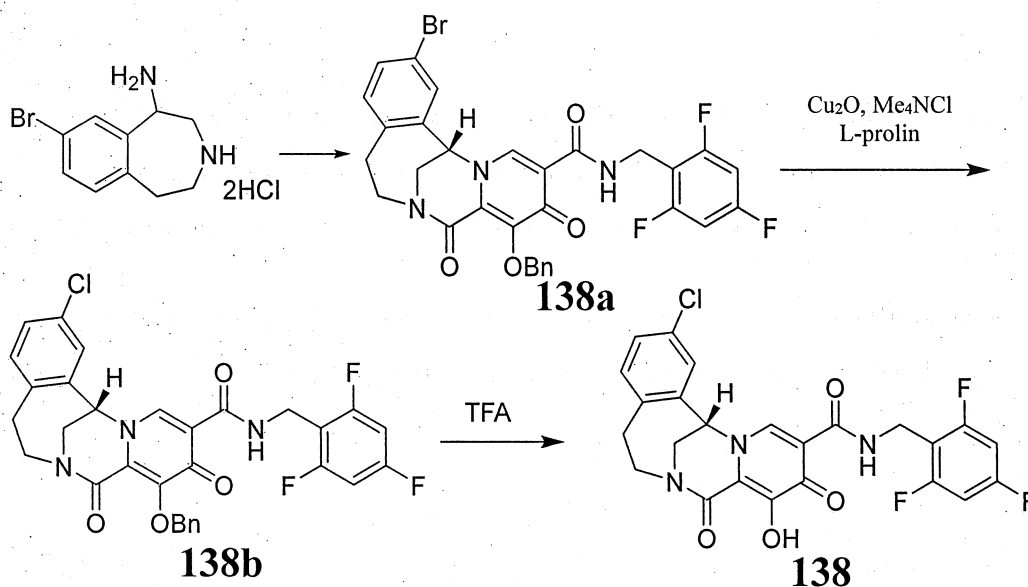
Tổng hợp (4S,7S)-12-hydroxy-4-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**137-1** và **137-2**):

[0765] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **40-1** và hợp chất **40-2**, bằng cách sử dụng (3S)-6-metylazepan-3-amin (hợp chất **137a**) thay cho rel-(1R,4S,6R)-2-Azabixyclo[4.2.1]nonan-4-amin (hợp chất **40f**). Bước tách không đối xứng được thực hiện trước khi benzyl khử bảo vệ.

[0766] Hợp chất **137-1**: MS (m/z) 436,25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,98 – 6,75 (m, 2H), 4,71 – 4,48 (m, 3H), 3,87 (dt, $J = 14,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 13,2, 10,3$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 14,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 13,2, 7,1$ Hz, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,50 (dt, $J = 15,2, 4,1$ Hz, 1H), 1,20 (dddd, $J = 15,6, 13,2, 10,5, 2,7$ Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0767] Hợp chất **137-2**: MS (m/z) 436,25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J = 22,0$ Hz, 3H), 4,36 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,92 – 3,53 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 1,82 – 1,37 (m, 3H), 0,99 (dd, $J = 18,0, 6,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 135: Điều chế (13S)-11-clo-4-hydroxy-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**138**):



Tổng hợp (13S)-4-(benzyloxy)-11-bromo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**138a**):

[0768] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **63g**, bằng cách sử dụng 8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin dihydroclorua (hợp chất **122d**) thay cho 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin dihydrobromua (**63f**).

Tổng hợp (13S)-4-(benzyloxy)-11-clo-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**138b**):

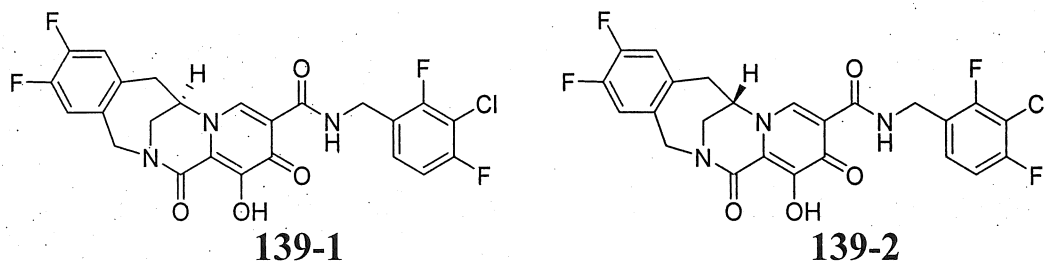
[0769] (13S)-4-(benzyloxy)-11-bromo-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit, (hợp chất **138a**, 0,055g, 0,086mmol), Me₄NCl (0,0094g, 0,086mmol), L-prolin (0,0020g, 0,017mmol), và đồng oxit (0,0012g, 0,0086mmol) được bổ sung vào ống nghiệm dùng được trong vi sóng có thanh khuấy. Ống nghiệm này được bịt kín, được tháo rỗng, và nạp đầy lại bằng argon hai lần. Etanol (1ml) được bổ sung vào và huyền phù được nâng nhiệt độ lên đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra hỗn hợp không phân tách được gồm (13S)-4-(benzyloxy)-11-bromo-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13S)-4-(benzyloxy)-11-clo-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (hợp chất **138a** và hợp chất **138b**), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp (13S)-11-clo-4-hydroxy-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**138**):

[0770] Dung dịch toluen/TFA theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được bổ sung vào bình chứa hỗn hợp không phân tách được gồm (13S)-4-(benzyloxy)-11-bromo-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit và (13S)-4-(benzyloxy)-11-clo-3,5-đioxa-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (hợp chất **138a** và hợp chất **138b**, 0,0085g, 0,014mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, hòa tan trong MeCN, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm), rửa giải bằng 5% đến 100% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 30 phút, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 504,14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 5H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,6, 5,7 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,5Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,62 – 3,50 (m,

2H), 2,88 (dd, $J = 15,4, 5,5\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,22 (tt, $J = 9,6, 6,3$ Hz), -112,53 (t, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 136: Điều chế (6R)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit và (6S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (139-1 và 139-2):



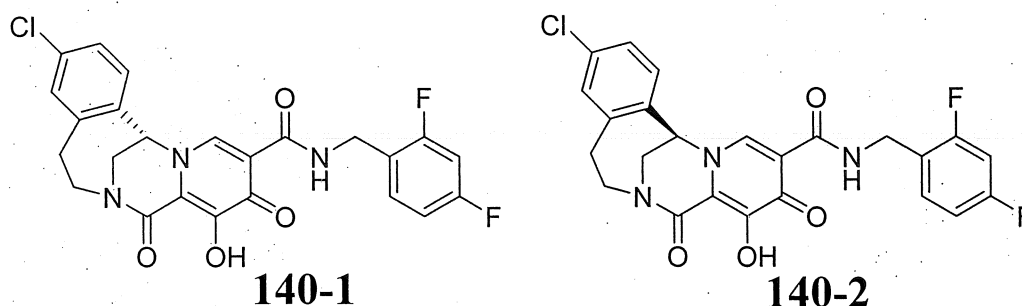
[0771] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **127-1** và hợp chất **127-2**, bằng cách sử dụng 6,7-điflo-3,4-đihydronaphtalen-2(1H)-on thay cho 6-clo-3,4-đihydronaphtalen-2(1H)-on, và etyl 3-benzyloxy-5-[(3-clo-2,4-điflo-phenyl)methyl-carbamoyl]-4-oxo-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. Bước tách không đối xứng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC điều chế (IB, 45% MeOH chứa 0,1% dietylamin).

[0772] Hợp chất **139-1**: MS (m/z) 522,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 5,47 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,99 (td, $J = 7,8, 2,3$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,44 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 14,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,35 – 3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 15,1, 7,6$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -115,99 – -116,39 (m), -118,35 (d, $J = 8,0$ Hz), -141,06 (ddd, $J = 22,1, 11,2, 8,2$ Hz), -141,91 (dt, $J = 21,1, 9,8$ Hz).

[0773] Hợp chất **139-2**: MS (m/z) 522,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 5,47 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,99 (td, $J = 7,5, 2,2$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,44 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 14,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 15,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -116,19 (td, $J = 7,4, 6,2, 2,3$ Hz), -118,36 (d, $J = 8,1$ Hz), -141,05 (ddd, $J = 23,3, 11,7, 8,3$ Hz), -141,90 (dt, $J = 21,0, 9,9$ Hz).

Ví dụ 137: Điều chế (13S)-10-clo-N-(2,4-điflobenzyl)-4-hydroxy-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-2-carboxamit và (13R)-10-clo-N-

(2,4-điflobenzyl)-4-hydroxy-3,5-đioxo-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]-pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (140-1 và 140-2):

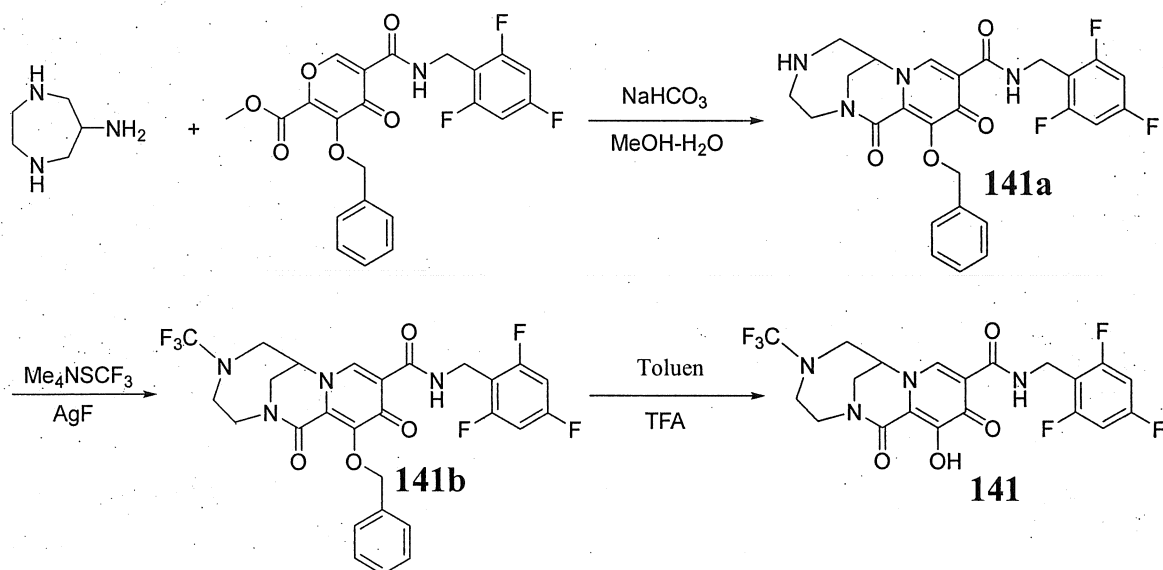


[0774] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **136-1** và hợp chất **136-2**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat.

[0775] Hợp chất **140-1**: MS (m/z) 486,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, $J = 8,7, 6,5$ Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,15 – 7,04 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,66 – 4,51 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 15,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,30 (td, $J = 12,6, 5,4$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,89 (dd, $J = 15,3, 5,4$ Hz, 1H).

[0776] Hợp chất **140-2**: MS (m/z) 486,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,70 – 4,50 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 15,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,30 (td, $J = 12,7, 5,5$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 2H), 2,89 (dd, $J = 15,3, 5,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 138: Điều chế 12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5-(triflometyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (141):



Tổng hợp 12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**141a**):

[0777] Natri bicacbonat (135mg, 1,61mmol) và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (180mg, 0,402mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1,4-điazepan-6-amin (82,2mg, 0,714mmol) trong MeOH (3ml) và H_2O (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C , sau đó được chiết bằng etyl axetat (100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , và được cô. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **141a**). MS (m/z) 513,126 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

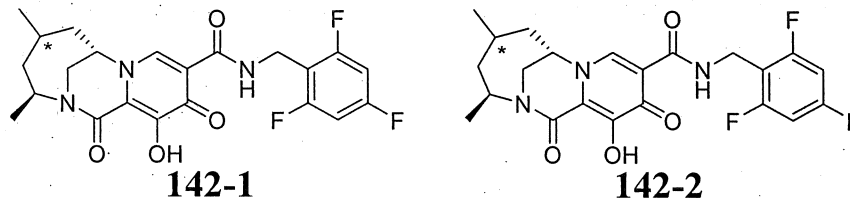
Tổng hợp 12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5-(triflometyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**141b**):

[0778] Tetrametylamoni trifluormetylthiolat (70mg, 0,399mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (hợp chất **141a**, 125mg, 0,244mmol) trong ACN (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó AgF (92,8mg, 0,73mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite®, và dung môi được loại bỏ. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **141b**). MS (m/z) 581,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5-(triflometyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7]triazonin-10-carboxamit (**141**):

[0779] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **28**, bằng cách sử dụng 12-(benzyloxy)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5-(triflometyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4,7] triazonin-10-carboxamit (hợp chất **141b**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**). MS (m/z) 491,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (dt, $J = 6,0, 3,9$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,56 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 13,2, 6,2$ Hz, 1H).

Ví dụ 139: Điều chế (3S,5S,7S)-12-hydroxy-3,5-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (3S,5R,7S)-12-hydroxy-3,5-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**142-1** và **142-2**):

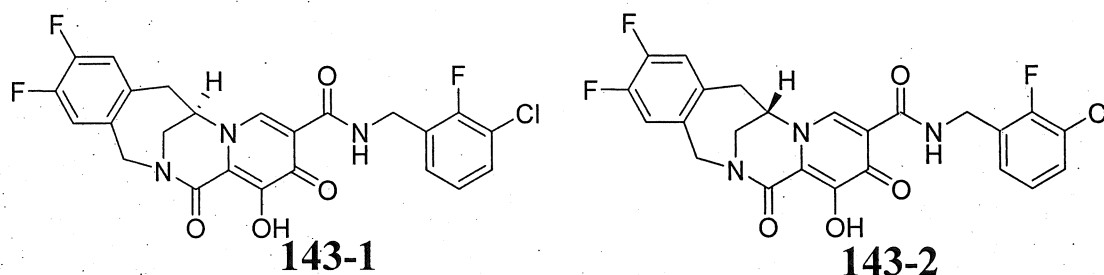


[0780] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **108-1** và hợp chất **108-2**, bằng cách sử dụng benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-4-oxoazepan-1-carboxylat thay cho benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-3-oxoazepan-1-carboxylat.

[0781] Hợp chất **142-1**: MS (m/z) 450,25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,68 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 17,2$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,55 (dd, $J = 20,7, 10,0$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H).

[0782] Hợp chất **142-2**: MS (m/z) 450,24 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,70 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 140: Điều chế (6R)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit và (6S)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (143-1 và 143-2):



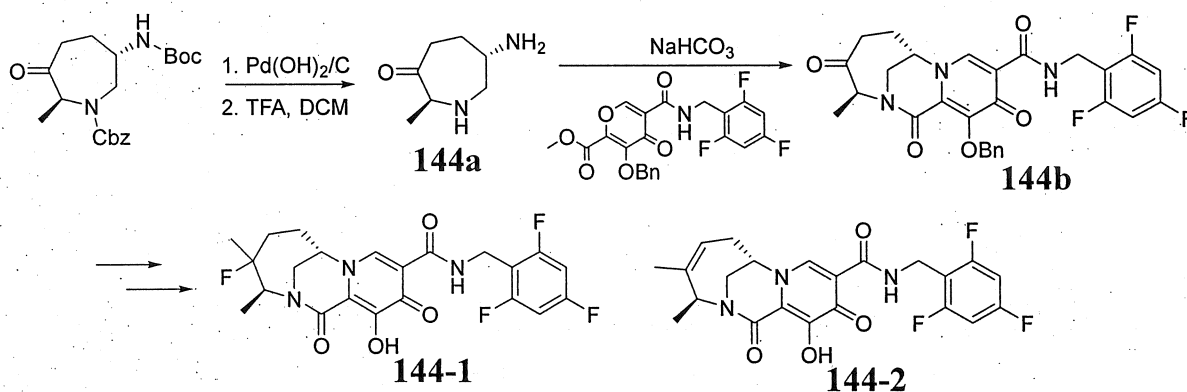
[0783] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **139-1** và hợp chất **139-2** bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((3-clo-2-flobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. Bước tách không đối xứng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC điều chế (IB, 50% EtOH chứa 0,1% TFA).

[0784] Hợp chất **143-1**: MS (m/z) 504,16 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (t, J = 6,0Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,0Hz, 1H), 5,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,00 (td, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,72 – 4,56 (m, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8, 2,8 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -121,99 (t, J = 6,9 Hz), -141,06 (ddd, J = 22,2, 11,1, 8,3 Hz), -141,90 (dt, J = 21,2, 10,1 Hz).

[0785] Hợp chất **143-2**: MS (m/z) 504,14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (t, J = 6,0Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0Hz, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -121,99 (t, J = 7,1 Hz), -141,06 (ddd, J = 23,0, 11,6, 8,1 Hz), -141,91 (dt, J = 20,8, 9,8 Hz).

Ví dụ 141: Điều chế (3S,7S)-4-flo-12-hydroxy-3,4-đimetyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (3S,7S)-

12-hydroxy-3,4-dimethyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamid (144-1 và 144-2):



Tổng hợp (2S,6S)-6-amino-2-metylazepan-3-on (**144a**):

[0786] 10% Pd(OH)₂/C (40mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (2S,6S)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-metyl-3-oxoazepan-1-carboxylat (130mg) trong etanol (20ml) và etyl axetat (20ml). Hỗn hợp này được tháo rỗng vài lần và khí quyển H₂ được phun. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc qua Celite®, và cô, để tạo ra tert-butyl ((3S,7S)-7-metyl-6-oxoazepan-3-yl)carbamate, mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm.

[0787] TFA (1ml) được bổ sung vào tert-butyl ((3S,7S)-7-metyl-6-oxoazepan-3-yl)carbamate trong DCM (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **144a**), mà tiếp đó được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamid (**144b**):

[0788] NaHCO₃ (320mg, 5,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (72mg, 0,52mmol) và (2S,6S)-6-amino-2-metylazepan-3-on (hợp chất **144a**) trong metanol (20ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được cô, và tinh chế theo

phương pháp sắc ký trên silicagel (hợp chất **144b**) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 540,09 $[M+H]^+$.

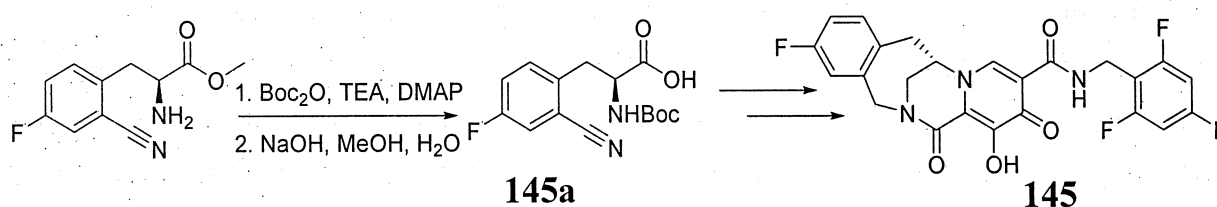
Tổng hợp (3S,7S)-4-flo-12-hydroxy-3,4-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (3S,7S)-12-hydroxy-3,4-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**144-1** và **144-2**):

[0789] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **132-1**, hợp chất **132-2** và hợp chất **132-3**, bằng cách sử dụng (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **144b**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **79a**), và phân tách hợp chất **144-1** ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

[0790] Hợp chất **144-1**: MS (m/z) 468,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,64 – 4,39 (m, 3H), 3,78 – 3,58 (m, 3H), 2,17 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,55 (dt, $J = 32,2, 14,0$ Hz, 2H), 1,37 (d, $J = 22,4$ Hz, 3H), 1,28 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 3H).

[0791] Hợp chất **144-2**: MS (m/z) 448,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,40 (d, $J = 21,2$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 5,35 – 4,93 (m, 2H), 4,69 – 4,48 (m, 2H), 3,89 – 3,60 (m, 2H), 3,38 (dd, $J = 14,6, 1,6$ Hz, 1H), 2,91 (dt, $J = 17,5, 8,5$ Hz, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,39 (dd, $J = 10,2, 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ 142: Điều chế (6S)-10-flo-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (**145**):



Tổng hợp axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyano-4-flophenyl)propanoic (**145a**):

[0792] Dung dịch chứa methyl (S)-2-amino-3-(2-xyano-4-flophenyl)propanoat (1g, 4,5mmol), di-tert-butyl dicacbonat (1,47g, 6,75mmol), trimetylamin (1,9ml, 13,5mmol) trong

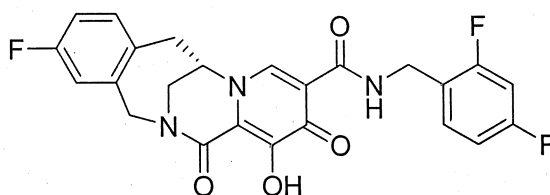
THF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. được bổ sung vào hỗn hợp này DCM (10ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, vào hỗn hợp này được bổ sung DMAP (100mg, 0,82mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO₄, lọc, cô lại và cặn được tinh chế bằng cột silicagel sắc ký, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0% đến 100%), để tạo ra metyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyano-4-flophenyl)propanoat.

[0793] Hỗn hợp gồm metyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyano-4-flophenyl)-propanoat (1,15g, 3,57mmol) trong dung dịch NaOH 2N (3,5ml, 7,0mmol) và MeOH (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại, và cặn được hòa tan trong DCM, và tinh chế theo phương pháp sắc ký bằng cột silicagel, rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc/hexan tiếp theo là 0% đến 20% MeOH/DCM, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **145a**).

Tổng hợp (6S)-10-flo-1-hydroxy-2,14-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (**145**):

[0794] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **70**, bằng cách sử dụng axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyano-4-flophenyl)propanoic (hợp chất **145a**) thay cho axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-xyanophenyl)propanoic. MS (*m/z*) 488,17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 4H), 7,06 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,98 (td, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,7, 2,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,83 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H).

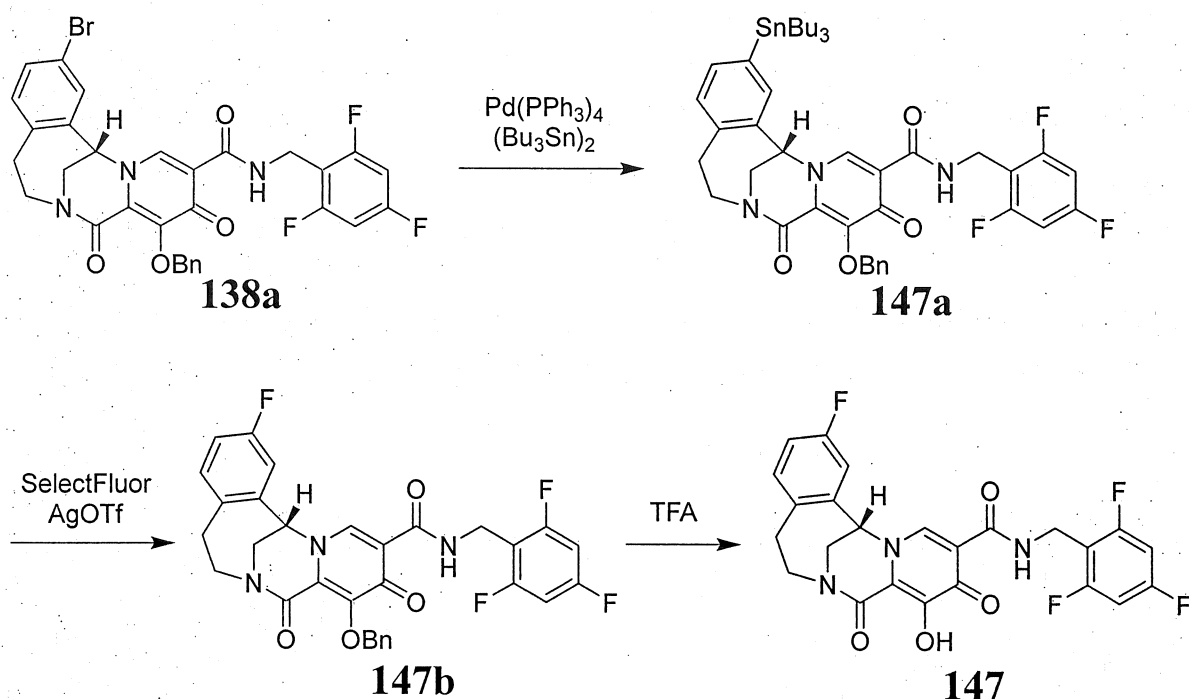
Ví dụ 143: Điều chế (6S)-N-(2,4-điflobenzyl)-10-flo-1-hydroxy-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (146):



[0795] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **145**, bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-

carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 470,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,42 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (tt, $J = 8,4, 3,5$ Hz, 2H), 5,53 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 14,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 15,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,84 (dd, $J = 15,0, 7,7$ Hz, 1H).

Vi dụ 144: Điều chế (13S)-11-flu-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (147):



Tổng hợp (13S)-4-(benzyloxy)-3,5-đioxo-11-(tributylstannyl)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**147a**):

[0796] Hexabutylditin (0,054g, 0,094mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa (13S)-4-(benzyloxy)-11-bromo-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (hợp chất **138a**, 0,030g, 0,047mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0027g, 0,0024mmol) trong toluen (0,5ml) trong khí quyển Ar (khí) trong ống nghiệm vi sóng bịt kín. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 20% EtOAc/heptan, sau đó là 100% EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **147a**). MS (m/z) 848,10 $[M+H]^+$.

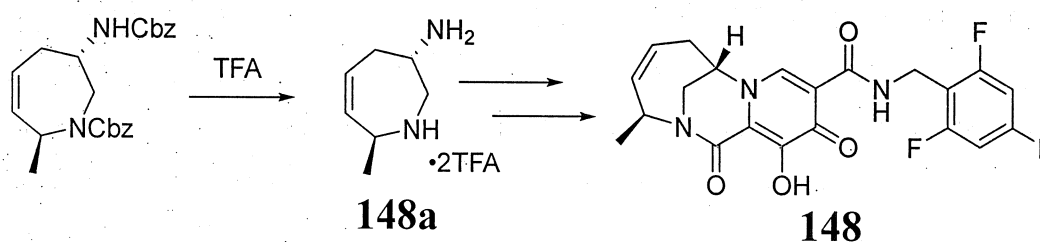
Tổng hợp (13S)-4-(benzyloxy)-11-flo-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**147b**):

[0797] Bạc triflat (0,016g, 0,062mmol) và SelectFluor (0,013g, 0,037mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (13S)-4-(benzyloxy)-3,5-đioxo-11-(tributylstannyl)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (hợp chất **147a**, 0,026g, 0,031mmol) trong axeton (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 20 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 70% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **147b**). MS (m/z) 578,15 [M+H]⁺.

Tổng hợp (13S)-11-flo-4-hydroxy-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (**147**):

[0798] Dung dịch toluen/TFA theo tỷ lệ 1:1 (4ml) được bổ sung vào bình chứa (13S)-4-(benzyloxy)-11-flo-3,5-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (hợp chất **147b**, 0,013g, 0,022mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, hòa tan trong MeCN, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm), rửa giải bằng 5% đến 100% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 30 phút, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **147**). MS (m/z) 488,16 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 1H), 4,00 (d, J = 15,0Hz, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109,25 (ddt, J = 11,7, 6,3, 2,5Hz), -112,53 (t, J = 7,7 Hz), -115,54 (q, J = 8,4, 7,9 Hz).

Ví dụ 145: Điều chế (3S,7S)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**148**):



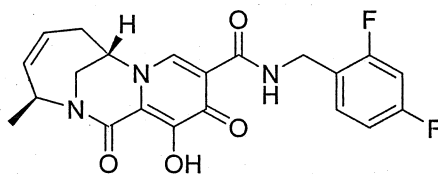
Tổng hợp (3S,7S)-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin •2TFA (**148a**):

[0799] Dung dịch chứa benzyl (3S,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (0,200g, 0,507mmol) trong TFA (5ml) được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong bình đậy kín trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được cô để tạo ra (3S,7S)-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin •2TFA, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 126,95 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3S,7S)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**148**):

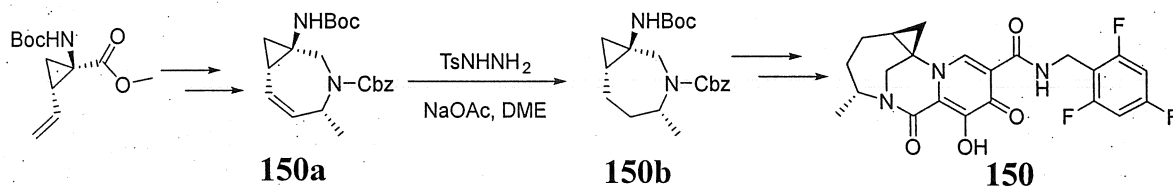
[0800] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **28** bằng cách sử dụng (3S,7S)-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin •2TFA (hợp chất **148a**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin, và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 434,23 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,28 – 7,11 (m, 2H), 5,59 – 5,38 (m, 2H), 5,33 – 5,16 (m, 1H), 4,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J = 14,4, 2,7$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,89 (dt, $J = 17,3, 8,5$ Hz, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,28 (tt, $J = 9,3, 6,2$ Hz), -112,55 (t, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 146: Điều chế (3S,7S)-N-(2,4-diflobenzyl)-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**149**):



[0801] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **148** bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 416,24 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,40 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,06 (ddd, $J = 10,7, 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 5,52 (ddt, $J = 10,3, 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,46 (dt, $J = 11,6, 2,2$ Hz, 1H), 5,31 – 5,20 (m, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 14,4, 2,8$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,90 (dt, $J = 17,3, 8,5$ Hz, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112,38 (p, $J = 7,8$ Hz), -114,98 (q, $J = 8,4$ Hz).

Ví dụ 147: Điều chế (1*aS*,4*R*,11*aS*)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1*a*,2,3,4,6,8-hexahydro-1*H*-5,11*a*-metanoxycyclopropa[*h*]pyrido[1,2-*a*][1,4]diazonin-9-carboxamit (**150**):



Tổng hợp benzyl (1*R*,4*R*,7*S*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metyl-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat (**150a**):

[0802] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **65c**, bằng cách sử dụng (*R*)-but-3-en-2-amin thay cho alylamin, và benzyl clorofomat và kali cacbonat để bảo vệ Cbz thay cho đi-*tert*-butyl dicacbonat và trimetylamin để bảo vệ Boc. MS (*m/z*) 372,77 [*M*+*H*]⁺.

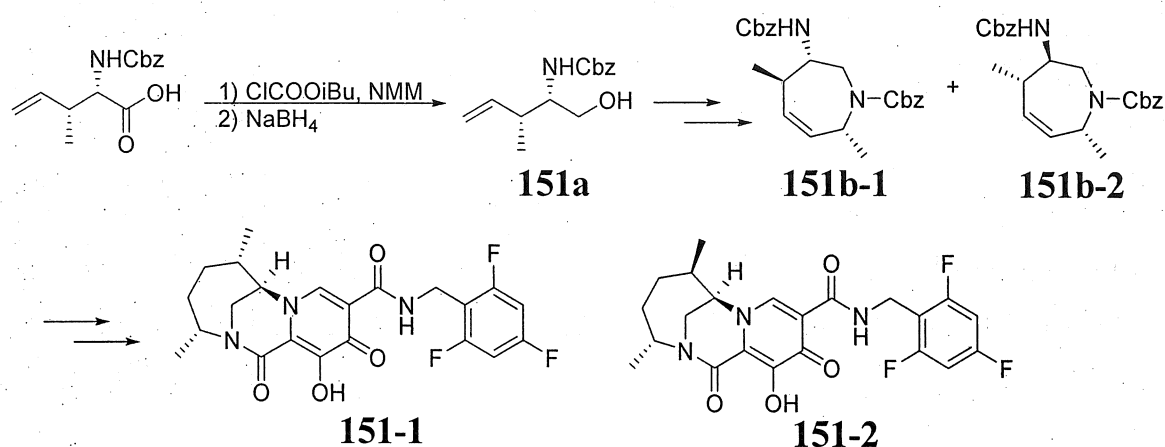
Tổng hợp benzyl (1*R*,4*R*,7*R*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metyl-3-azabixyclo[5.1.0]octan-3-carboxylat (**150b**):

[0803] Hỗn hợp gồm benzyl (1*R*,4*R*,7*S*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metyl-3-azabixyclo[5.1.0] oct-5-en-3-carboxylat (hợp chất **150a**, 171,6mg, 0,461mmol), *p*-toluensulfonhydrazit (646,6mg, 3,47mmol), và natri axetat (569,1mg, 6,94mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (7,5ml) và nước (0,75ml) được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 17 giờ. Thêm *p*-toluensulfonhydrazit (646,1mg, 3,47mmol), natri axetat (569,5mg, 6,94mmol), 1,2-đimetoxyetan (7,5ml), và nước (0,75ml) được bổ sung vào, trước khi hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong bể ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết DME và cặn được hòa tan trong nước (30ml), và chiết bằng etyl axetat (2 x 30ml). Các phần chiết được rửa bằng nước (30ml), làm khô trên MgSO₄, và được cô. Cặn thô được đưa đến cùng điều kiện với *p*-toluensulfonhydrazit (1746mg, 9,38mmol), natri axetat (1548mg, 18,9mmol), 1,2-đimetoxyetan (20ml), và nước (2ml) hai lần và sau đó được chiết như nêu trên. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 5% đến 30% etyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **150b**). MS (*m/z*) 374,83 [*M*+*H*]⁺.

Tổng hợp (1*aS*,4*R*,11*aS*)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1*a*,2,3,4,6,8-hexahydro-1*H*-5,11*a*-metanoxycyclopropa[*h*]pyrido[1,2-*a*][1,4]diazonin-9-carboxamit (**150**):

[0804] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **65-2**, bằng cách sử dụng benzyl (1*R*,4*R*,7*R*)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metyl-3-azabixyclo[5.1.0]octan-3-carboxylat (150b) thay cho benzyl (1*S*,7*R*)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat (hợp chất **65d-2**). MS (m/z) 448,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 2H), 4,63 – 4,51 (m, 3H), 4,08 (dd, $J = 15,0, 1,4$ Hz, 1H), 3,42 (dq, $J = 11,2, 7,1, 2,6$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,38 – 1,20 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,36, -111,13 (tt, $J = 9,0, 6,2$ Hz), -113,89 (t, $J = 7,0$ Hz).

Ví dụ 148: Điều chế (3*R*,6*S*,7*R*)- và (3*R*,6*R*,7*S*)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (151-1 và 151-2):



Tổng hợp benzyl rac-((2*S*,3*R*)-1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)carbamit (**151a**):

[0805] Dung dịch chứa axit (2*S*,3*R*)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-metyl-pent-4-enoic triệt quang (2,0g, 7,60mmol) và 4-metylmorpholin (1ml, 9,20mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được khuấy trong bể làm lạnh bằng nước đá khi isobutyl clorofomat (1,2ml, 9,10mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và các chất rắn được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml).

[0806] Dịch lọc được khuấy trong bể nước đá-muối làm dung dịch chứa natri bohyđrua trong nước (4ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng tiếp bằng nước (16ml) và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50ml) và nước (50ml) trước khi sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (100ml x 2). Các phần chiết được rửa bằng nước muối (100ml),

và các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 15% đến 55% etyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **151a**). MS (m/z) 249,81 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (3*R*,4*S*,7*R*) và (3*S*,4*R*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (**151b-1** và **151b-2**):

[0807] Hỗn hợp gồm các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **129d**, bằng cách sử dụng benzyl rac-((2*S*,3*R*)-1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)-carbammat (hợp chất **151a**) thay cho *tert*-butyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **129b**) và (*R*)-but-3-en-2-amin thay cho 1-vinylxyclopropanamin; hydroclorua (hợp chất **129a**). hai chất đồng phân không đối quang được tách theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 30% etyl axetat trong hexan để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng các chất đồng phân lập thể đã được tách. Hợp chất **151b-1**: MS (m/z) 409,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; hợp chất **151b-2**: MS (m/z) 409,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (3*R*,6*S*,7*R*)- và (3*R*,6*R*,7*S*)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (151-1 và 151-2):

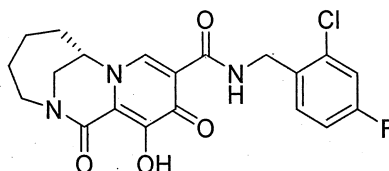
[0808] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **65-1** và hợp chất **65-2** bằng cách sử dụng benzyl (3*R*,4*S*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat hoặc (3*S*,4*R*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **151b-1** hoặc hợp chất **151b-2**) thay cho benzyl (1*R*,7*S*)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat hoặc (1*S*,7*R*)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-azabixyclo[5.1.0]oct-5-en-3-carboxylat (hợp chất **65d-1** hoặc hợp chất **65d-2**).

[0809] Hợp chất **151-1**: MS (m/z) 450,23,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,50 (dp, $J = 10,3, 6,8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 2H), 2,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 1,85 (dt, $J = 14,4, 7,0$ Hz, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,34, -111,13 (tt, $J = 9,4, 6,3$ Hz), -113,84 (t, $J = 7,2$ Hz).

[0810] Hợp chất **151-2**: MS (m/z) 450,23,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,50 (dp, $J = 10,3, 6,8$

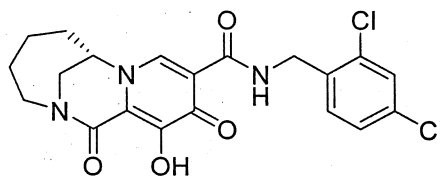
Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 2H), 2,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 1,85 (dt, $J = 14,4$, 7,0Hz, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,34, -111,13 (tt, $J = 9,4$, 6,3 Hz), -113,84 (t, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 149: Điều chế (7S)-N-(2-clo-4-flo-benzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (152):



[0811] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (2-clo-4-flo-phenyl) metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 420,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8$, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,6$, 6,2 Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 8,5$, 2,6 Hz, 1H), 4,79 – 4,76 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,14 (dt, $J = 13,2$, 7,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 14,6$, 1,9 Hz, 1H), 3,08 (ddd, $J = 13,1$, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,15 (q, $J = 12,0$ Hz, 1H).

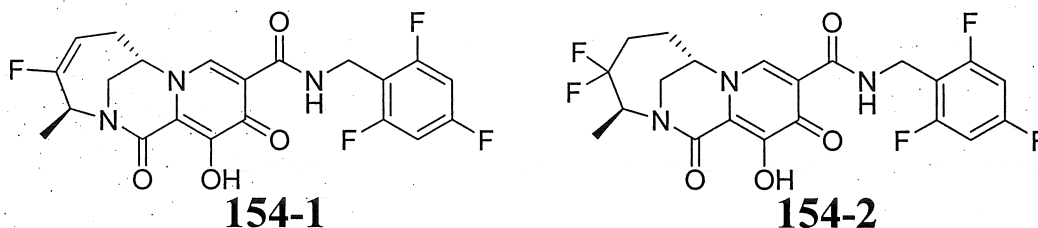
Ví dụ 150: Điều chế (7S)-N-(2,4-điclobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (153):



[0812] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (2,4-đi-clo-phenyl)metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 436,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,3$, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,15 (dt, $J = 15,0$, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,22 – 1,09 (m, 1H).

Ví dụ 151: Điều chế (3S,7S)-4-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (3S,7S)-4,4-

điflo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (154-1 và 154-2):

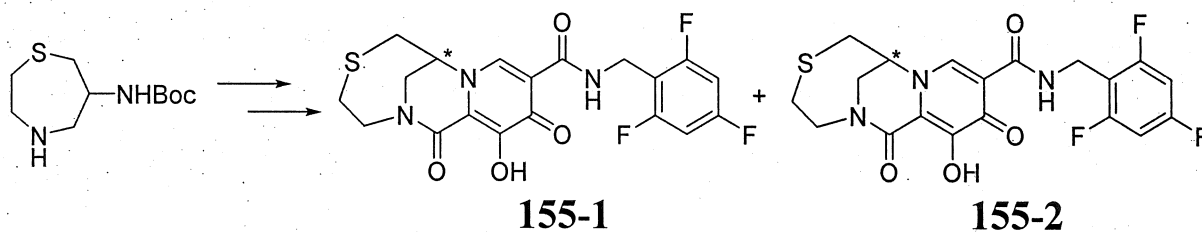


[0813] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **118-2** và hợp chất **113**, bằng cách sử dụng (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**144b**) thay cho (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit.

[0814] Hợp chất **154-1**: MS (m/z) 452,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,41 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,97 – 6,77 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,38 – 5,23 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 14,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,93 (dt, $J = 18,0, 8,8$ Hz, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,44 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 3H).

[0815] Hợp chất **154-2**: MS (m/z) 472,25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 4,93 – 4,79 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 3,80 – 3,57 (m, 4H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,02 (m, 3H), 1,38 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 152: Điều chế (7S)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]thiadiazonin-10-carboxamit và (7R)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]-thiadiazonin-10-carboxamit (155-1 và 155-2):



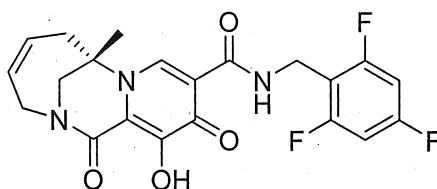
[0816] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **70**, bằng cách sử dụng tert-butyl (1,4-thiazepan-6-yl)carbammat thay cho tert-butyl (S)-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (hợp chất **70c**), và được phân tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân lập thể được tách sau khi khử bảo vệ benzyl (sắc ký SFC

trên IB 4,6x100mm 5 mic rửa giải bằng 45% EtOH-TFA, lưu tốc 3ml/phút, 100 bar, 40°C, 5ul).
MS (m/z) 440,1 $[M+H]^+$.

[0817] Hợp chất **155-1**: ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 4,77 – 4,55 (m, 4H), 4,08 (dd, $J = 14,5, 2,5\text{Hz}$, 1H), 3,78 (d, $J = 14,6\text{ Hz}$, 1H), 3,37 – 3,11 (m, 3H), 2,90 (ddd, $J = 14,5, 8,1, 5,7\text{ Hz}$, 2H).

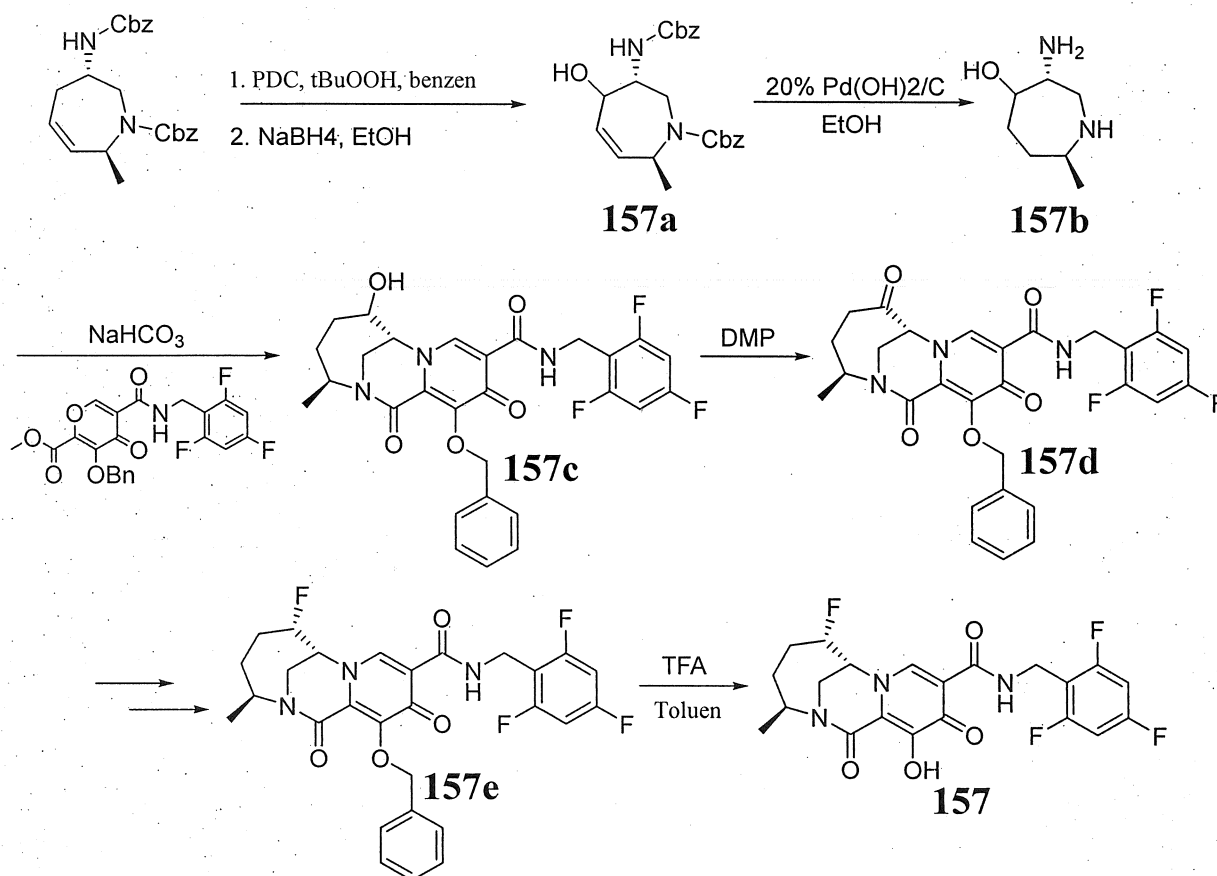
[0818] Hợp chất **155-2**: ^1H NMR (400MHz, cloform- d) δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 4,77 – 4,55 (m, 4H), 4,08 (dd, $J = 14,5, 2,5\text{Hz}$, 1H), 3,78 (d, $J = 14,6\text{ Hz}$, 1H), 3,37 – 3,11 (m, 3H), 2,90 (ddd, $J = 14,5, 8,1, 5,7\text{ Hz}$, 2H).

Ví dụ 153: Điều chế (7S)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (156):



[0819] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **148**, bằng cách sử dụng tert-butyl (3S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-3-metyl-4,7-dihydro-2H-azepin-1-carboxylat thay cho benzyl (3S,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat. MS (m/z) 434,20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (t, $J = 5,8\text{ Hz}$, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,21 (ddd, $J = 11,7, 8,7, 3,1\text{ Hz}$, 2H), 5,73 – 5,57 (m, 2H), 4,94 – 4,82 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 5,8\text{ Hz}$, 2H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,58 (d, $J = 14,3\text{ Hz}$, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,43 (d, $J = 16,3\text{ Hz}$, 1H), 1,67 (s, 3H).

Ví dụ 154: Điều chế (3S,6S,7R)-6-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (157):



Tổng hợp benzyl (3R,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**157a**):

[0820] Celite (1,058g) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl (3S,7S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carboxylat (1,06g, 2,68mmol) trong benzen (28ml) ở nhiệt độ trong phòng. Pyridini dicromat (4,036g, 10,7mmol), tiếp theo là tert-butyl hydroperoxit (1,03ml, 10,7mmol), được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite, bánh lọc được rửa bằng EtOAc, và dịch lọc được trộn với dung dịch natri thiosulfat 1N và khuấy kỹ trong thời gian 1 giờ. Các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, đã được trộn với silicagel, cô đến khô, và được tinh chế theo pha thường sắc ký (24g silicagel, 0% đến 70% EtOAc/hexan, nạp khô) để tạo ra benzyl (3R,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-metyl-4-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat. MS (*m/z*) 408,86 [M+H]⁺.

[0821] Benzyl (3R,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-metyl-4-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat được hòa tan trong EtOH (10,0ml) ở nhiệt độ 0°C. Natri bohydrua (97,7mg, 2,58mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lấy ra khỏi bể làm mát và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ngược lại đến

0°C, và được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa nhỏ giọt. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô để loại bỏ EtOH, phân bố giữa EtOAc (50,0ml) và nước (20,0ml), và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **157a**). MS (m/z) 410,89 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3R,7S)-3-amino-7-metylazepan-4-ol (**157b**):

[0822] Benzyl (3R,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-7-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **157a**, 500mg, 1,22mmol) được hòa tan trong EtOH (10,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và 20% Pd(OH)₂/C (50% trọng lượng nước, 90,0mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được loại khí và sục nitơ ba lần, sau đó được loại khí và sục hydro ba lần, trước khi nó được hydro hóa trong điều kiện bóng hydro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, bánh lọc được rửa bằng EtOH, và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **157b**), mà được chuyển tiếp không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 145,07 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3S,6R,7R)-12-(benzyloxy)-6-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**157c**):

[0823] (3R,7S)-3-amino-7-metylazepan-4-ol (**157b**, 156mg, 1,08mmol) và metyl 3-benzyloxy-4-oxo-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyran-2-carboxylat (484mg, 1,08mmol) được xử lý bằng hỗn hợp gồm MeOH (10,0ml) và nước (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Natri bicarbonat (182mg, 2,16mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, và cặn thu được phân bố giữa EtOAc (50ml) và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và được cô. Cặn được hòa tan lại trong MeOH (10ml), và xử lý bằng dung dịch nước LiOH 5M (1ml) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, hoà tan lại trong EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, dịch lọc đã được trộn với silicagel, cô đến khô, và được tinh chế theo pha thường sắc ký (12g silicagel, 0% đến 100% EtOAc/hexan tiếp theo là 0% đến 10% MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **157c**). MS (m/z) 542,15 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3S,7R)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**157d**):

[0824] (3S,6R,7R)-12-(benzyloxy)-6-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất

157c, 121mg, 0,223mmol) được hòa tan trong DCM (3,0ml) ở nhiệt độ 0°C. DMP (142mg, 0,335mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được lấy ra khỏi bể làm nguội và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 natri thiosulfat (5ml) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5ml), và khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (20ml), các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và được cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký pha thường (12g silicagel, 0% đến 100% EtOAc/hexan, tiếp đó 10% đến 10% MeOH/EtOAc) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **157d**). MS (*m/z*) 540,11 [M+H]⁺.

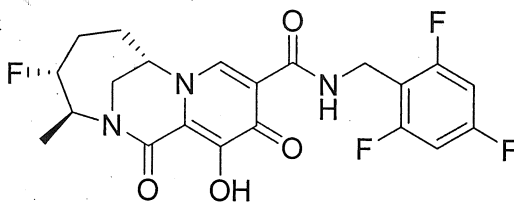
Tổng hợp (3S,6S,7R)-12-(benzyloxy)-6-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**157e**):

[0825] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **53d-1**, bằng cách sử dụng (3S,7R)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **157d**) thay cho benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-oxoazepan-1-carboxylat (hợp chất **53b-1**).

Tổng hợp (3S,6S,7R)-6-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**157**):

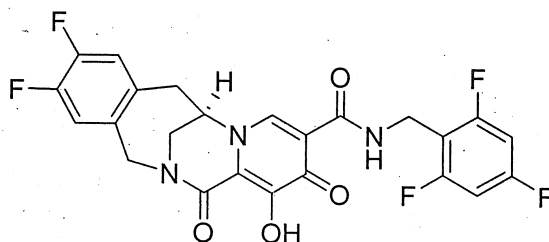
[0826] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **147**, bằng cách sử dụng (3S,6S,7R)-12-(benzyloxy)-6-flo-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **157d**) thay cho (13S)-4-(benzyloxy)-11-flo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-3,5,8,13-tetrahydro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-2-carboxamit (hợp chất **147b**). MS (*m/z*) 454,22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 5,22 (dq, J = 50,8, 7,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 3H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 12,9, 11,1 Hz, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 1,97 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 155: Điều chế (3S,4R,7S)-4-flo-12-hydroxy-3-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (158):



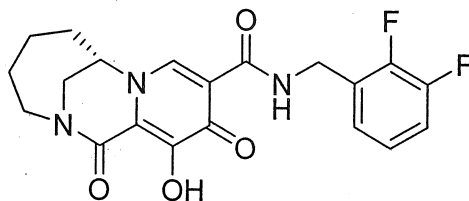
[0827] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **157**, bằng cách sử dụng (3S,7S)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **144b**) thay cho (3S,7R)-12-(benzyloxy)-3-metyl-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **157d**). MS (m/z) 454,25 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 8,43 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 5,02 (ddd, $J = 48,7, 6,8, 4,7$ Hz, 2H), 4,79 – 4,53 (m, 3H), 3,70 (t, $J = 2,7$ Hz, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 23H), 1,49 (dddd, $J = 35,8, 16,3, 13,5, 3,0$ Hz, 2H), 1,37 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 156: Điều chế (6R)-9,10-điflo-1-hydroxy-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]điazonin-3-carboxamit (159):



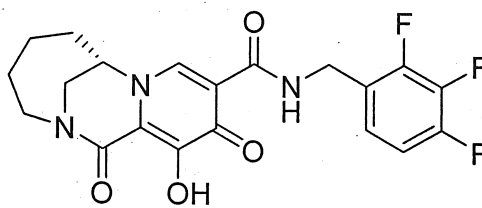
[0828] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **127-2**, bằng cách sử dụng 6,7-điflo-3,4-đihydronaphtalen-2(1H)-on thay cho 6-clo-3,4-đihydronaphtalen-2(1H)-on. Tách không đối xứng theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng (IH, hexan/EtOAc theo tỷ lệ 60:40) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **159**) sau khi khử bảo vệ đối với định được rửa giải thứ hai. MS (m/z) 506,15 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 11,7, 8,1$ Hz, 1H), 7,34 – 7,14 (m, 3H), 5,46 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,98 (td, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,43 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 14,9, 2,8$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 15,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 15,1, 7,6$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,26 (tt, $J = 9,4, 6,3$ Hz), -112,59 (t, $J = 7,2$ Hz), -141,08 (ddd, $J = 20,7, 11,6, 8,2$ Hz), -141,92 (dt, $J = 20,8, 10,0$ Hz).

Ví dụ 157: (7S)-N-(2,3-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (160):



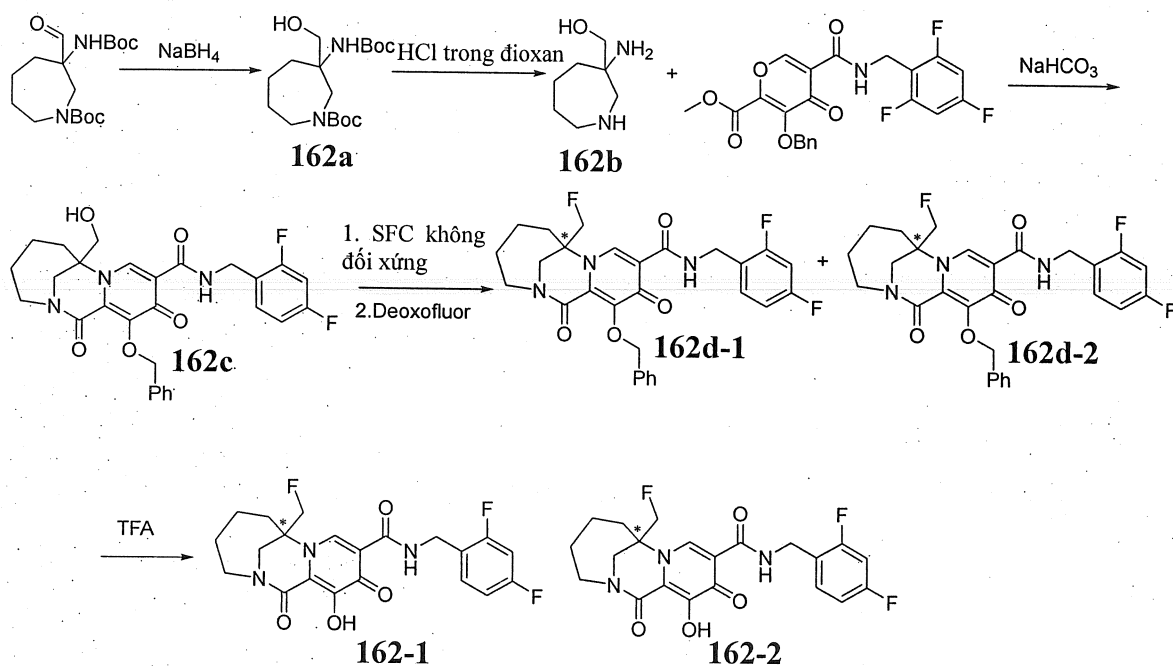
[0829] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (2,3-điflophenyl)metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 404,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,27 – 7,09 (m, 3H), 4,72 (m, 3H), 4,34 (dt, $J = 13,3, 8,0$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,21 (ddd, $J = 13,4, 7,1, 3,0$ Hz, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,96 – 1,74 (m, 2H), 1,33 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H).

Ví dụ 158: (7S)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,3,4-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (161):



[0830] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **51**, bằng cách sử dụng (2,3,4-triflophenyl)metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 422,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 7,22 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 4,69 (m, 3H), 4,34 (dt, $J = 13,4, 8,1$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 14,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,32 (q, $J = 12,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 159: Điều chế (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit và (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (162-1 và 162-2):



Tổng hợp tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(hydroxymethyl)azepan-1-carboxylat (**162a**):

[0831] NaBH_4 (0,0955g, 2,52mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-formylazepan-1-carboxylat (0,56g, 1,68mmol) trong MeOH (6ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, pha loãng bằng EtOAc (20ml), và rửa bằng NaHCO_3 (15ml), H_2O , và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , và cô, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **162a**) không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 367,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp (3-aminoazepan-3-yl)metanol (**162b**):

[0832] Dung dịch HCl 4M trong đioxan (0,84ml, 3,36mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(hydroxymethyl)azepan-1-carboxylat (hợp chất **162a**, 0,579g, 1,68mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, dung môi được loại bỏ trong chân không, và hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **162b**) thu được ở dạng muối HCl . MS (m/z) 145,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-(hydroxymethyl)-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**162c**):

[0833] (3-aminoazepan-3-yl)metanol; HCl (hợp chất **162b**, 28,5mg, 0,112mmol) và NaHCO_3 (0,075g, 0,894mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-

diflobenzyl) carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (0,05g, 0,112mmol) trong MeOH (1ml) và H₂O (0,1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, sau đó ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (10ml), rửa bằng H₂O (10ml), và làm khô trên MgSO₄. Dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế by silic đioxit cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **162c**). MS (*m/z*) 524,1 [M+H]⁺.

Tổng hợp (7S)- và (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-(flometyl)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7-,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**162d-1** và **162d-2**):

[0834] 12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-(hydroxymetyl)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **162c**) được tách thành từng chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp sắc ký SFC điều chế trên cột IA bằng cách sử dụng metanol đồng dung môi. Từng chất đồng phân đối ảnh (0,05g, 0,09mmol) được hòa tan trong DCM ở nhiệt độ 0°C trong N₂, và Deoxo-fluor (0,245g, 1,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày, sau đó được tôi bằng bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa ở nhiệt độ 0°C, khuấy trong thời gian 1 giờ. Pha hữu cơ được tách và làm khô trên MgSO₄, cô, và cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **162d-1** và hợp chất **162d-2**). MS (*m/z*) 526,2 [M+H]⁺.

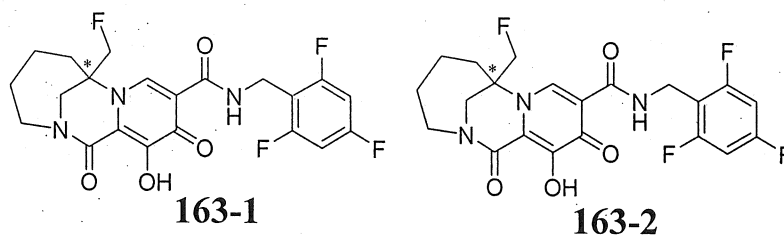
Tổng hợp (7S)- và (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-(flometyl)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7-,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**162-1** và **162-2**):

[0835] TFA (1ml) được bổ sung vào (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-(flometyl)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit hoặc (7R)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-(flometyl)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **162d-1** hoặc hợp chất **162d-2**, 0,03g, 0,055mmol) trong toluen (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô, và chất liệu thô tạo ra được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **162-1** và hợp chất **162-2**). MS (*m/z*) 436,2 [M+H]⁺.

[0836] Hợp chất **162-1**: ¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,49 – 4,26 (m, 1H), 3,98 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 1H), 2,24 – 1,41 (m, 6H).

[0837] Hợp chất **162-2**: ^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (s, 1H), 7,42 (q, $J = 8,0$, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (q, $J = 9,7$ Hz, 2H), 5,19 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,38(m, 1H), 3,98 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,17(m, 1H), 2,01 – 1,6(m, 6H).

Ví dụ 160: Điều chế (7S)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-7-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit và (7R)-N-(2,4,6-triflobenzyl)-7-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**163-1** và **163-2**):

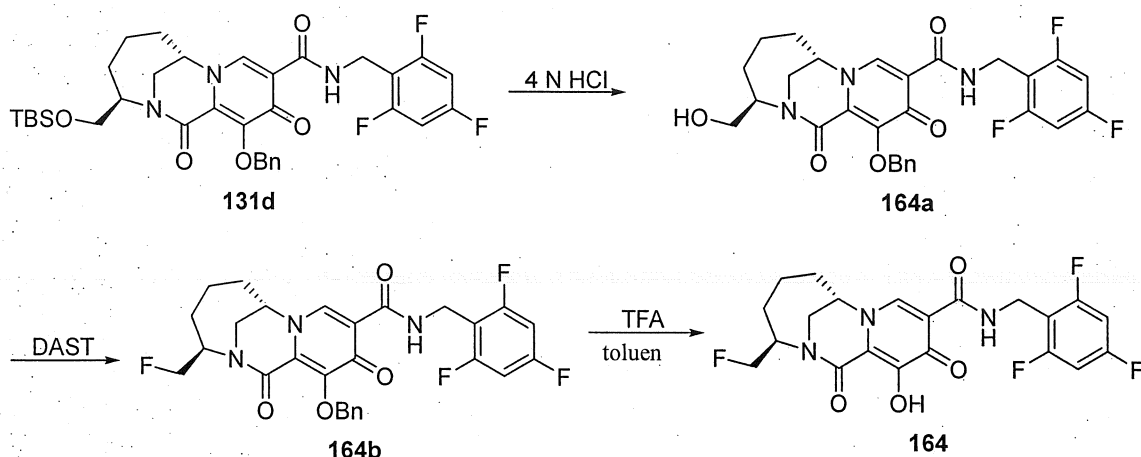


[0838] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự như hợp chất **162-1** và hợp chất **162-2**, bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 454,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0839] Hợp chất **163-1**: ^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (s, 2H), 6,91 (t, $J = 8,5$ Hz, 4H), 5,21 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,40 (dt, $J = 13,4$, 6,7 Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,20 (dd, $J = 13,2$, 6,5Hz, 2H), 2,08 – 1,77 (m, 7H), 1,54 (td, $J = 17,4$, 16,8, 9,5Hz, 2H).

[0840] Hợp chất **163-2**: ^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (s, 2H), 6,91 (dd, $J = 9,0$, 7,9 Hz, 3H), 5,21 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,40 (dt, $J = 13,4$, 6,6 Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,81 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,20 (dd, $J = 13,2$, 6,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 0H), 2,09 – 1,79 (m, 6H), 1,61 – 1,46 (m, 2H).

Ví dụ 161: Điều chế (3R,7S)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**164**):



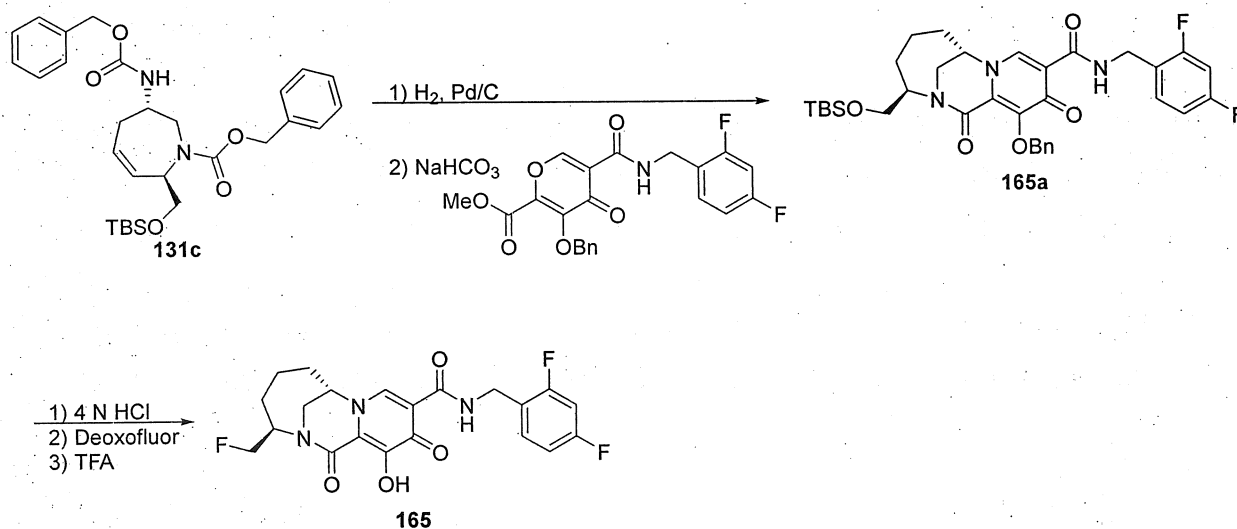
[0841] (1S,10R)-6-benzyloxy-10-(hydroxymetyl)-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-triflophenyl)metyl]-2,9-diazatrixyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dien-4-carboxamit (hợp chất **164a**) được điều chế từ (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **131d**, 40,6mg, 61,9umol) như được bộc lộ ở bước thứ nhất của quy trình tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(diflometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **131e**).

[0842] Dung dịch chứa (1S,10R)-6-benzyloxy-10-(hydroxymetyl)-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-triflophenyl)metyl]-2,9-diazatrixyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dien-4-carboxamit (hợp chất **164a**, 61,9umol) trong điclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi (dietylamino)luu huỳnh triflorua (DAST, 2 giọt) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khoảng 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C và được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5ml) và sản phẩm được chiết bằng điclometan (2 x 10ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô (MgSO₄), và cô để thu được (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **164b**) thô. MS (*m/z*) 544,20 [M+H]⁺.

[0843] (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **164b**) thô được hòa tan trong toluen (1ml) và axit trifloaxetic (1ml). Sau khi dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm), rửa giải bằng 10% đến 70% axetonitril trong nước (0,1% axit trifloaxetic), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất **164**). MS (*m/z*) 454,17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,35 (d, J

= 6,5Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,84 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 4,73 – 4,51 (m, 5H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 3,77 (dt, $J = 14,9$, 2,7 Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 15,0$, 1,8 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 14,6$, 7,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,55 (dt, $J = 14,4$, 11,5Hz, 1H), 1,24 – 1,09 (m, 1H).

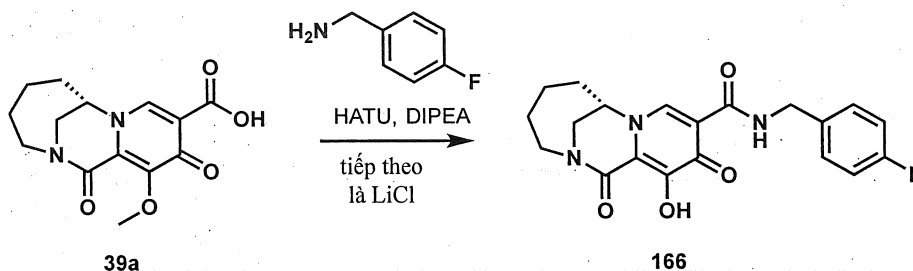
Ví dụ 162: Điều chế (3R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (165):



[0844] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như (3R,7S)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất 164), bằng cách sử dụng benzyl (3S,7R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**131c**) và metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat.

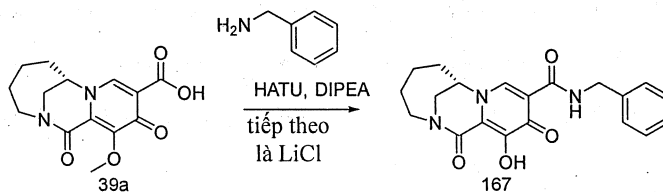
[0845] MS (m/z) 436,19 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,8$, 6,5Hz, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 3,78 (dt, $J = 15,0$, 2,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 15,0$, 1,8 Hz, 1H), 2,12 (dt, $J = 15,5$, 2,3 Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 14,6$, 7,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,56 (dt, $J = 14,6$, 11,6 Hz, 1H), 1,25 – 1,09 (m, 1H).

Ví dụ 163: (7S)-N-(4-flobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (166):



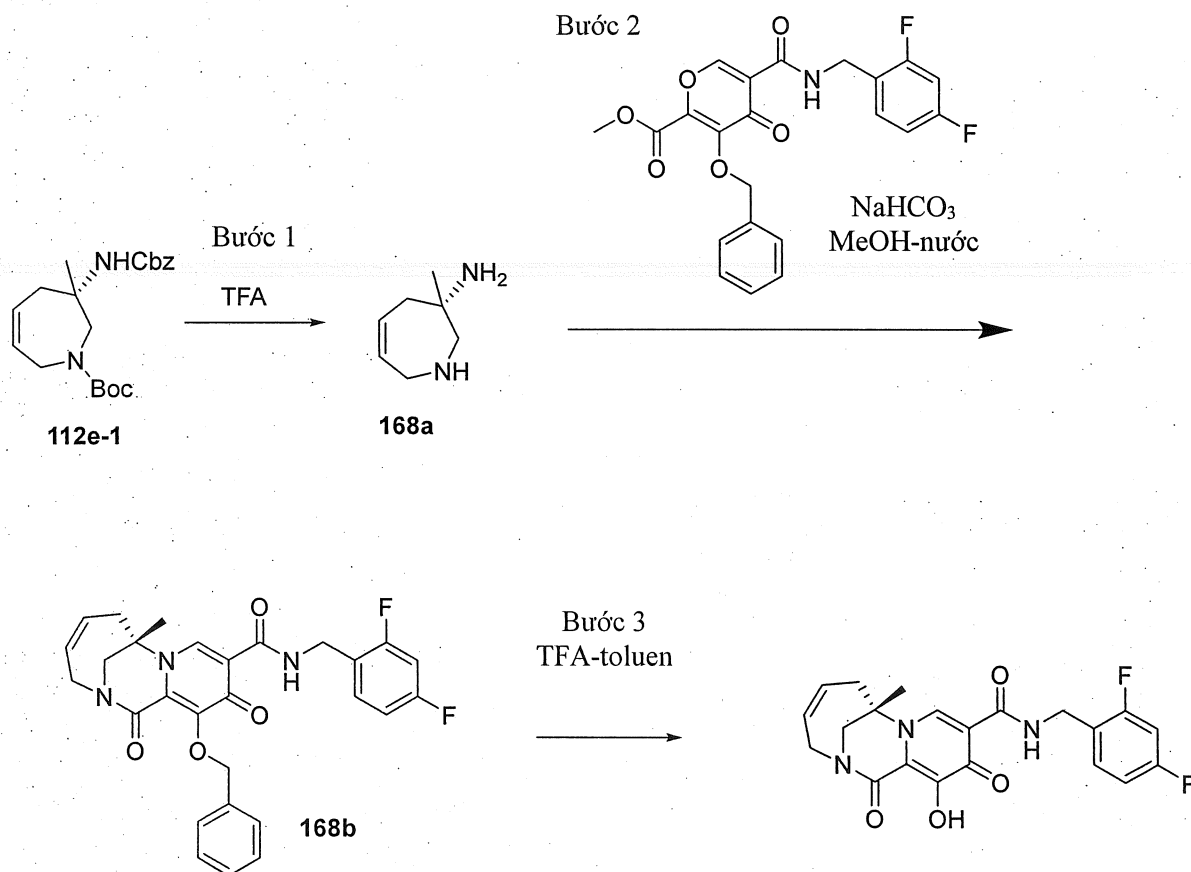
[0846] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo 1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]-điazonin-10-carboxamit (hợp chất **51**) chỉ khác bằng cách sử dụng (4-flophenyl)metanamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 386,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 2H), 7,09 – 6,94 (m, 2H), 4,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,34 (dt, $J = 13,4, 8,2$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 14,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,21 (ddd, $J = 13,3, 7,1, 3,0$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,73 (m, 2H), 1,32 (q, $J = 12,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 164: (7S)-N-benzyl-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (167):



[0847] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo 1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]-điazonin-10-carboxamit (hợp chất **51**) trừ việc sử dụng benzylamin thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl) metanamin. MS (m/z) 368,2 $[M+H]^+$.

[0848] Ví dụ 165: Điều chế (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (168):



Bước 1. Tổng hợp (S)-3-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin (168a):

[0849] Tert-butyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **112e-1**) (1000mg, 2,77mol) được hòa tan trong TFA (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đậy kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được cô đến khô. Sản phẩm was then thu được ở dạng muối TFA mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS (m/z) 127,18 $[M+H]^+$.

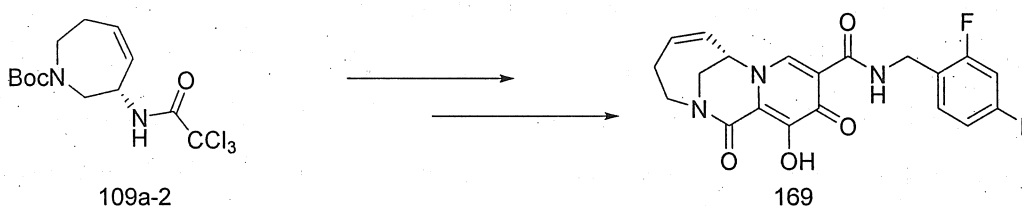
Bước 2. Tổng hợp (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (168b):

[0850] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**) trừ việc sử dụng muối bis TFA của (S)-3-metyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-amin (hợp chất **168a**) thay cho 1,4-oxazepan-6-amin. MS (m/z) 506,20 $[M+H]^+$.

Bước 3. Tổng hợp (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**168**):

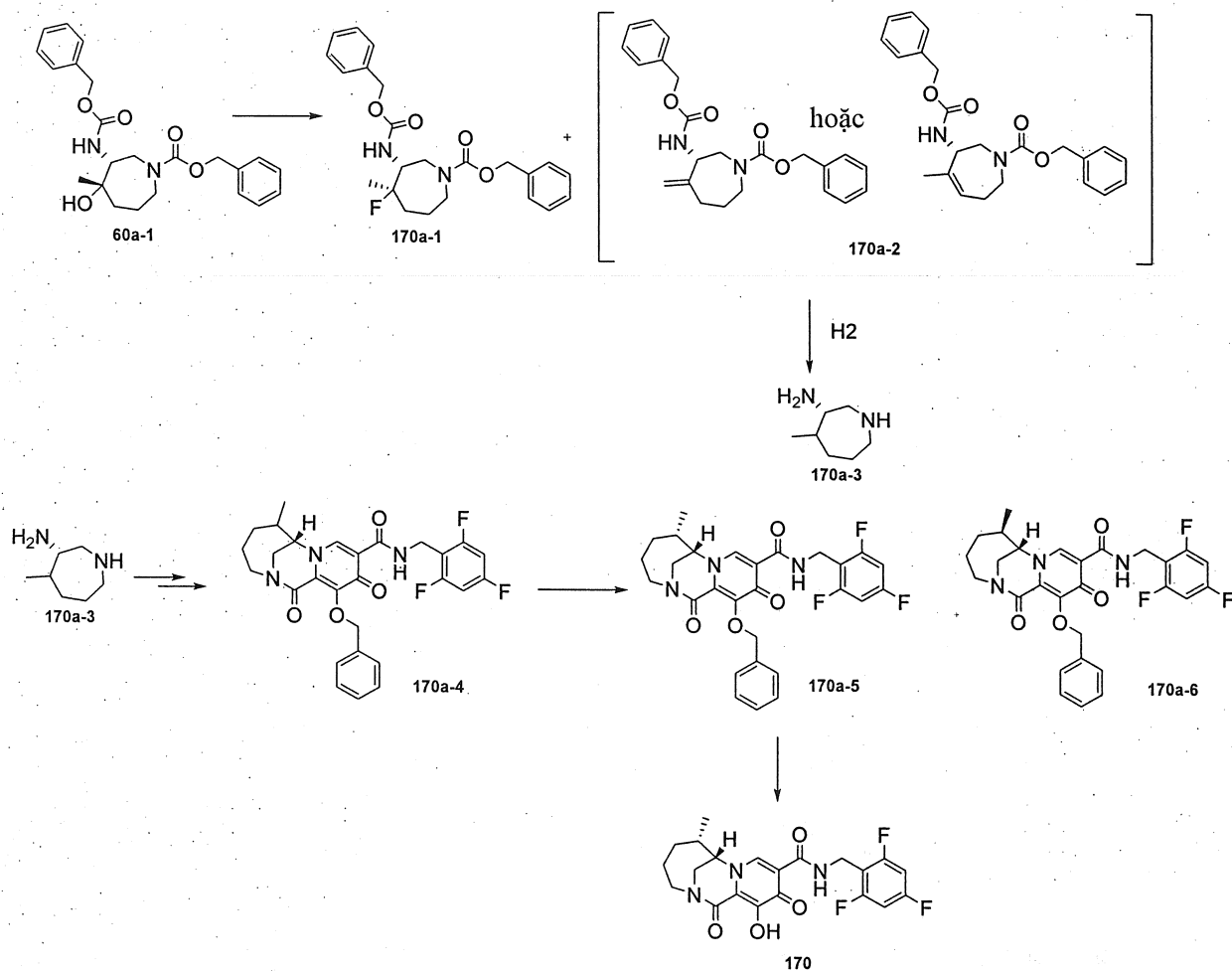
[0851] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28**) bằng cách sử dụng (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **168b**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido [1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**). MS (m/z) 416,18 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,45 (td, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 5,82 – 5,60 (m, 1H), 5,18 – 4,99 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,00 – 3,63 (m, 4H), 2,76 – 2,45 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

Ví dụ 166: Điều chế (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**169**):



[0852] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7R)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **84**) bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-2**) và metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho tert-butyl (R)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-1**) và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 402,34 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,42 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (tdd, $J = 8,6, 2,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,80 (dddd, $J = 10,6, 9,1, 4,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,60 (dt, $J = 11,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,21 (td, $J = 12,2, 6,6$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 14,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,81 (dt, $J = 15,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 12,9, 8,4$ Hz, 1H), 2,94 – 2,74 (m, 1H), 2,30 (ddd, $J = 15,7, 9,1, 6,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 167: Điều chế (6S,7S)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**170**):



Tổng hợp benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-metylenazepan-1-carboxylat và benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-metyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (170a-2):

[0853] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etyl-4-floazepan-1-carboxylat (hợp chất 105b-2) theo Ví dụ 102 trừ việc sử dụng benzyl (3R,4S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxy-4-metylazepan-1-carboxylat thay cho benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-etyl-4-hydroxyazepan-1-carboxylat (hợp chất 105a). MS (m/z) 395,12 [M+H]⁺.

Tổng hợp (3S)-4-metylazepan-3-amin (170a-3):

[0854] Benzyl (S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-metylenazepan-1-carboxylat (hợp chất 170a-2, 150mg, 0,38mmol) được hòa tan trong 20ml etanol tuyệt đối và được phun trong khí quyển argon. Paladi hydroxit trên cacbon (53,4mg, 0,076mmol, 20% Pd trọng lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được phun trong môi trường hydro nguyên tử (1atm, bóng). Hỗn hợp này được khuấy kỹ qua đêm và được vẩy nước trong khí quyển argon. Nó được lọc qua đệm

Celite®. Celite® được rửa bằng etanol tuyệt đối và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 128,23 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (6S,7S)-12-(benzyloxy)-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**170a-5**) và (6R,7S)-12-(benzyloxy)-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**170a-6**):

[0855] Các hợp chất (7S)-12-(benzyloxy)-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **170a-4**) được điều chế theo cách tương tự (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**) theo Ví dụ 25 bằng cách sử dụng (3S)-4-metylazepan-3-amin (hợp chất **170a-3**) và methyl 3-benzyloxy-4-oxo-5-[(2,4,6-triflophenyl)methylcarbamoyl]pyran-2-carboxylat thay cho 1,4-oxazepan-6-amin và methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z): 526,21 $[M+H]^+$.

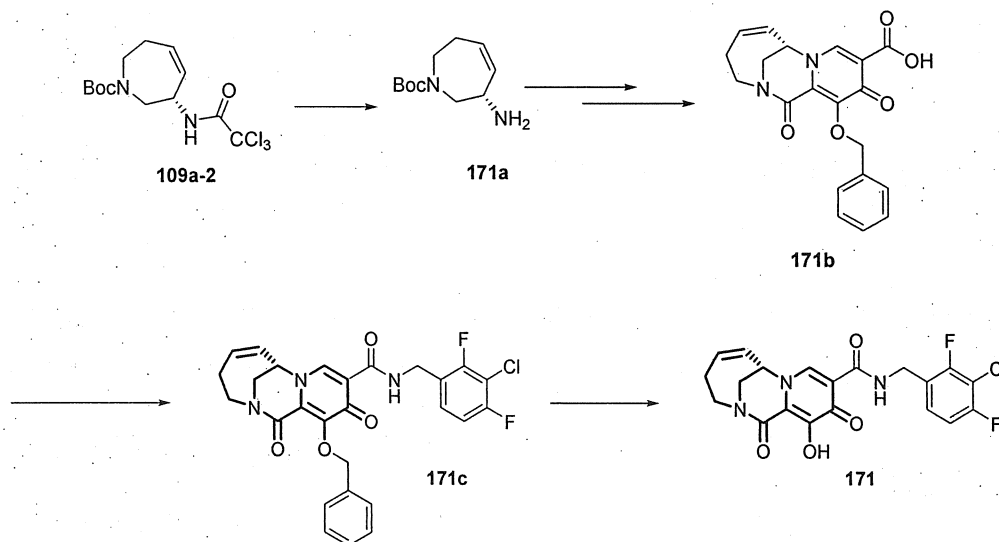
[0856] Hỗn hợp này được tách theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra (6S,7S)-12-(benzyloxy)-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **170a-5**). MS (m/z): 526,13 và (6R,7S)-12-(benzyloxy)-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **170a-6**). MS (m/z): 526,25. Tâm lập thể tại vị trí methyl được quy một cách tùy ý.

Tổng hợp (6S,7S)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**170**):

[0857] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28**) bằng cách sử dụng (6S,7S)-12-(benzyloxy)-6-metyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **170a-5**) thay cho (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **28a**). MS (m/z) 436,23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,28–7,15 (m, 2H), 4,64–4,49 (m, 2H), 4,36 (q, J = 2,5Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,9, 2,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 14,8, 2,1 Hz, 1H), 3,03 (dt, J =

12,7, 5,9 Hz, 1H), 1,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 1,90–1,74 (m, 1H), 1,72–1,57 (m, 2H), 1,39–1,26 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 168: Tổng hợp (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (171):



[0858] Hợp chất **171a** được điều chế theo cách tương tự tert-butyl (R)-3-amino-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109b-1**) bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-2**) thay cho tert-butyl (R)-3-(2,2,2-tricloaxetamido)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **109a-1**). MS (m/z): 213,183 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit (7S)-12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxylic (**171b**):

[0859] Điều chế được theo cách tương tự với axit 11-(benzyloxy)-1,10-đioxo-1,3,4,5,6,10-hexahydro-2,6-etanopyrido[1,2-a][1,4]điazoxin-9-carboxylic (hợp chất **23c**) bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-3-amino-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **171a**) thay cho tert-butyl 4-aminoazepan-1-carboxylat. MS (m/z): 367,100 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (7S)-12-(benzyloxy)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**171c**):

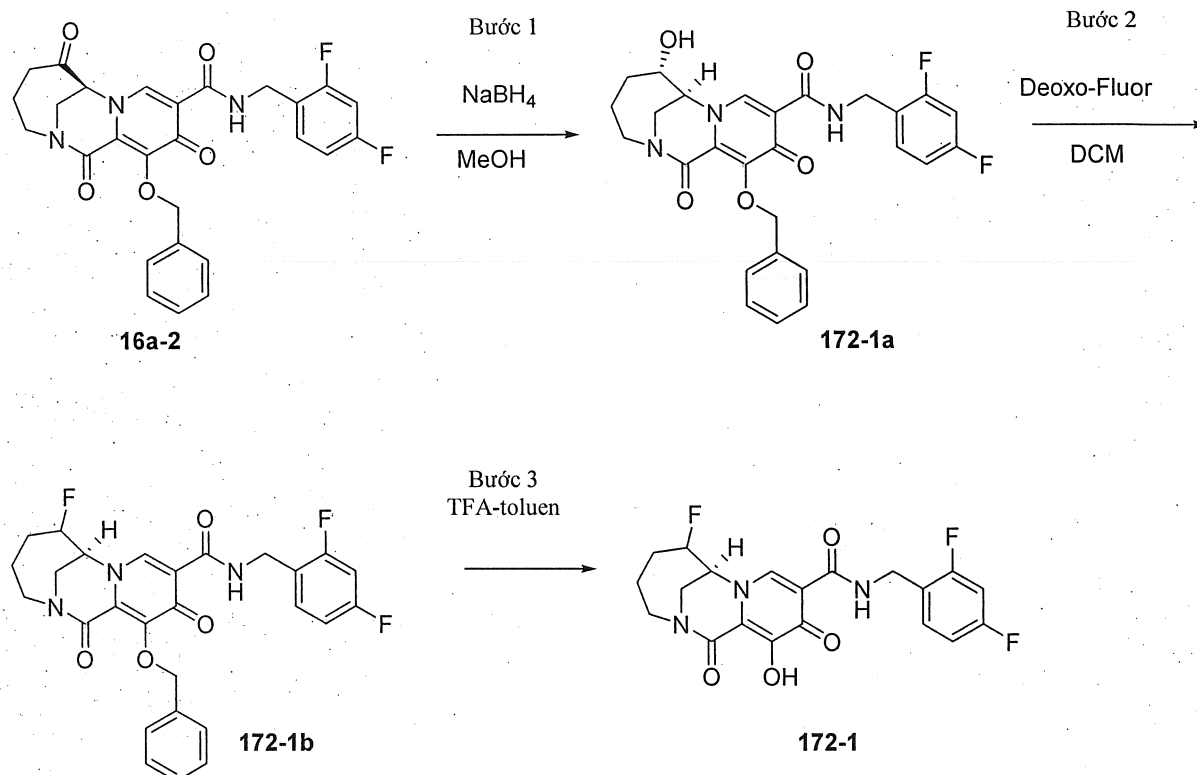
[0860] Axit (7S)-12-(benzyloxy)-1,11-đioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxylic (hợp chất **171b**) (75mg, 0,205mmol) được hòa tan trong DMF (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin (72,7mg, 0,41mmol)

được bổ sung vào, tiếp theo HATU (117mg, 0,307mmol) và N,N-diisopropyletylamin (212mg, 1,64mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra dầu màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS-ESI+ (m/z): H^+ theo tính toán cho $C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_4$, theo lý thuyết: 525,13, theo thử nghiệm: 526,09.

Tổng hợp (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**171**):

[0861] (1S)-6-benzyloxy-N-[(3-clo-2,4-điflo-phenyl)metyl]-5,8-dioxo-2,9-diazatrixyclo-[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6,12-trien-4-carboxamit từ bước trước được xử lý bằng hỗn hợp gồm toluen (1,0ml) và TFA (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, hoà tan lại trong DMF, lọc và được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha ngược. LCMS-ESI+ (m/z): H^+ theo tính toán cho $C_{20}H_{16}ClF_2N_3O_4$, theo lý thuyết: 435,08, theo thử nghiệm: 435,99. 1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 10,41 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (td, $J = 8,4, 6,2$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 5,88 – 5,71 (m, 1H), 5,60 (dq, $J = 11,7, 2,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,21 (td, $J = 12,2, 6,6$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 14,9, 2,5$ Hz, 1H), 3,81 (dt, $J = 15,4, 1,9$ Hz, 2H), 3,31 (dd, $J = 12,9, 8,4$ Hz, 1H), 2,92 – 2,78 (m, 1H), 2,30 (ddd, $J = 15,7, 9,0, 6,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 169-1: Điều chế (6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (172-1):



Bước 1: Tổng hợp (6S,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**172-1a**):

[0862] (1S)-6-Benzyloxy-N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-5,8,13-trioxo-2,9-điazatrixyclo-[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-đien-4-carboxamit (hợp chất **16a-2**) (60,0mg, 0,118mmol) trong MeOH khan (3,0ml) được xử lý bằng natri bohydrua (8,95mg, 0,236mmol) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa nhỏ giọt, chiết bằng EtOAc , lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra sản phẩm. MS (m/z): 510,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

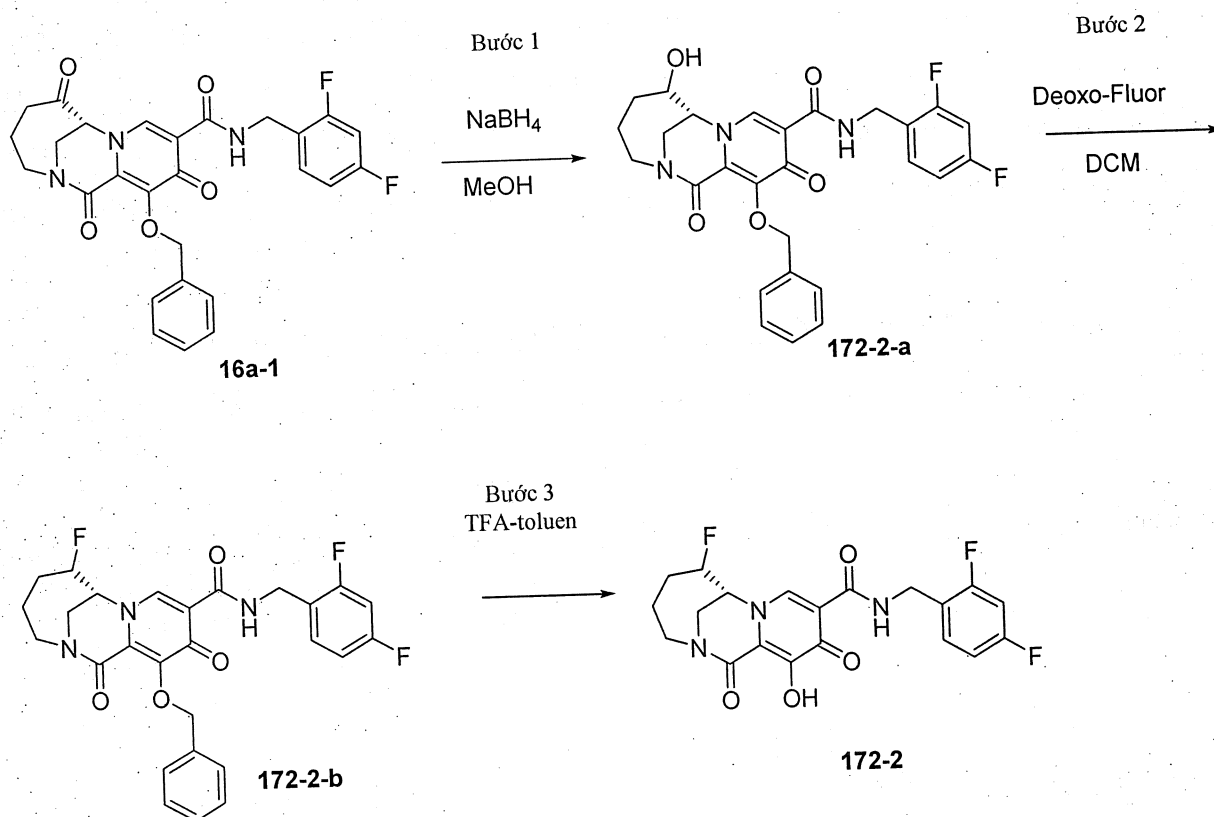
Bước 2: Tổng hợp (6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**172-1b**):

[0863] (6S,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **172-1a**) (50,0mg, 0,098mmol) trong DCM (5,0ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý bằng Deoxo-Fluor (86,8mg, 0,393mmol). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng khi nước đá tan chảy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ngược lại đến 0°C và được tôi bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Được chiết bằng EtOAc , lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô, sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (m/z) 512,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Tổng hợp (6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**172-1**):

[0864] (6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **172-1b**) (50mg, 0,098mmol) được xử lý bằng hỗn hợp gồm TFA (0,3ml) và toluen (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, hòa tan lại trong DMF, lọc và được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp Gilson (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục sau khi làm đông khô nhanh. MS (*m/z*) 422,27 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (t, J = 6,0Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 1H), 5,12 – 4,89 (m, 2H), 4,56 (d, J = 6,0Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 13,0, 8,0Hz, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 2H), 3,13 (ddd, J = 13,1, 7,1, 2,9 Hz, 1H), 2,09 (dtd, J = 34,8, 19,6, 17,3, 7,8 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,40 (dt, J = 40,8, 13,6 Hz, 1H).

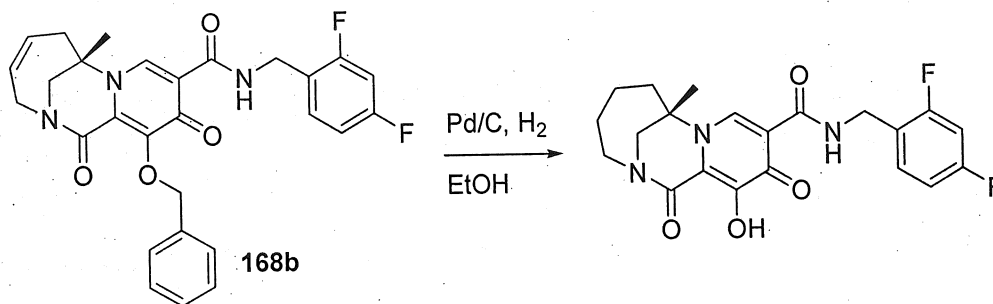
Ví dụ 169-2: Điều chế (7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**172-2**):



[0865] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự của (6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-

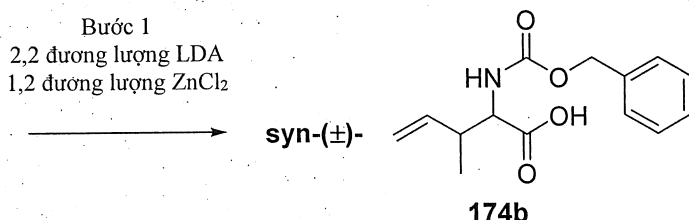
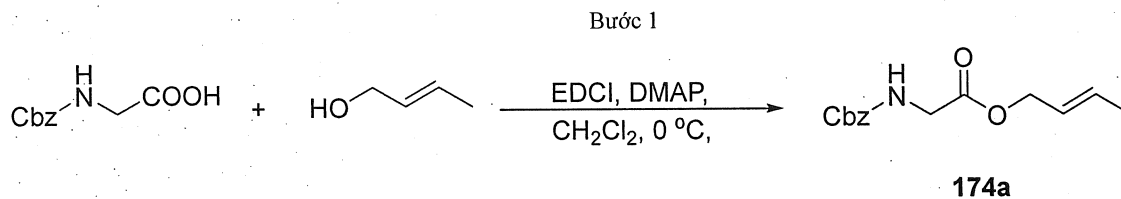
a)[1,4]diazonin-10-carboxamit (172-1) trừ việc sử dụng (1R)-6-benzyloxy-N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-5,8,13-trioxo-2,9-diazatrixyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-đien-4-carboxamit (hợp chất 16a-1) thay cho (1R)-6-benzyloxy-N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-5,8,13-trioxo-2,9-diazatrixyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-đien-4-carboxamit (hợp chất 16a-2). MS (m/z) 422,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 10,5, 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 5,30 – 4,84 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,13 (dt, $J = 15,6, 7,9$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J = 15,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,13 (ddd, $J = 13,2, 7,1, 2,8$ Hz, 1H), 2,20 – 1,96 (m, 2H), 1,75 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,40 (ddd, $J = 41,0, 15,8, 11,2$ Hz, 1H).

Ví dụ 170: Điều chế (7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-7-metyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (173):



[0866] (7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-7-metyl-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (50mg, 0,1mmol) được hòa tan trong EtOH (5ml). Pd/C (10%) (5mg) được bổ sung vào. hydro phân được phun với bóng hydro. phản ứng đã hoàn thành sau thời gian 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút Celite. Dịch lọc được cô và được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp Gilson (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục sau khi làm đông khô nhanh. MS (m/z) 418,29 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 8,59 (s, 1H), 7,45 (td, $J = 8,5, 6,4$ Hz, 1H), 7,05 – 6,84 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,39 (dt, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 1H), 3,92 – 3,51 (m, 2H), 3,18 (dt, $J = 13,1, 6,4$ Hz, 1H), 2,08 (ddd, $J = 15,4, 10,3, 2,4$ Hz, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,62 – 1,37 (m, 1H).

Ví dụ 171: Tổng hợp (3S,6R,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (174):



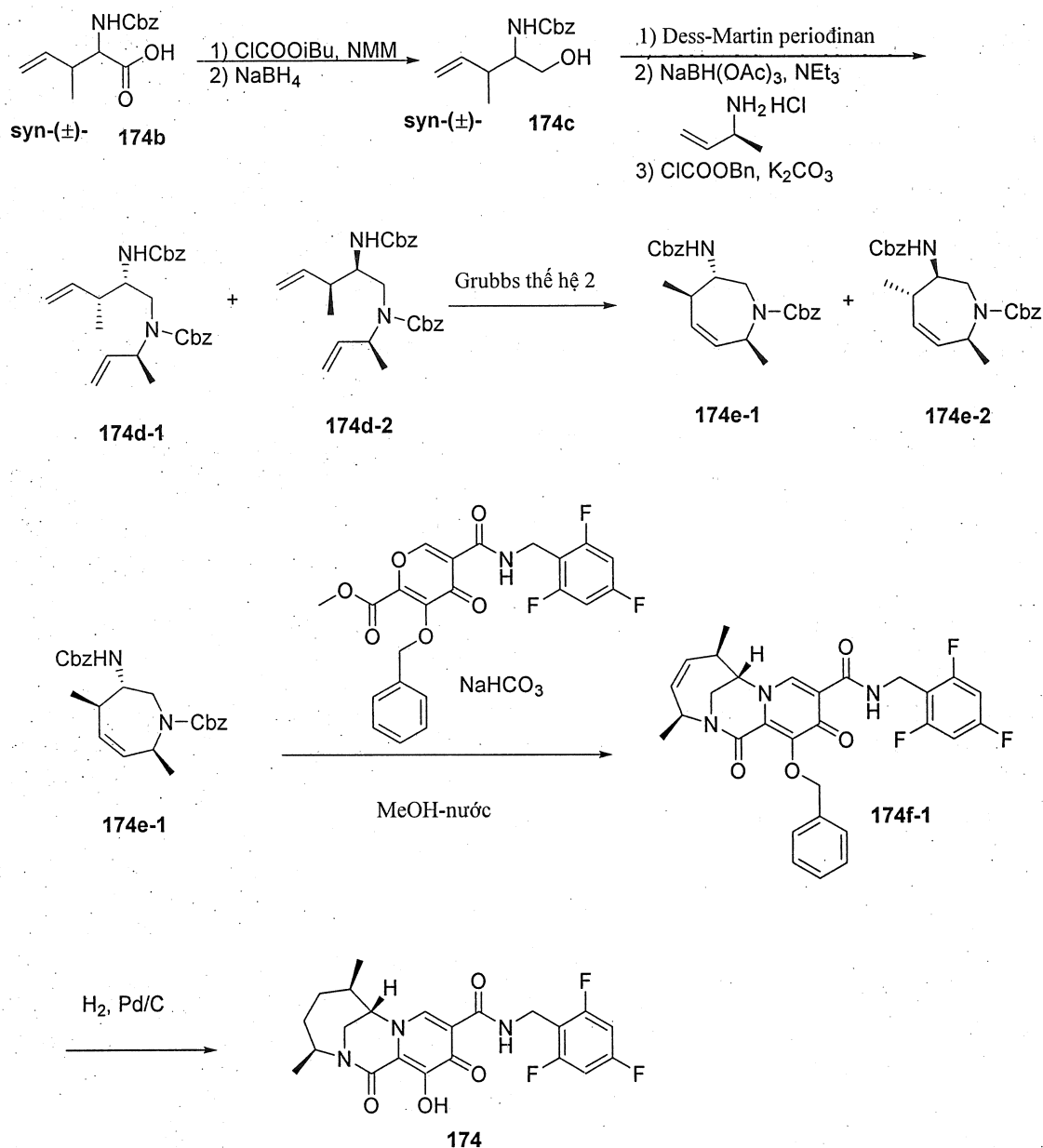
Bước 1. Tổng hợp (E)-but-2-en-1-yl ((benzyloxy)carbonyl)glyxinat (174a**):**

[0867] (E)-but-2-en-1-ol (49,7g, 689mmol, 1,2 đương lượng) và DMAP (14,1g, 115mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa ((benzyloxy)carbonyl)glyxin (120,0g, 574mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1200ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và EDC.HCl (164,9g, 860mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sắc ký lỏng cao áp thể hiện sự hoàn thành. Nước (1200ml) được bổ sung vào và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (500ml×2). được làm khô trên Na₂SO₄, cô để tạo ra cặn thô, mà được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (được rửa giải bằng PE: EA = 5: 1) để tạo ra hợp chất **174a** (140g, 93%, chứa EtOAc) ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,28 (m, 5H), 5,86-5,77 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 5,44 (s, 1 H), 5,13 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Tổng hợp axit syn-(±)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpent-4-enoic (177b**):**

[0868] *n*-BuLi (2,4M, 552ml, 1,32mol, 2,5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong khí quyển N₂ vào dung dịch chứa diisopropylamin (161,4g, 1,60mol, 3,0 đương lượng) trong THF (1500ml) ở nhiệt độ -20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và dung dịch chứa (E)-but-2-en-1-yl ((benzyloxy)-carbonyl)glyxinat (hợp chất **174a**) (140,0g, 0,53mol, 1,0 đương lượng) trong THF (382ml) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C. ZnCl₂ (dung dịch 1M trong THF, 600ml, 0,60mol, 1,13 đương lượng) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ đến 4 giờ. Độ pH = 4 đến 5 đã được điều chỉnh bằng dung dịch HCl 1N ở nhiệt độ 0°C. Chiết bằng MTBE (750ml×2). Hầu hết THF được loại bỏ

trong chân không. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaOH 2N (500ml×2). Pha nước được điều chỉnh độ pH = 4 đến 5 bằng dung dịch HCl 1N ở nhiệt độ 0°C. được chiết bằng MTBE (750ml×2). được làm khô trên Na₂SO₄, cô để tạo ra sản phẩm thô (70g), mà được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng PE: EA = 1: 1) để tạo ra hợp chất **174b**. Kết tinh lại ra khỏi Et₂O (160ml) và hexan (320ml) tạo ra hợp chất **174b**. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (br, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 5H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 5,07 – 4,99 (m, 4H), 4,05 – 4,01 (m, 1H), 2,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (*m/z*): 264,10 [M+H]⁺.



Tổng hợp syn-(±)-benzyl (1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)carbamate (**174c**):

[0869] Dung dịch chứa axit syn-(±)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-metyl-pent-4-enoic (hợp chất **177b**) (2000,1mg, 7,60mmol) và 4-metylmorpholin (1ml, 9,20mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được khuấy trong bể làm lạnh bằng nước đá khi isobutyl clorofomat (1,2ml, 9,10mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và các chất rắn được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml). Dịch lọc được khuấy trong bể nước đá-muối làm dung dịch chứa natri bohyđrua (441mg, 11,7mmol) trong nước (4ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng tiếp bằng nước (16ml) và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50ml) và nước (50ml) trước khi được chiết bằng etyl axetat (100ml x 2). Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước muối (1 x 100ml), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄) và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 15% đến 55% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này **174c**. MS (*m/z*) 249,81 [M+H]⁺.

Tổng hợp hỗn hợp gồm benzyl ((2S,3R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (**174d-1**) và benzyl ((2R,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (**174d-2**):

[0870] Dung dịch chứa syn-(±)-benzyl (1-hydroxy-3-metylpent-4-en-2-yl)carbamate (**174c**) (806,3mg, 3,23mmol) trong diclometan (37ml) được khuấy trong bể ở nhiệt độ 0°C khi Dess Martin periodinan (1785,6mg, 4,21mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1,5 giờ, thêm periodinan Dess-Martin (3,45,7mg, 0,815mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C và được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100ml). Sau khi Hỗn hợp này được chuyển sang phễu chiết, 10% dung dịch natri thiosulfat (1 x 100ml), và etyl axetat (100ml) được bổ sung vào và hai phân đoạn được tách. Sau khi phân đoạn trong nước thấp hơn được chiết bằng etyl axetat (100ml x 1), thì hai phân đoạn hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối (70ml x 1), được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và được cô.

[0871] Huyền phù chứa cặn và (2S)-but-3-en-2-amin hydroclorua (385,6mg, 3,58mmol) trong tetrahydrofuran (21ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi trietylamin (0,5ml, 3,59mmol) và natri triaxetoxibohyđrua (1156,7mg, 5,46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết tetrahydrofuran và pha loãng bằng nước (~100ml) trước khi sản phẩm

được chiết bằng etyl axetat (100ml x 2). Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước (x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO_4) và được cô để thu được amin thô.

[0872] Hỗn hợp gồm thô amin và kali cacbonat (500,0mg, 3,62mmol) trong 1,4-đioxan (15ml) và nước (15ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi benzyl clorofomat (0,525ml, 3,57mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian ~1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100ml) và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (100ml x 2). Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước (150ml x 1), được kết hợp, làm khô (MgSO_4), và cô, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 30% etyl axetat trong hexan để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này **174d-1** và **174d-2** ở dạng hỗn hợp: MS (m/z) 437,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (3*S*,4*R*,7*S*) và (3*R*,4*S*,7*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-dimethyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (**174e-1** và **174e-2**):

[0873] Dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang gồm chất phản ứng (hợp chất **174d-1** & hợp chất **174d-2**, 984,5mg, 2,26mmol) và chất xúc tác Grubbs thế hệ 2 (131,7mg, 155umol) trong toluen (600ml) được sục khí argon trong thời gian 15 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 5% đến 40% etyl axetat trong hexan để lần lượt thu được các hợp chất nêu ở đề mục này **174e-1** và **174e-2**. Hợp chất **174e-1**: MS (m/z) 409,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất **174e-2**: MS (m/z) 409,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (3*S*,6*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-3,6-dimethyl-1,11-dioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**174f-1**):

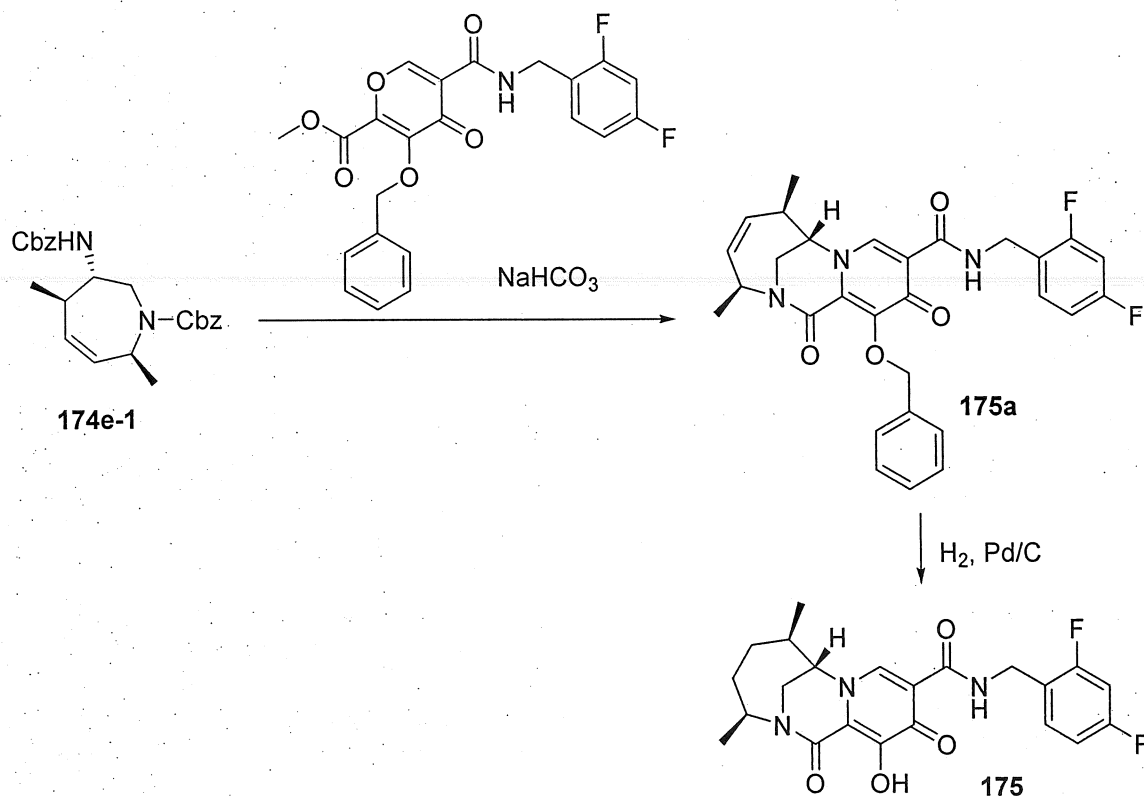
[0874] Benzyl (3*S*,4*R*,7*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-dimethyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **174e-1**) (238,8mg, 0,585mmol) được hòa tan trong TFA (5ml) và làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong bình đáy kín trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và làm bay hơi đồng thời với toluen một lần. Một nửa cặn được trộn với metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4*H*-pyran-2-carboxylat (128,1 mg, 0,286mmol), và natri bicacbonat (138mg, 1,64mmol) trước khi metanol (5ml) và nước (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 50°C . Sau 2,5 giờ, thêm metanol (10ml) và điclometan (15ml) được bổ sung vào và huyền phù thu được khuấy trong bể ở nhiệt độ 50°C . Sau thời gian 22 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết các dung môi hữu cơ và cặn được hòa tan trong điclometan (25ml) và nước (25ml). Sau khi tách hai phân đoạn,

phân đoạn trong nước được chiết bằng điclorometan (25ml x 1) và hai phần chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (MgSO_4) và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 30% metanol trong điclorometan để thu được hợp chất 7 nêu ở đề mục này: MS (m/z) 538,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (3S,6R,7S)-12-hydroxy-3,6-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**174**):

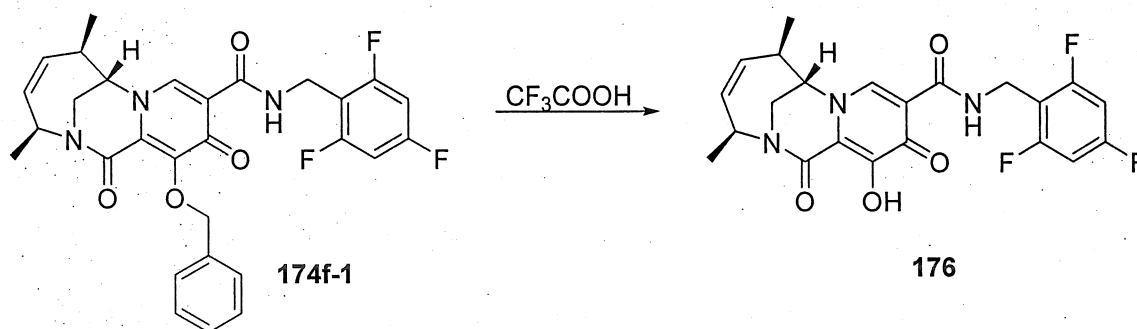
[0875] Etanol (3ml) được bổ sung vào bình chứa (3S,6R,7S)-12-(benzyloxy)-3,6-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (15,1mg, 28,1 μmol) và 10% Pd trong C (4,8mg) và hỗn hợp thu được được khuấy trong khí quyển H_2 trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite và dịch lọc được cô. Cặn được hòa tan trong DMF, lọc qua bộ lọc có màng, và dịch lọc được nạp lên sắc ký lỏng cao áp điều chế (cột, Gemini 5 μm C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 10% đến 70% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 25 phút). Sản phẩm chứa phân đoạn được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này **174**: MS (m/z) 450,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 2H), 4,50 (dp, $J = 10,2, 6,7\text{ Hz}$, 1H), 4,17 (q, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 3,57 (d, $J = 1,9\text{ Hz}$, 2H), 2,18 (p, $J = 3,8\text{ Hz}$, 1H), 1,85 (dt, $J = 14,4, 7,1\text{ Hz}$, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 2H), 1,31 (ddd, $J = 15,2, 11,2, 3,4\text{ Hz}$, 1H), 1,21 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 3H), 1,12 (d, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H).

Ví dụ 172: Tổng hợp (3S,6R,7S)-N-(2,4-diflobenzyl)-12-hydroxy-3,6-dimetyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (175):



[0876] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự hợp chất **174f-1** trừ việc sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-diflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 432,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 (q, $J = 9,1, 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,04 – 6,87 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 2H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,60 (d, $J = 1,9\text{ Hz}$, 2H), 2,22 (dt, $J = 7,8, 3,9\text{ Hz}$, 1H), 1,88 (dt, $J = 14,5, 7,1\text{ Hz}$, 1H), 1,67 – 1,46 (m, 2H), 1,35 (ddd, $J = 15,4, 11,5, 3,1\text{ Hz}$, 1H), 1,25 (d, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3H), 1,16 (d, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H).

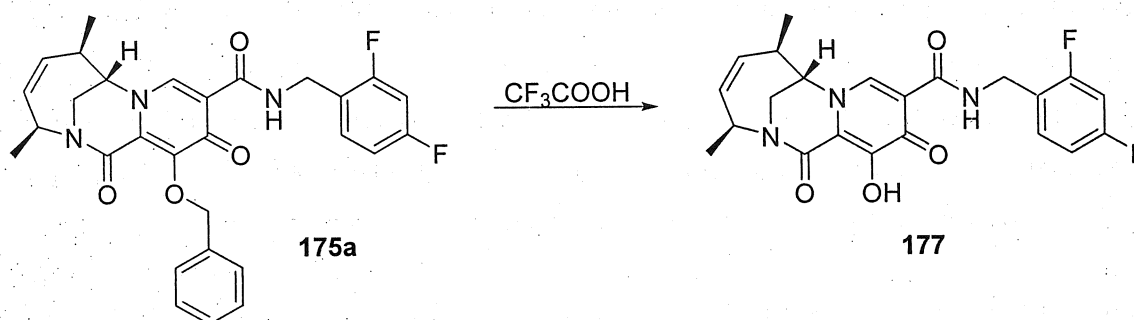
Ví dụ 173: (3S,6R,7S)-12-hydroxy-3,6-dimethyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (176):



[0877] Axit 2,2,2-trifloaxetic (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,6R,7S)-12-(benzyloxy)-3,6-dimethyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-

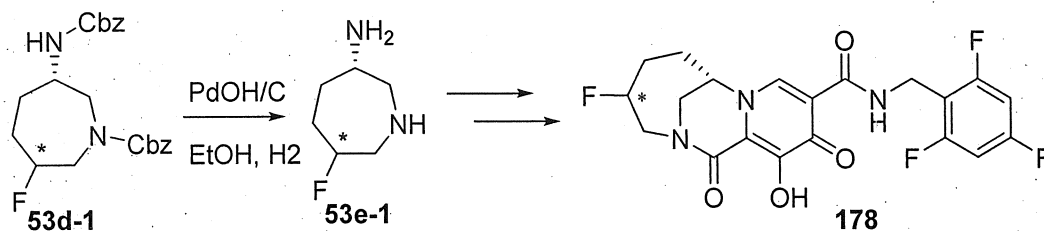
3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **174f-1**) (7, 14,2mg, 26,4umol) trong toluen (0,5ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được hòa tan trong DMF, lọc qua bộ lọc có màng. Dịch lọc được nạp lên sắc ký lỏng cao áp điều chế (cột, Gemini 5um C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 10% đến 70% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 25 phút) sản phẩm chứa phân đoạn được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được hợp chất **176** nêu ở đề mục này: MS (m/z) 448,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,84 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,45 – 5,31 (m, 2H), 5,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 14,3, 2,8$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 174: Tổng hợp (3S,6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (177):



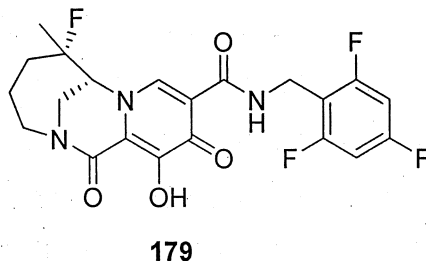
[0878] Axit 2,2,2-trifloaxetic (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (1S,10S,13R)-6-benzyloxy-N-[(2,4-điflophenyl)metyl]-10,13-đimetyl-5,8-đioxo-2,9-điazatrixyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6,11-trien-4-carboxamit (hợp chất **175a**, 13,1mg, 25umol) trong toluen (0,5ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được hòa tan trong DMF, lọc qua màng bộ lọc trước khi dịch lọc được nạp lên sắc ký lỏng cao áp điều chế (cột, Gemini 5um C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 10% đến 70% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 25 phút) và được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được hợp chất **177** nêu ở đề mục này. MS (m/z) 430,22 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,41 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 – 6,85 (m, 2H), 5,47 – 5,32 (m, 2H), 5,32 – 5,23 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J = 5,8, 2,7$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 14,3, 2,8$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 175: Điều chế (7S)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (178):



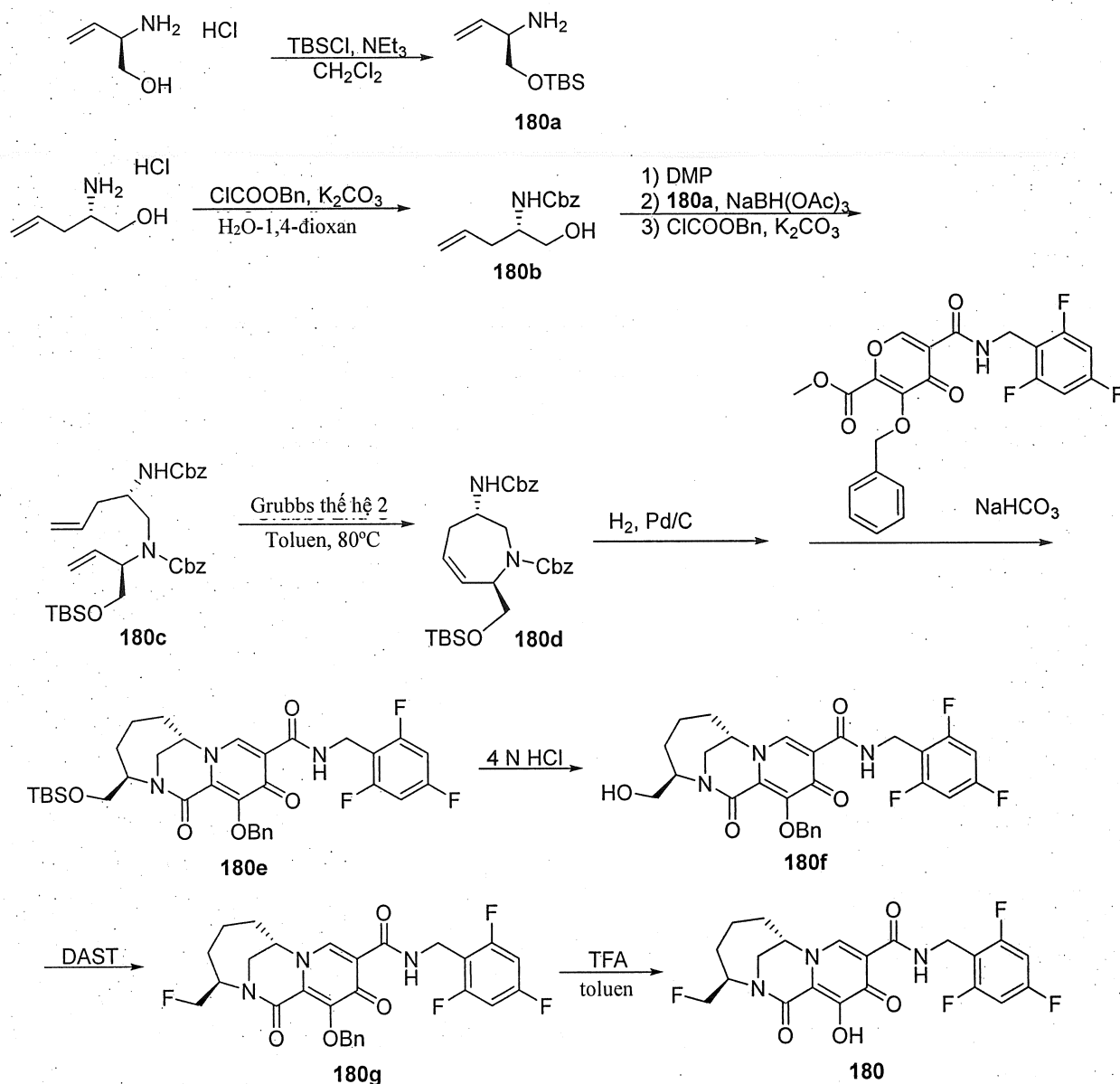
[0879] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như (4*R*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit và (4*S*,7*S*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-4-flo-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **53-1**), bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoil)-4*H*-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoil)-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxylat. MS (*m/z*) 440,30 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,51 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 3H), 4,05 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 21,7, 15,2 Hz, 1H), 2,46 (t, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,04 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 1,53 (dd, *J* = 31,1, 16,5Hz, 1H).

Ví dụ 176: Điều chế (6*S*,7*R*)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (179):



[0880] Điều chế được theo cách tương tự (6*S*,7*R*)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-6-flo-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **60-1**) theo Ví dụ **57a** bằng cách sử dụng metyl 3-benzyloxy-4-oxo-5-[(2,4,6-triflophenyl)metylcarbamoil]pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)metylcarbamoil]-4-oxo-pyran-2-carboxylat. MS (*m/z*) 454,10 [*M*+*H*]⁺. ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (dt, *J* = 13,3, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (ddd, *J* = 15,5, 6,3, 3,0Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 15,5Hz, 3H), 3,10 (dd, *J* = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 1,90 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,80 (td, *J* = 13,4, 7,6 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 23,8 Hz, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 177: (3R,7S)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (180):



Tổng hợp (R)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-amin (180a):

[0881] Huyền phù chứa (2R)-2-aminobut-3-en-1-ol hydroclorua (1010,4mg, 8,176mmol) và triethylamin (3,5ml, 25,11mmol) trong điclorometan (12ml) được khuấy trong bể ở nhiệt độ 0°C khi *tert*-butyldimethylsilyl clorua (1,35g, 8,957mmol) được bổ sung vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 23 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng điclorometan (30ml) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50ml). Sau khi phân đoạn trong nước được chiết bằng điclorometan (2 x 30ml), các phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml x 1), được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và được cô. Hỗn hợp thu

được hòa tan trong etyl ete, lọc, và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô đã TBS được bảo vệ: MS (m/z) 202,01 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbammat (**180b**):

[0882] Dung dịch chứa (2*S*)-2-amino-4-penten-1-ol (2000mg, 14,5mmol), kali cacbonat (6030mg, 43,6mmol) trong nước (36ml) và 1,4-dioxan (36ml) được khuấy trong bể ở nhiệt độ 0°C khi benzyl clorofomat (2,6ml, 17,52mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150ml) và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (150ml x 2). Sau khi các phân chiết được rửa bằng nước (1 x 150ml), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô ($MgSO_4$), và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 70% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 235,84 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl ((*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-yl)carbammat (**180c**):

[0883] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như hỗn hợp gồm benzyl ((2*S*,3*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((*S*)-but-3-en-2-yl)-carbammat (hợp chất **174d-1**) và benzyl ((2*R*,3*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((*S*)-but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **174d-2**) trừ việc sử dụng (*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-amin (hợp chất **180a**) và benzyl (*S*)-(1-hydroxypent-4-en-2-yl)-carbammat (hợp chất **180b**) lần lượt thay cho syn-(±)-benzyl N-[1-(hydroxymetyl)-2-metyl-but-3-enyl]carbammat (hợp chất **174c**) và (2*S*)-but-3-en-2-amin hydroclorua. MS (m/z) 553,10 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl (3*S*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-metyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**180d**):

[0884] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự benzyl (3*S*,4*R*,7*S*) và (3*R*,4*S*,7*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-dimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **174e-1** và hợp chất **174e-2**) trừ việc sử dụng benzyl ((*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **180c**) thay cho hỗn hợp gồm benzyl ((2*S*,3*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-

methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **174d-1**) và benzyl ((2R,3S)-2-((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **174d-2**). MS (m/z) 525,01 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamid (**180e**):

[0885] Hỗn hợp gồm benzyl (3S,7R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **180d**) (719,7mg, 1,37mmol) và 10% paladi trên cacbon (140,9mg) trong etanol (27ml) và EtOAc (13,5ml) được khuấy trong khí quyển H_2 . Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, rửa bằng etanol, và dịch lọc được cô để thu được điamin: MS (m/z) 259,24 $[M+H]^+$.

[0886] Một phần ba của cặn nêu trên được trộn với methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (205,3mg, 0,459mmol), và natri bicarbonat (90,2mg, 1,07mmol) trước khi metanol (5ml) và nước (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 22 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi và cặn được hòa tan trong etyl axetat (25ml) và nước (25ml), và hai phân đoạn được tách. Sau khi phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (25ml x 1), hai phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối (x 1), được kết hợp, làm khô ($MgSO_4$) và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 15% metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này: MS (m/z) 656,63 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamid (**180f**):

[0887] (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamid (41,0mg, 62,5 μ mol) được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong đioxan (3ml) trong bể ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được làm bay hơi đồng thời với toluen (x 1). Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 25% metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này: MS (m/z) 542,15 $[M+H]^+$.

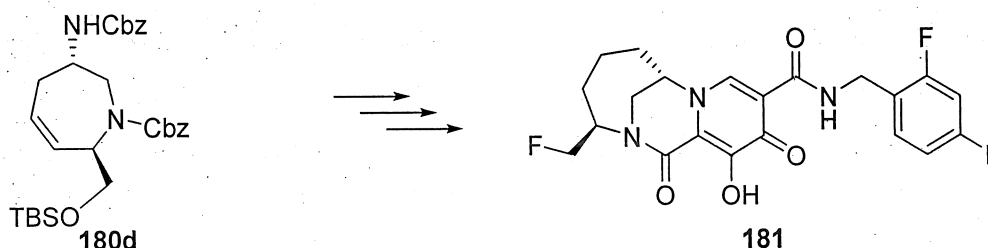
[0888] Tổng hợp (3R,7S)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**180g**):

[0889] Dung dịch chứa (3R,7S)-12-(benzyloxy)-3-(hydroxymetyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **180f**, 30,5mg, 56,3 μ mol) trong điclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (DAST, 0,01ml, 75,7 μ mol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khoảng 18 giờ, thêm (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (DAST, 0,01ml, 75,7 μ mol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15ml) được bổ sung vào, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (2 x 15ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô (MgSO₄), và cô: MS (*m/z*) 544,15 [M+H]⁺.

Tổng hợp (3R,7S)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**180**):

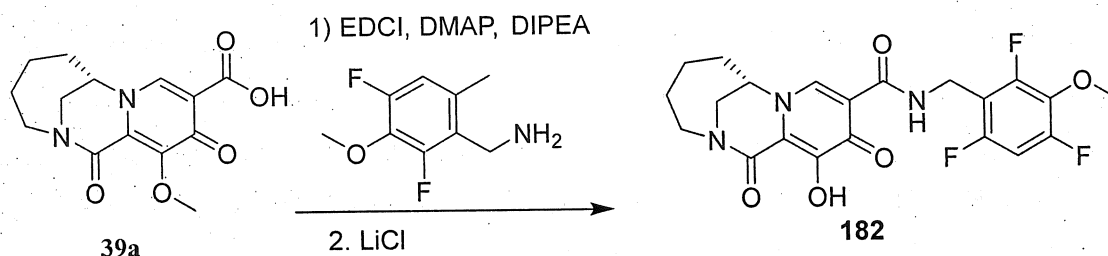
[0890] Cặn thô thu được ở bước trước được hòa tan trong toluen (1ml) và TFA (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được hòa tan trong DMF (1ml) trước khi được lọc. Dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 5 μ m C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 10% đến 70% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút). Phân đoạn đã tinh chế được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này: MS (*m/z*) 454,17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,35 (d, J = 6,5Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5Hz, 2H), 4,73 – 4,51 (m, 5H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 14,4, 11,5Hz, 1H), 1,24 – 1,09 (m, 1H).

Ví dụ 178: Tổng hợp (3R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**181**):



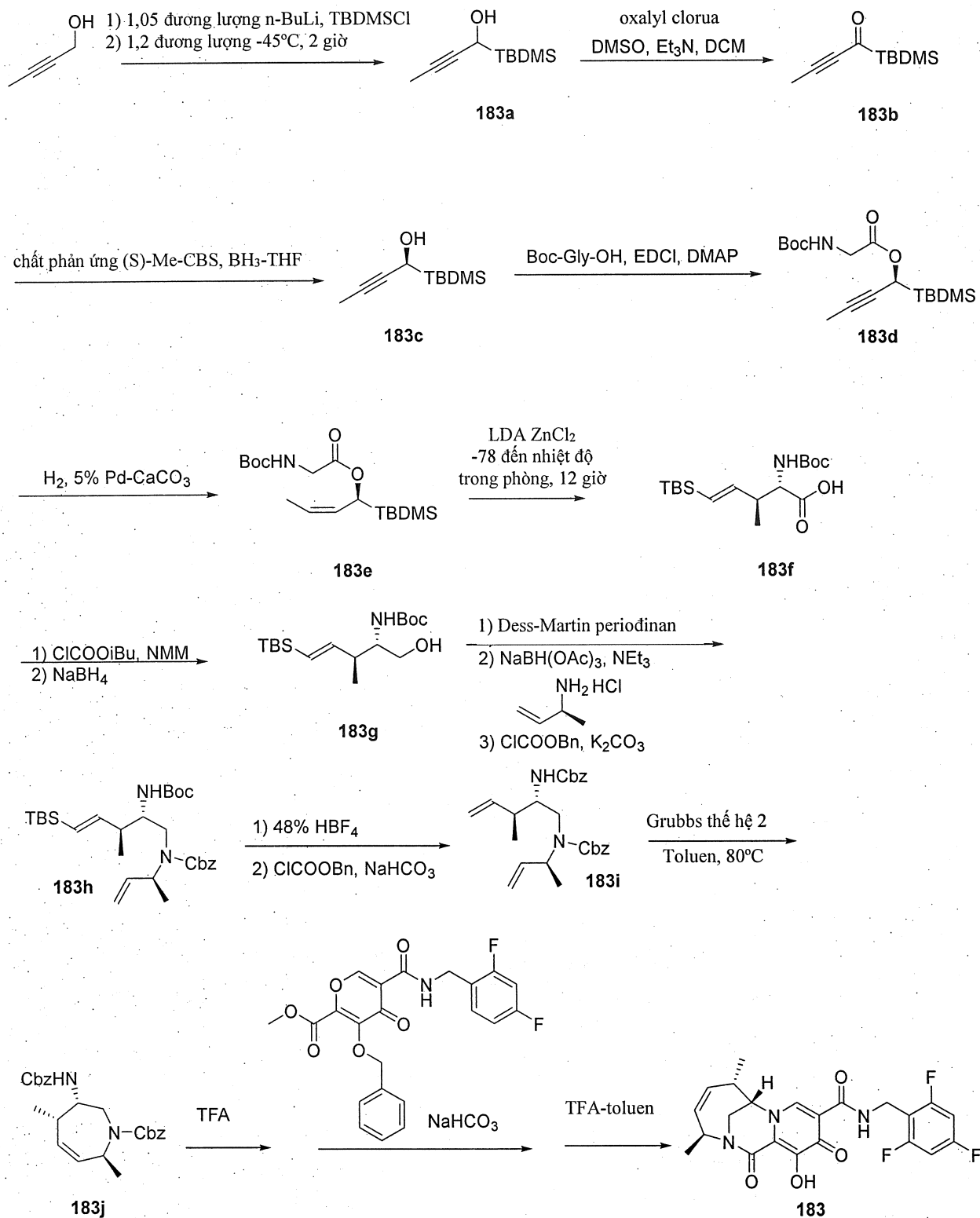
[0891] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (3R,7S)-3-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **180**) bằng cách sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 436,19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 8,8, 6,5$ Hz, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 3,78 (dt, $J = 15,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 15,0, 1,8$ Hz, 1H), 2,12 (dt, $J = 15,5, 2,3$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,56 (dt, $J = 14,6, 11,6$ Hz, 1H), 1,25 – 1,09 (m, 1H).

[0892] Ví dụ 179: Điều chế (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**182**):



[0893] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (7S)-N-(3-clo-2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **51**), chỉ khác là EDCI được sử dụng thay cho HATU, DMAP và DIPEA được sử dụng thay cho TEA, và (2,4,6-triflo-3-metoxy-phenyl)metanamin được sử dụng thay cho (3-clo-2,4-điflophenyl)metanamin. MS (m/z) 452,28 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, metanol- d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,96 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (dt, $J = 14,9, 8,2$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,31 – 1,66 (m, 6H), 1,33 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 180: Tổng hợp (3S,6S,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**183**):



Tổng hợp 1-(tert-butylđimetylsilyl)but-2-yn-1-ol (**183a**):

[0894] $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 892ml, 2,23mol, 1,25 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C bằng cách nhỏ giọt trong khí quyển argon được bổ sung vào dung dịch chứa but-2-yn-1-ol (125g, 1,78mol, 1,0 đương lượng) trong THF (2270ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển argon. Dung dịch chứa TBS-Cl (335,9g, 2,23mol, 1,25

đương lượng) trong THF (454ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, *n*-BuLi (998ml, 2,5M trong hexan, 2,5mol, 1,4 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -45°C trong thời gian 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung AcOH (856g) trong THF (2,5 lit) ở nhiệt độ -78°C và sau đó nước (3,4l) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng MTBE (4 L $\times$ 3). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2,2l $\times$ 4), nước muối (2,2l), làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất **183a** thô mà được sử dụng một cách trực tiếp vào bước tiếp theo không cần tinh chế. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,18 (q, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 1,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 3 H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 3 H), 0,07 (s, 3 H).

Tổng hợp 1-(tert-butyldimethylsilyl)but-2-yn-1-on (**183b**):

[0895] Dimethyl sulfoxit (339,0g, 4,34mol, 4,0 đương lượng) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển N_2 vào dung dịch đã được khuấy chứa oxalyl clorua (275,4g, 2,17mol, 2,0 đương lượng) trong điclorometan (4000ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 0,5 giờ trước khi 1-(tert-butyldimethylsilyl)but-2-yn-1-ol (hợp chất **183a**) (200,0g, 1,08mol, 1,0 đương lượng, thô) trong điclorometan (1000ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ nữa trước khi triethylamin (548,9g, 5,42mol, 5,0 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sắc ký lỏng cao áp thể hiện sự hoàn thành. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (12,0l) được bổ sung vào dưới 0°C và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng DCM (4 L $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 lit). Được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra cặn thô (200g, thô), mà được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng PE: EA = 50 : 1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,10 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,23 (s, 6H). MS (m/z) 183,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (S)-1-(tert-butyldimethylsilyl)but-2-yn-1-ol (**183c**):

[0896] Phức boran-tetrahydrofuran (dung dịch 1M trong THF, 867ml, 0,867mol, 5,0 đương lượng) được bổ sung vào chất phản ứng (S)-Me-CBS (1M trong PhMe, 347ml, 0,347mol, 2,0 đương lượng) bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển Ar (khí). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển Ar (khí). Dung dịch chứa 1-(tert-butyldimethylsilyl)but-2-yn-1-on (hợp chất **183b**) (50g, QNMR, 64%, 0,175mol, 1,0 đương lượng) trong THF (900ml) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển argon. Metanol (850ml) được bổ sung vào

và dung dịch này được để khuấy trong thời gian 30 phút nữa ở nhiệt độ -78°C . Được pha loãng bằng MTBE (2l) và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa ($2\text{ L} \times 2$), nước muối (2l), làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng PE: EA = 50 :1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,18 (q, $J = 2,8\text{ Hz}$, 1 H), 1,88 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 3 H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

Tổng hợp (S)-1-(tert-butylđimethylsilyl)but-2-yn-1-yl (tert-butoxycarbonyl)glyxinat (**183d**):

[0897] N-Boc-glyxin (87,8g, 0,504mol, 3,0 đương lượng), 1-ethyl-3-(3-đimethylaminopropyl)-carbodiimide hydroclorua (54,4g, 0,284mol, 1,7 đương lượng) và DMAP (1,02g, 8,35mmol, 0,05 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-1-(tert-butylđimethylsilyl)but-2-yn-1-ol (hợp chất **183c**) (31,0g, 0,168mol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (626ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó được cô trong chân không và pha loãng bằng MTBE (300ml) và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (300ml). Được tách và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (500ml) và nước muối (500ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (75g), mà được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng PE: EA = 10 :1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 5,02 (brs, 1H), 3,94-3,91 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 3 H), 1,45 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). MS (m/z) 364,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp (S,Z)-1-(tert-butylđimethylsilyl)but-2-en-1-yl (tert-butoxycarbonyl)glyxinat (**183e**):

[0898] Chất xúc tác Lindlar's (Pd/5% trọng lượng trên CaCO_3 , 23,5g) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-1-(tert-butylđimethylsilyl)but-2-yn-1-yl (tert-butoxycarbonyl)glyxinat (hợp chất **183d**) (38g, 0,11mol) trong EtOAc (286ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển H_2 (1atm) qua đêm. Huyền phù này được lọc trên thanh Celite và rửa bằng DCM. Các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng cột silicagel (rửa giải bằng PE: EA = 10: 1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,67 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 1 H), 5,57-5,53 (m, 1H), 5,45-5,39 (m, 1 H), 5,02 (brs, 1H), 3,90 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 2H), 1,72 (dd, $J = 6,8, 1,2\text{ Hz}$, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Tổng hợp axit (2S,3S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(tert-butylđimethylsilyl)-3-methylpent-4-enoic (**183f**):

[0899] *n*-BuLi (2,4M, 170ml, 0,40mol, 4,0 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ -20°C trong khí quyển N₂ vào dung dịch chứa diisopropylamin (46,3g, 0,45mol, 4,5 đương lượng) trong THF (700ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch chứa (S,Z)-1-(tert-butylđimetylsilyl)but-2-en-1-yl (tert-butoxycarbonyl)glyxinat (hợp chất **183e**) (35g, 0,10mol, 1,0 đương lượng) trong THF (175ml) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C. ZnCl₂ (dung dịch 1M trong THF, 122ml, 0,12mol, 1,13 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sắc ký lỏng cao áp thể hiện sự hoàn thành. Độ pH đã được điều chỉnh = 4 đến 5 bằng dung dịch HCl 1N ở nhiệt độ 0°C. Chiết bằng MTBE (200ml×2). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (200ml) được làm khô trên Na₂SO₄, cô để tạo ra sản phẩm thô (25g), mà được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng PE: EA = 10 :1) để tạo ra sản phẩm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5,87 (dd, *J* = 18,4, 6,8 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). MS (*m/z*) 344,20 [M+H]⁺.

Tổng hợp tert-butyl ((2S,3S,E)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)-carbamate (**183g**):

[0900] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự syn-(±)-benzyl (1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)carbamate (hợp chất **174c**) trừ việc sử dụng axit (2S,3S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-methylpent-4-enoic (hợp chất **183f**) thay cho axit syn-(±)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-enoic (hợp chất **174b**). MS (*m/z*) 330,20 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl ((2S,3S,E)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (**183h**):

[0901] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự việc điều chế hỗn hợp gồm benzyl ((2S,3R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **173d-1**) và benzyl ((2R,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **173d-2**) trừ việc sử dụng tert-butyl ((2S,3S,E)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)carbamate (hợp chất **183g**) thay cho syn-(±)-benzyl (1-hydroxy-3-methylpent-4-en-2-yl)carbamate (hợp chất **173c**). MS (*m/z*) 517,52 [M+H]⁺.

Tổng hợp benzyl ((2S,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (**183i**):

[0902] Dung dịch nước HBF_4 48% (19ml, 145mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl ((2S,3S,E)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **183h**) (933,2mg, 1,81mmol) trong 1,4-dioxan (15,5ml) và hỗn hợp thu được được khuấy tại bể ở nhiệt độ 70°C . Sau thời gian 22 giờ, thêm dung dịch nước HBF_4 48% (19ml, 145mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C thêm 24 giờ nữa và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển sang bình lớn bằng cách sử dụng một chút nước và được trung hòa bằng cách bổ sung cẩn thận natri bicacbonat rắn (~23g). Benzyl clorofomat (0,7ml, 4,77mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và hỗn hợp thu được được khuấy kỹ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng Thêm nước (100ml) và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (70ml x 2). Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước (50ml x 1), được kết hợp, làm khô (MgSO_4), và cô, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 40% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này: MS (m/z) 437,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp benzyl (3S,4S,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (**183j**):

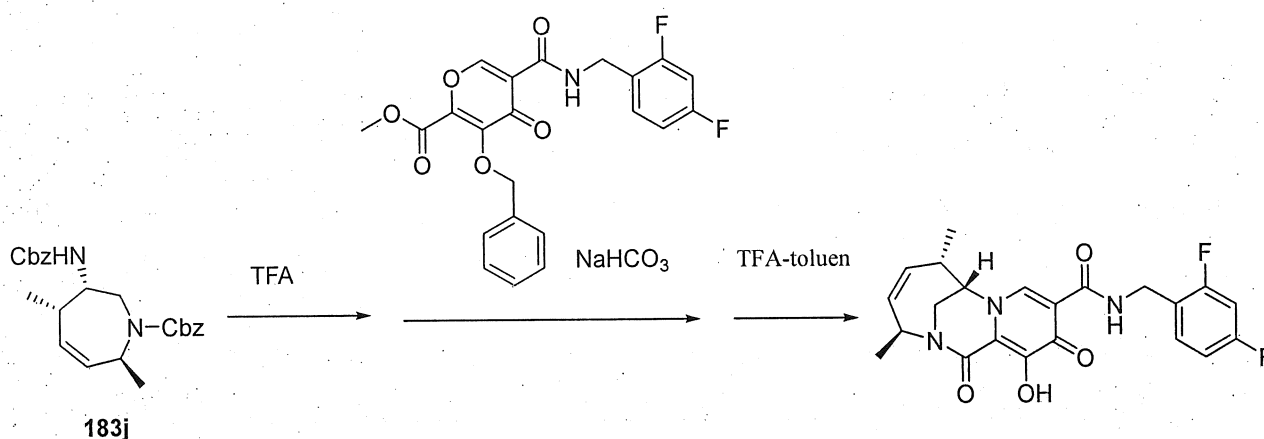
[0903] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự benzyl (3S,4R,7S) và (3R,4S,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **174e-1** và hợp chất **174e-2**) trừ việc sử dụng benzyl ((2S,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **183i**) thay cho hỗn hợp gồm benzyl ((2S,3R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **174d-1**) và benzyl ((2R,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **174d-2**). MS (m/z) 409,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (3S,6S,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**183**):

[0904] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (3S,6R,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (theo Ví dụ **176**) trừ việc sử dụng benzyl (3S,4S,7S)-

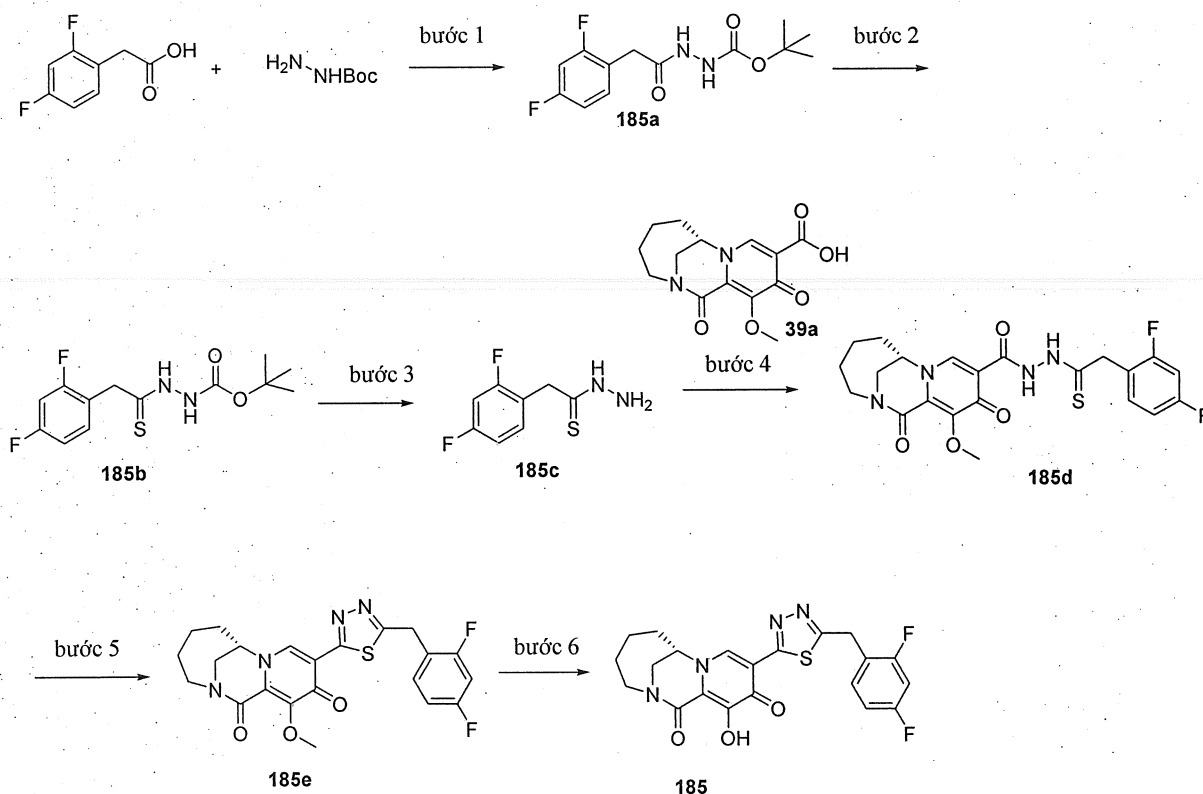
3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-dimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **183j**) làm tiền chất diamin thay cho benzyl (3S,4R,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-dimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **174e-1**). MS (m/z) 448,11 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 5,50 – 5,37 (m, 2H), 5,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,81 (dt, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,86 (dd, $J = 14,4, 2,3$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 14,4, 2,3$ Hz, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 181: Tổng hợp (3S,6S,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (184):



[0905] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (3S,6S,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (theo Ví dụ **183**) trừ việc sử dụng metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 430,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 9,2, 8,8, 6,5$ Hz, 1H), 6,94 (dddd, $J = 11,0, 7,2, 5,4, 2,9$ Hz, 2H), 5,49 – 5,37 (m, 2H), 5,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,83 (dt, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (dd, $J = 14,4, 2,3$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 14,4, 2,3$ Hz, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,34, -114,07 (ddd, $J = 15,6, 8,9, 6,9$ Hz), -116,46 – -116,74 (m).

Ví dụ 182: Điều chế (7S)-10-(5-(2,4-điflobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-12-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-1,11-dion (185):



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 2-(2-(2,4-điflophenyl)axetyl)hydrazin-1-carboxylat (**185a**):

[0906] 1-hydroxybenzotriazol hydrat (1,73g, 11,1mmol) và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit HCl (1,72g, 11,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 2-(2,4-điflophenyl)axetic (1,62g, 9,22mmol) và tert-butyl carbazat (1,30g, 9,68mmol) trong DMF (15,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Sau khi được khuấy trong thời gian 10 phút, chất kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng nước, sau đó hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 ete/hexan, tiếp theo hexan để tạo ra sản phẩm (2,0g). MS (m/z) 288,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 2-(2-(2,4-điflophenyl)etanthioyl)hydrazin-1-carboxylat (**185b**):

[0907] Tert-butyl 2-(2-(2,4-điflophenyl)axetyl)hydrazin-1-carboxylat (hợp chất **185a**) (2,0g, 6,99mmol) được tạo huyền phù trong THF (79ml) ở nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng chất phản ứng Lawesson (8,5g, 21,0mmol). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 50°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và được cô. Cặn được tinh chế theo CombiFlash (40g silicagel, 0% đến 100% EtOAc/hexan). Các phân đoạn mong muốn được gom và cô để tạo ra dầu màu vàng nhạt (400mg). MS (m/z) 303,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-(2-(2,4-điflophenyl)etanthiohydrazit (**185c**):

[0908] Tert-butyl 2-(2-(2,4-điflophenyl)etanthioid)hydrazin-1-carboxylat (hợp chất **185b**) (400mg, 1,32mmol) được hòa tan trong DCM (10,0ml) và xử lý bằng dung dịch HCl 4N trong 1,4-đioxan (10,0ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô, hòa tan lại trong DMF, lọc và được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp Gilson (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối TFA sau khi làm đông khô nhanh. MS (*m/z*) 203,09 [M+H]⁺.

Bước 4: Tổng hợp (7S)-N'-(2-(2,4-điflophenyl)etanthioid)-12-metoxi-1,11-đioxi-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carbohydrazit (**185d**):

[0909] N-metyl morpholin (69,4mg, 0,687mmol), tiếp theo isobutyl clorofomat (56,3mg, 0,412mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa axit (1S)-6-metoxi-5,8-đioxi-2,9-điazatri-xyclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-đien-4-carboxylic (hợp chất **39a**) (50,2mg, 0,172mmol) trong hỗn hợp gồm THF (1,72ml) và DMF (0,3ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, muối TFA của 2-(2,4-điflophenyl)etanthiohydrazit (hợp chất **185c**) (65,2mg, 0,206mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là thêm N-metyl morpholin (69,4mg, 0,687mmol). Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bể làm nguội và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20ml), rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra sản phẩm. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp Gilson (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục sau khi làm đông khô nhanh. MS (*m/z*) 477,13 [M+H]⁺.

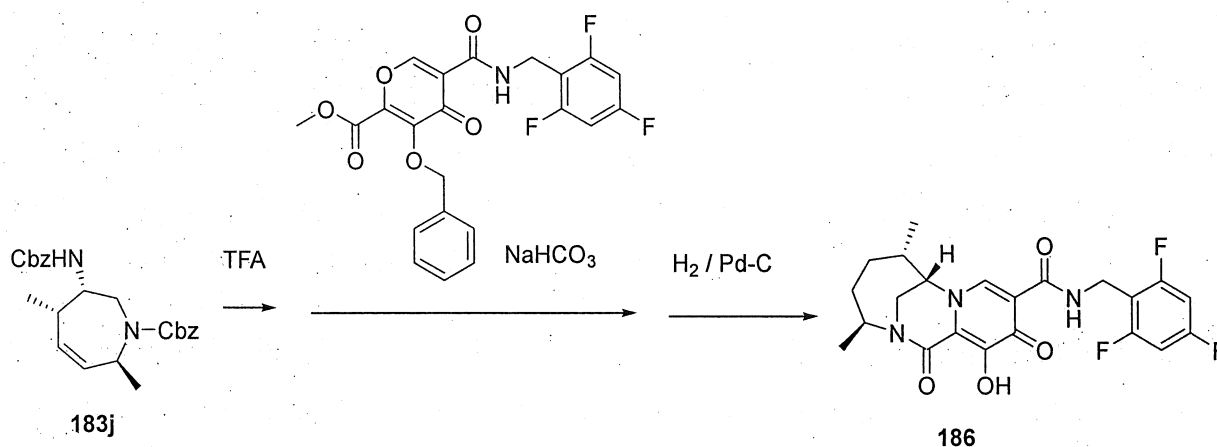
Bước 5: Tổng hợp (7S)-10-(5-(2,4-điflobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-12-metoxi-4,5,6,7-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-1,11-đion (**185e**):

[0910] (7S)-N'-(2-(2,4-điflophenyl)etanthioid)-12-metoxi-1,11-đioxi-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carbohydrazit (hợp chất **185d**) (81mg, 0,17mmol) được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong axit axetic (0,3ml) trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DMF, lọc và được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp Gilson (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục sau khi làm đông khô nhanh. MS (*m/z*) 459,35 [M+H]⁺.

Bước 6: Tổng hợp (7S)-10-(5-(2,4-điflobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-12-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-1,11-đion (**185**):

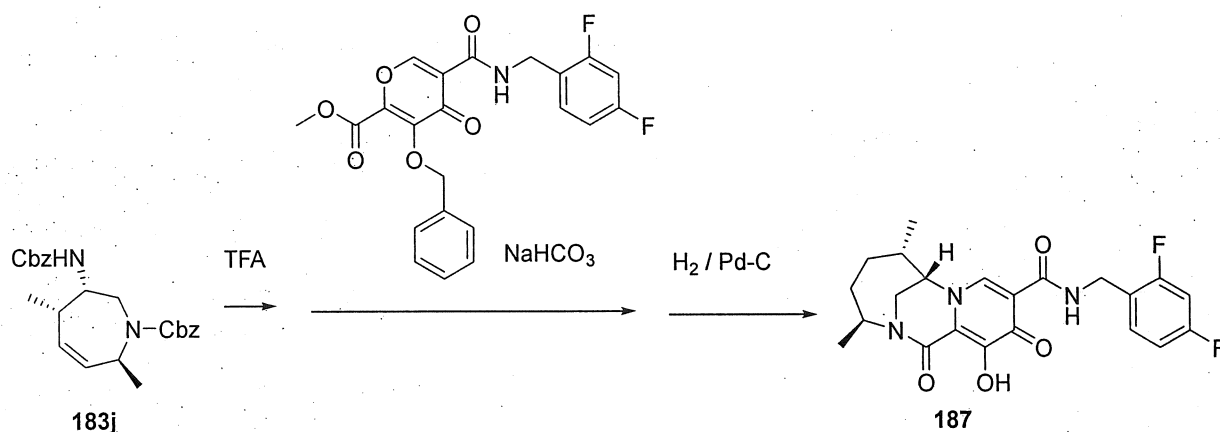
[0911] (7S)-10-(5-(2,4-diflobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-12-metoxi-4,5,6,7-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-1,11-dion (hợp chất **185d**) (15,0mg, 0,0327mmol) được hòa tan trong DMF (0,25ml) và xử lý bằng lithi clorua (13,9mg, 0,327mmol) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DMF, lọc và được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp Gilson (Gemini, 5% đến 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục sau khi làm đông khô nhanh. MS (*m/z*) 445,35 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) δ 8,87 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 4,71-4,84 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,35 (dt, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 4,13 – 3,96 (m, 1H), 3,84 – 3,67 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 13,2, 6,9, 2,6 Hz, 1H), 2,27 – 2,02 (m, 3H), 2,02 – 1,74 (m, 2H), 1,35 (q, J = 11,3 Hz, 1H).

Ví dụ 183: Tổng hợp (3S,6S,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (186):



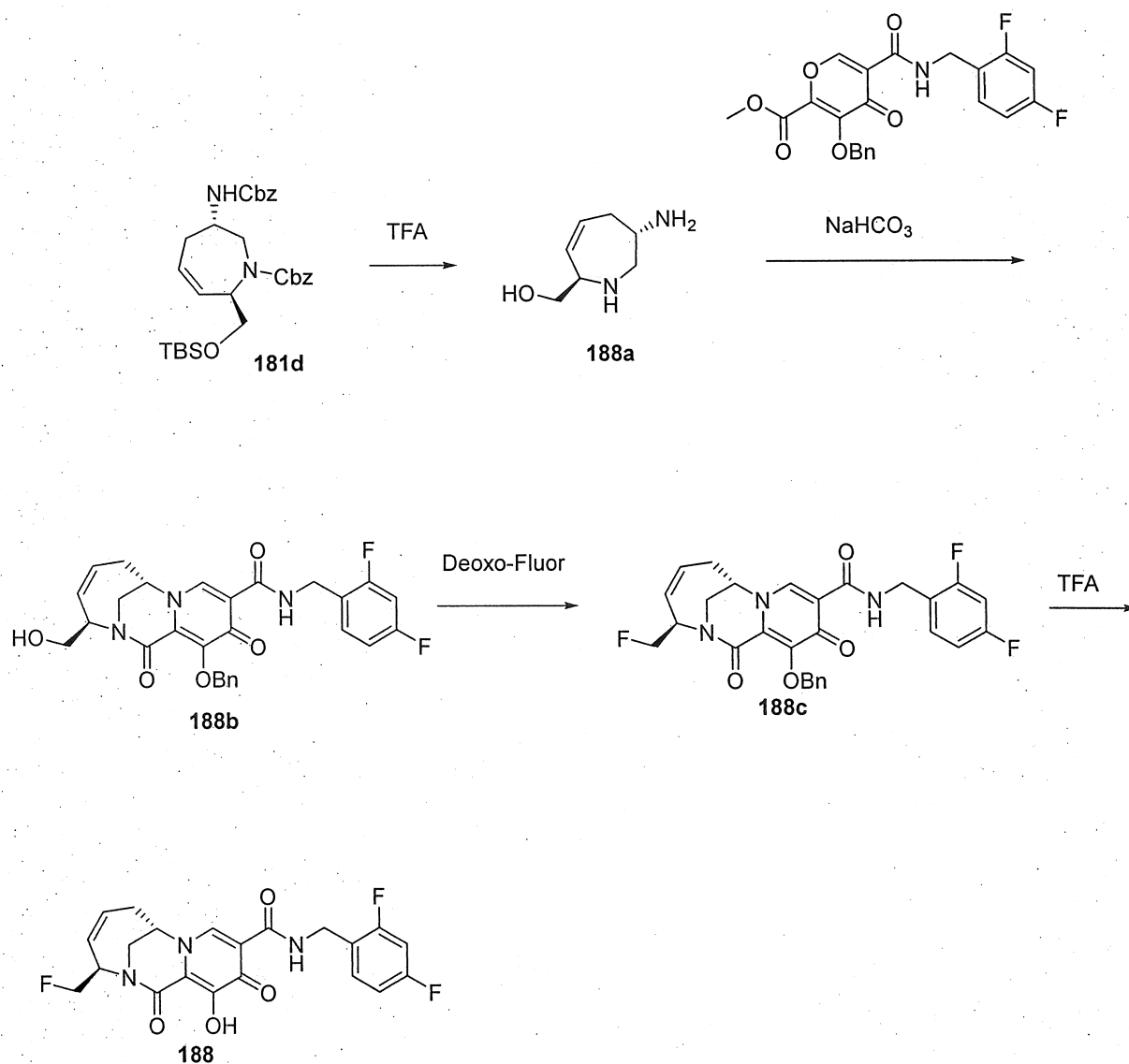
[0912] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự (3S,6R,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **174**) trừ việc sử dụng benzyl (3S,4S,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **183j**) thay cho benzyl (3S,4R,7S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-đimetyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (hợp chất **174e-1**). MS (*m/z*) 450,11 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,71 – 4,46 (m, 3H), 4,39 (dt, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 14,8, 2,9 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 14,8, 1,8 Hz, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (dt, J = 15,5, 11,9 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 7,0Hz, 3H).

Ví dụ 184: Tổng hợp (3S,6S,7S)-N-(2,4-diflobenzyl)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (187):



[0913] Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự tổng hợp (3S,6S,7S)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (theo Ví dụ 186) trừ việc sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat. MS (m/z) 432,11 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,57 (s, 3H), 4,40 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 2H), 1,61 – 1,40 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,16 – 0,91 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ 185: Điều chế (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (188):



Tổng hợp ((2R,6S)-6-aminoazepan-2-yl)metanol (**188a**):

[0914] Axit trifluoaxetic (2ml) được bổ sung vào benzyl (3S,7R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (82mg, 0,156mmol) và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại. Chất thô được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (*m/z*): 143,10 [M+H]⁺.

Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(hydroxymetyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**188b**):

[0915] Bổ sung metanol (4ml) vào methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (66mg, 0,156mmol) và ((2R,6S)-6-aminoazepan-2-yl)metanol (hợp chất **191a**) ở nhiệt độ trong phòng, NaHCO₃ (260mg, 3,09mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau

đó làm nóng đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại, sau đó được bổ sung ethyl axetat, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký silic đioxit để tạo ra (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(hydroxymetyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit. MS (m/z) 522,2 $[M+H]^+$.

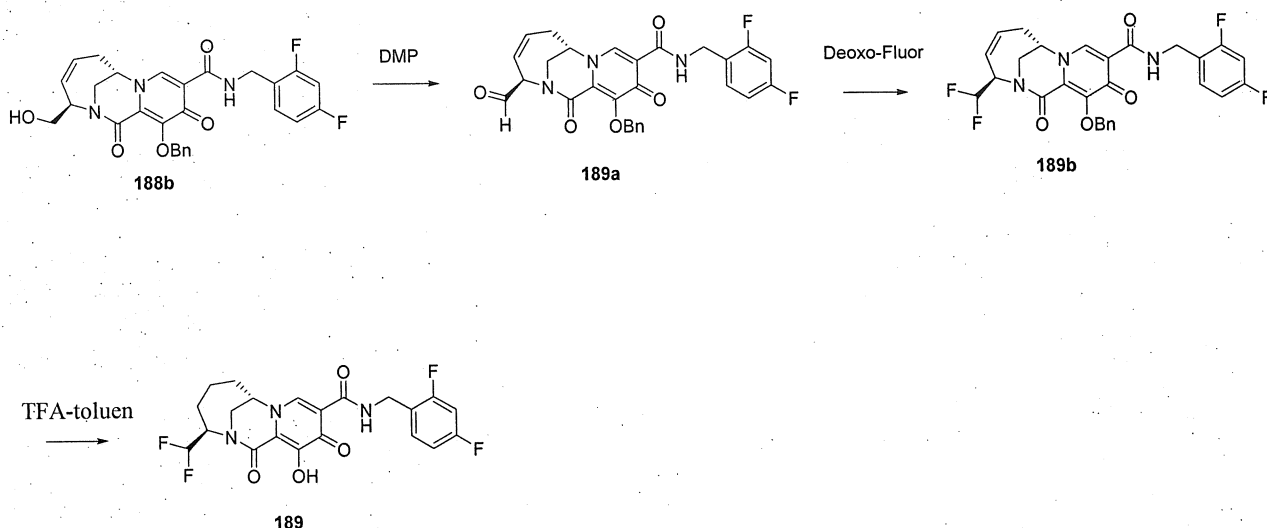
Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**188c**):

[0916] Deoxo-fluor (15mg, 2 đương lượng) được bổ sung vào (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(hydroxymetyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (18mg, 0,034mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại, sau đó bổ sung ethyl axetat vào, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký silic đioxit để tạo ra (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit. MS (m/z) 524,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**188**):

[0917] (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **188c**) (8mg, 0,015mmol) được hòa tan trong toluen (1ml) và sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô lại, được tinh chế thông qua sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%). Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 434,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53-7,31 (m, 1H), 7,07-6,90 (m, 2H), 5,89-5,74 (m, 1H), 5,58 (dt, $J = 11,6, 2,5$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 23,1$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,61 (dd, $J = 5,6, 3,1$ Hz, 2H), 3,98 (dd, $J = 14,4, 2,8$ Hz, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 2,99 (dt, $J = 17,5, 8,8$ Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H).

Ví dụ 186: Điều chế (3R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(điflometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**189**):



Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-formyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**189a**):

[0918] Bổ sung Dess Martin periodinan (73mg, 1,2 đương lượng) vào (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(hydroxymetyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**189b**) (75mg, 0,1444mmol) ở nhiệt độ 0°C. Tiếp đó, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại, sau đó được bổ sung etyl axetat, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lóp hữu cơ được cô và tinh chế thông qua phương pháp sắc ký silic đioxit (rửa giải bằng 5% MeOH/DCM) để tạo ra (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-formyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit. MS (m/z) 520,2 $[M+H]^+$.

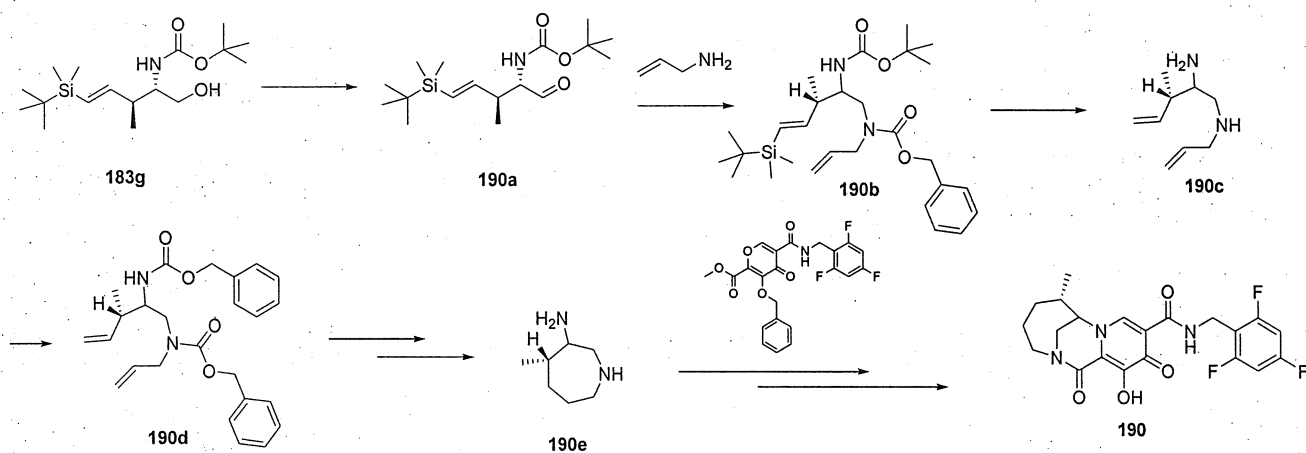
Tổng hợp (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(điflometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**189b**):

[0919] Bổ sung Deoxo-Fluor (126mg, 4 đương lượng) to (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-formyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **189a**) trong 1ml dung dịch DCM ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được giữ ở nhiệt độ 0°C trong thời gian một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô lại, sau đó được bổ sung etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lóp hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) để tạo ra (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(điflometyl)-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit. MS (m/z) 542,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(điflometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**189**):

[0920] (3R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(điflometyl)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **189b**) (8mg, 0,015mmol) được hòa tan trong etanol, ethyl axetat hỗn hợp (10ml), và 10% Paladi trên cacbon (3mg) được bổ sung vào. Khí quyển hydro được áp dụng bằng quả bóng. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô lại và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế, rửa giải bằng 10% đến 60% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%). Các phân đoạn kết hợp được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 454,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63 – 7,33 (m, 1H), 6,97 (td, $J = 9,6, 7,8, 3,5Hz$, 2H), 6,06 (td, $J = 55,0, 3,5Hz$, 1H), 4,81 – 4,54 (m, 3H), 3,94 – 3,68 (m, 3H), 2,27 – 2,06 (m, 2H), 1,91 – 1,64 (m, 3H), 1,30 – 1,03 (m, 1H).

Ví dụ 187: Điều chế (6S)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**190**):



Tổng hợp tert-butyl ((2S,3S)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-metyl-1-oxopent-4-en-2-yl)carbamát (**190a**):

[0921] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự benzyl (1-oxopent-4-en-2-yl)carbamát (hợp chất **42b**) bằng cách sử dụng tert-butyl ((2S,3S)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-1-hydroxy-3-metylpent-4-en-2-yl)carbamát (hợp chất **183g**) thay cho benzyl (1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamát (hợp chất **42a**). MS (m/z): 328,90 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl allyl((3S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-metylpent-4-en-1-yl)carbamát (**190b**):

[0922] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự benzyl (1-(allyl-amino)pent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **42c**) bằng cách sử dụng tert-butyl ((2S,3S)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-metyl-1-oxopent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **193a**) thay cho benzyl (1-oxopent-4-en-2-yl)carbammat (hợp chất **42b**). MS (m/z): 369,30 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3S)-N1-allyl-3-metylpent-4-en-1,2-điamin (**190c**):

[0923] Axit tetrafloboric (dung dịch nước 48%, 21,8ml, 167mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl allyl((2S,3S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(tert-butylđimetylsilyl)-3-metylpent-4-en-1-yl)carbammat (hợp chất **190b**) (1,23g, 3,34mmol) trong 20ml 1,4-dioxan, và hỗn hợp thu được được khuấy trong bể ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Bổ sung thêm axit tetrafloboric (dung dịch nước 48%, 21,8ml, 167mmol và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ nữa và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển sang bình Erlenmeyer (500ml) bằng cách sử dụng một chút nước, và được khuấy khi NaHCO_3 rắn được bổ sung vào cho đến khi hỗn hợp phản ứng không còn tính axit. Hỗn hợp thu được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. MS (m/z): 155,20 $[M+H]^+$.

Tổng hợp benzyl allyl((3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpent-4-en-1-yl)carbammat (**190d**):

[0924] Benzyl clorofomat (2,45ml, 16,7mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và hỗn hợp thu được được khuấy kỹ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc để loại bỏ rắn; dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước, được kết hợp, làm khô (MgSO_4), cô, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này. MS (m/z): 423,20 $[M+H]^+$.

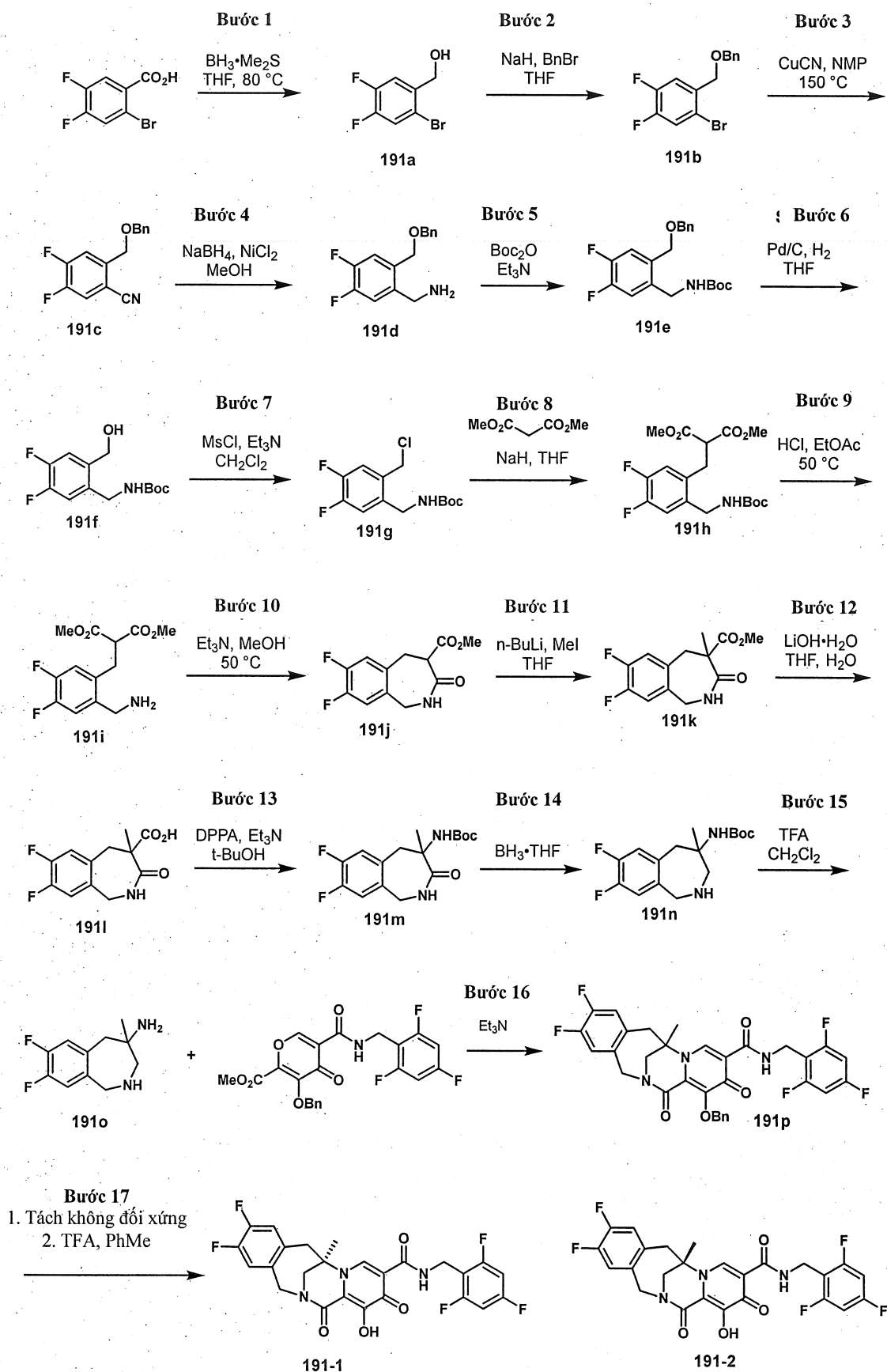
Tổng hợp (4S)-4-metylazepan-3-amin (**190e**):

[0925] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự benzyl-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)azepan-1-carboxylat (hợp chất **42e-1** và hợp chất **42e-2**) trừ việc sử dụng benzyl allyl((3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-metylpent-4-en-1-yl)carbammat (hợp chất **190d**) thay cho benzyl allyl(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-4-en-1-yl)carbammat (hợp chất **42d**). MS (m/z): 128,23 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (6S)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**190**):

[0926] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự N-(2,4-điflobenzyl)-5-hydroxy-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahydro-3,10-metanoxycyclopropa[f]pyrido[1,2-a]-[1,4]diazonin-7-carboxamit (hợp chất **42-1**) trừ việc sử dụng (4S)-4-metylazepan-3-amin (hợp chất **190e**) và metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat thay cho hợp chất **42g-1** và metyl 3-benzyloxy-5-[(2,4-điflophenyl)metylcarbamoyl]-4-oxo-pyran-2-carboxylat). MS (m/z) 436,10 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,49 (s, 0,6 H) 8,41 (s, 0,4 H), 7,21 (dd, $J = 9,2, 7,7$ Hz, 2H), 4,74 – 4,29 (m, 3H), 4,13 (dd, $J = 13,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,85 – 3,65 (m, 1H), 3,07 (ddd, $J = 39,9, 12,8, 6,5$ Hz, 1H), 2,12 – 1,16 (m, 5H), 0,98 (dd, $J = 110,7, 7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 188: Điều chế (6R)-9,10-điflo-1-hydroxy-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit và (6S)-9,10-điflo-1-hydroxy-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (191-1 và 191-2):



Tổng hợp (2-bromo-4,5-điflophenyl)metanol (**191a**):

[0927] 10M boran-metyl sulfua (50,6ml, 506mmol) được bổ sung trong thời gian 25 phút vào dung dịch chứa axit 2-bromo-4,5-điflobenzoic (100g, 421mmol) trong THF (500ml) trong khí quyển N₂ (khí). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch HCl 2N (300ml) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 1 giờ và được để khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1x). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra (2-bromo-4,5-điflophenyl)metanol, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 2H), 4,68 (s, 2H).

Tổng hợp 1-((benzyloxy)metyl)-2-bromo-4,5-điflobenzen (**191b**):

[0928] Dung dịch chứa (2-bromo-4,5-điflophenyl)metanol (123g, 551mmol) trong THF (861ml) được đặt trong khí quyển N₂ và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch natri hydrua 60% (26,4g, 661mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch chứa benzyl bromua (94,3g, 551mmol) trong THF (65ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc (3x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 10% axit xitric (2x) và nước muối (1x), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra 1-((benzyloxy)metyl)-2-bromo-4,5-điflobenzen, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,20 (m, 7H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

Tổng hợp 2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflobenzonitril (**191c**):

[0929] CuCN (85,8g, 958mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-((benzyloxy)metyl)-2-bromo-4,5-điflobenzen (100g, 319mmol) trong NMP (1 lit). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 150°C trong thời gian 21 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1x), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra 2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflobenzonitril, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,45 (m, 7H), 4,68 (d, *J* = 10,8 Hz, 4H).

Tổng hợp 2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflophenyl)metanamin (**191d**):

[0930] NaBH₄ (35,0g, 923mmol) được bổ sung từng phần trong thời gian 1 giờ vào huyền phù chứa 2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflobenzonitril (80,0g, 308mmol) và NiCl₂·6H₂O (73,4g,

308mmol) trong MeOH (1,2l) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. 5% HCl được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Na₂CO₃ được bổ sung vào để kiềm hóa và hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3x) và pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và cô để tạo ra (2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflophenyl) metanamin, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp tert-butyl (2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflobenzyl)carbamate (**191e**):

[0931] Triethylamin (102,3ml, 735mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflophenyl)metanamin (77,4g, 293mmol) trong CH₂Cl₂ (542ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và Boc₂O (128g, 135,07mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 5 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra tert-butyl (2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflobenzyl)carbamate, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,0Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

Tổng hợp tert-butyl (4,5-điflo-2-(hydroxymetyl)benzyl)carbamate (**191f**):

[0932] THF (820ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl (2-((benzyloxy)metyl)-4,5-điflobenzyl)carbamate (54,7g, 151mmol) và 10% Pd/C (5,47g). Huyền phù được đặt trong điều kiện áp suất 35 psi H₂ (khí) và khuấy trong thời gian 16 giờ. thêm phần Pd/C (5,0g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong điều kiện áp suất 35 psi H₂ (khí) trong thời gian 36 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô để tạo ra tert-butyl (4,5-điflo-2-(hydroxymetyl)benzyl)carbamate, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,17 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,0Hz, 2H), 1,46 (s, 10H).

Tổng hợp tert-butyl (2-(clometyl)-4,5-điflobenzyl)carbamate (**191g**):

[0933] Et₃N (39,1g, 386mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa tert-butyl (4,5-điflo-2-(hydroxymetyl)benzyl)carbamate (35,2g, 128mmol) trong CH₂Cl₂ (350ml) và metansulfonyl clorua (17,7g, 154mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra tert-butyl (2-(clometyl)-4,5-điflobenzyl)carbamate, mà được sử dụng

không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,18 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 1,47 (s, 9H).

Tổng hợp dimetyl 2-(2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-4,5-diflobenzyl)malonat (**191h**):

[0934] Dimetyl malonat (20,5g, 155mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào huyền phù chứa dung dịch natri hydrua 60% (6,20g, 155mmol) trong THF (750ml), dung dịch chứa tert-butyl (2-(clometyl)-4,5-diflobenzyl)carbamát (37,7g, 129mmol) trong THF (260ml) được bổ sung vào và được để khuấy trong thời gian 16 giờ. Axit axetic được bổ sung vào để axit hóa đến độ $\text{pH}=5$ và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra dimetyl 2-(2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-4,5-diflobenzyl)malonat, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 288,0 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp dimetyl 2-(2-(aminometyl)-4,5-diflobenzyl)malonat hydroclorua (**191i**):

[0935] Dung dịch HCl 4M trong EtOAc (160ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa dimetyl 2-(2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-4,5-diflobenzyl)malonat (31,8g, 82,0mmol) trong EtOAc (320ml). Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra dimetyl 2-(2-(aminometyl)-4,5-diflobenzyl)malonat hydroclorua, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,17 (dd, $J = 11,0, 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,0, 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,67 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 3,45 (s, 7H), 3,04 (m, 3H).

Tổng hợp metyl 7,8-diflo-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylat (**191j**):

[0936] Trietylamin (11,2g, 111mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa dimetyl 2-(2-(aminometyl)-4,5-diflobenzyl)malonat hydroclorua (23,9g, 73,8mmol) trong MeOH (168ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ và cô để tạo ra metyl 7,8-diflo-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylat, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 256,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,03 (q, $J = 10,8, 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,95 (dd, $J = 10,4, 7,6\text{ Hz}$, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (dd, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 4,17 (dd, $J = 16,0, 6,0\text{Hz}$, 1H), 3,99 (dd, $J = 11,6, 4,4\text{ Hz}$, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 5,2\text{ Hz}$, 1H).

Tổng hợp metyl 7,8-diflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylat (**191k**):

[0937] 2,5M *n*-BuLi trong hexan (4,7ml, 11,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 7,8-điflo-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylat (3,0g, 11,8mmol) trong THF (36ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, tiếp đó được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Iodometan (0,73ml, 11,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra methyl 7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylat. MS (*m/z*) 270,09 [M+H]⁺.

Tổng hợp axit 7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylic (191l):

[0938] THF/nước theo tỷ lệ 1:1 (30ml) và LiOH·H₂O (0,56g, 13,2mmol) được bổ sung vào bình chứa methyl 7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylat (1,19g, 4,41mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ, được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M, và chiết bằng EtOAc (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra axit 7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylic, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 256,02 [M+H]⁺.

Tổng hợp tert-butyl (7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)-carbammat (191m):

[0939] Triethylamin (1,04ml, 7,48mmol) và DPPA (1,35ml, 6,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-carboxylic (1,06g, 4,15mmol) trong *t*-BuOH (25ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được làm nóng đến 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, EtOAc được bổ sung vào và dung dịch được rửa bằng nước, dung dịch HCl 1N, và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (0% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra tert-butyl (7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat. MS (*m/z*) 326,88 [M+H]⁺.

Tổng hợp tert-butyl (7,8-điflo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbammat (191n):

[0940] Dung dịch boran-THF 1M (3,50ml, 3,50mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (7,8-điflo-4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbamate (0,286g, 0,875mmol) trong THF (22ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được tôi bằng MeOH. Sau thời gian 5 phút, hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng 1M NaOH. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra tert-butyl (7,8-điflo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbamate, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 312,97 [M+H]⁺.

Tổng hợp 7,8-điflo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-amin (**191o**):

[0941] TFA (0,70ml, 9,18mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (7,8-điflo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-yl)carbamate (0,096g, 0,306mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ và cô để tạo ra 7,8-điflo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-amin, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 213,02 [M+H]⁺.

Tổng hợp 1-(benzyloxy)-9,10-điflo-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (**191p**):

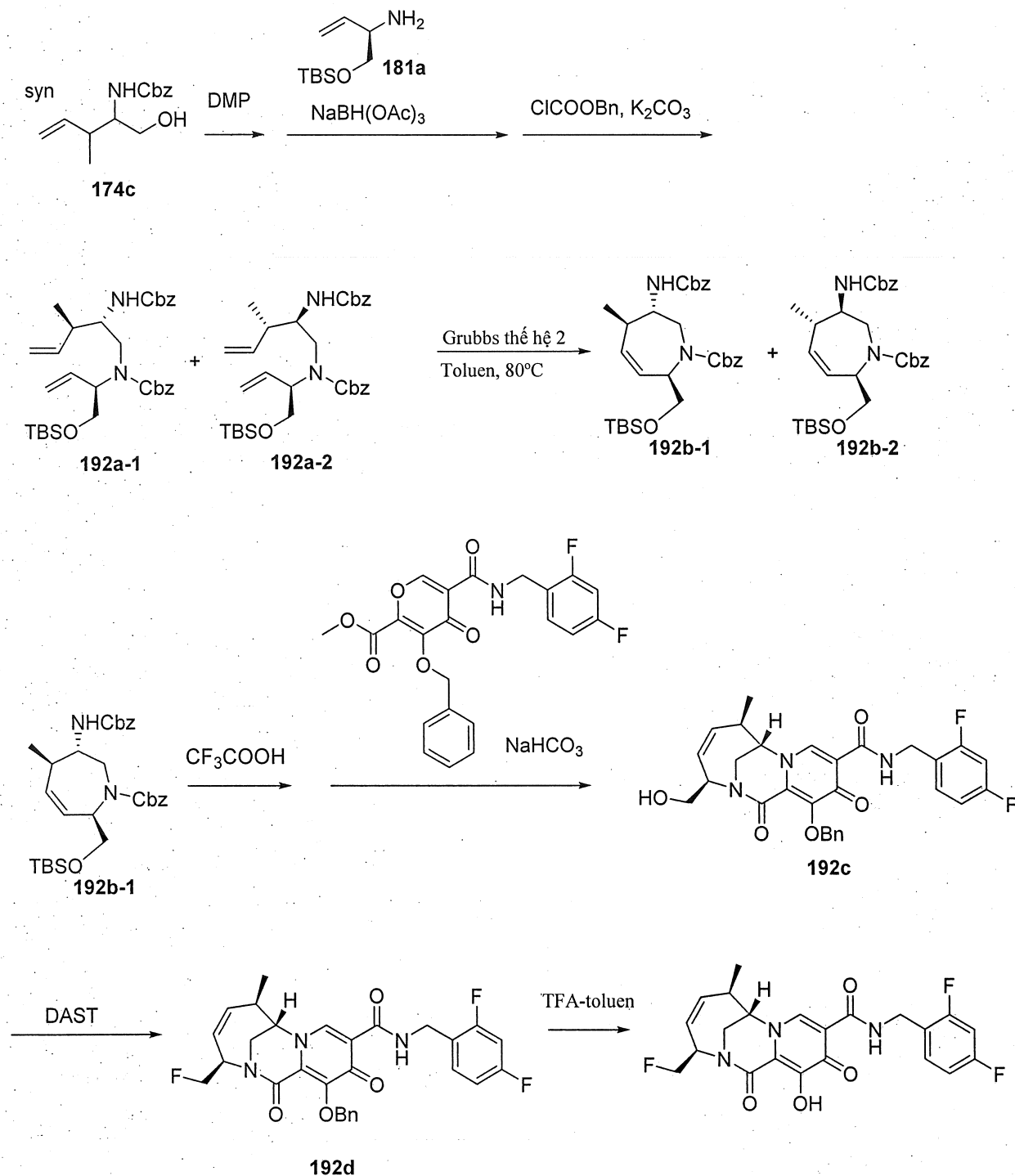
[0942] Triethylamin (3,17ml, 22,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7,8-điflo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-4-amin (0,065g, 0,306mmol) và methyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat (0,137g, 0,306mmol) trong THF/EtOH theo tỷ lệ 6:1 (3,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (20% đến 100% EtOAc/heptan) để tạo ra 1-(benzyloxy)-9,10-điflo-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit. MS (*m/z*) 610,07 [M+H]⁺.

Tổng hợp (6R)-9,10-điflo-1-hydroxy-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (**191-1**) và (6S)-9,10-điflo-1-hydroxy-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit (**191-2**):

[0943] 1-(benzyloxy)-9,10-điflo-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit được tách thành từng

chất đồng phân đối ảnh của nó theo phương pháp SFC điều chế trên cột OJ-H bằng cách sử dụng đồng dung môi EtOH 25% để tạo ra (6R)-1-(benzyloxy)-9,10-điflo-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit là đỉnh rửa giải ra đầu tiên và (6S)-1-(benzyloxy)-9,10-điflo-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit là đỉnh được rửa giải ra thứ hai. Các chất đồng phân đối ảnh tách được được hòa tan trong toluen/TFA theo tỷ lệ 1:1 (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và được cô. Cặn được hòa tan trong MeCN và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2mm) rửa giải 5% đến 100% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 30 phút. Các phân đoạn kết hợp được làm đông khô nhanh để tạo ra (6R)-9,10-điflo-1-hydroxy-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit và (6S)-9,10-điflo-1-hydroxy-6-metyl-2,14-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,7,12,14-tetrahydro-6H-6,13-metanobenzo[f]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-3-carboxamit. Đỉnh 1: MS (m/z) 520,16 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,65 – 4,51 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 1,60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,34 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Hz), -112,57 (t, J = 7,3 Hz), -140,74 (ddd, J = 23,0, 11,5, 8,2 Hz), -141,75 (dt, J = 20,8, 9,9 Hz). Đỉnh 2: MS (m/z) 520,18 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 1,60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109,34 (tt, J = 9,2, 6,3 Hz), -112,57 (t, J = 7,2 Hz), -140,74 (dt, J = 21,3, 9,9 Hz), -141,75 (dt, J = 20,6, 9,9 Hz).

Ví dụ 189: Tổng hợp (3R,6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (192):



Tổng hợp benzyl ((2S,3R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((R)-1-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)but-3-en-2-yl)carbamate (**192a-1**) và benzyl ((2R,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((R)-1-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)but-3-en-2-yl)carbamate (**192a-2**):

[0944] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự như hỗn hợp gồm benzyl ((2S,3R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbamate (hợp chất **173d-1**) và benzyl ((2R,3S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-

4-en-1-yl)((S)-but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **173d-2**) trừ việc sử dụng (*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-amin (hợp chất **181a**) thay cho (2*S*)-but-3-en-2-amin hydroclorua. MS (*m/z*) 567,30 [*M*+*H*]⁺.

Tổng hợp benzyl (3*S*,4*R*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (**192b-1**) và benzyl (3*R*,4*S*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (**192b-2**):

[0945] Các hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp và tách theo cách tương tự (3*S*,4*R*,7*S*) và (3*R*,4*S*,7*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4,7-dimethyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **174e-1** và hợp chất **174e-2**) trừ việc sử dụng benzyl ((2*S*,3*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **192a-1**) và benzyl ((2*R*,3*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **192a-2**) thay cho benzyl ((2*S*,3*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((*S*)-but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **174d-1**) và benzyl ((2*R*,3*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-4-en-1-yl)((*S*)-but-3-en-2-yl)carbammat (hợp chất **174d-2**). MS (*m/z*) 539,30 [*M*+*H*]⁺.

Tổng hợp (3*R*,6*R*,7*S*)-12-(benzyloxy)-*N*-(2,4-điflobenzyl)-3-(hydroxymethyl)-6-methyl-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3*H*-2,7-metanopyrido[1,2-*a*][1,4]điazonin-10-carboxamit (**192c**):

[0946] Benzyl (3*S*,4*R*,7*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-1-carboxylat (hợp chất **192b-1**) (285,3mg, 0,530mmol) được hòa tan trong TFA (5ml) và làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong bình đáy kín trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được siro nhớt màu đen, mà được làm bay hơi đồng thời với toluen một lần. Hỗn hợp gồm cặn, methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxylat, và natri bicarbonat (267,8mg, 3,19mmol) trong nước (3ml) và metanol (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 19 giờ, và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết metanol và hỗn hợp thu được hòa tan bằng điclometan (20ml) và nước (~20ml). Sau khi được tách hai phân đoạn, phân đoạn trong nước được chiết bằng điclometan (x 1). Các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 20% metanol trong điclometan để thu được 201,1mg hợp chất nêu ở đề mục này: MS (*m/z*) 536,11 [*M*+*H*]⁺.

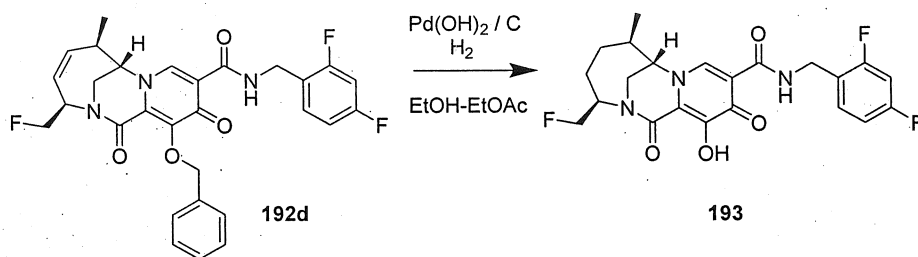
Tổng hợp (3R,6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-6-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**192d**):

[0947] Dung dịch chứa (3R,6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **192c**) (201,1mg, 376μmol) trong điclotetan (6ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi DAST (0,15ml, 1,14mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Trong khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C, dung dịch natri bicacbonat bão hòa (~30ml) được bổ sung vào, và sản phẩm được chiết bằng điclotetan (20ml x 2). Hai phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄) và được cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel với 0% đến 100% EtOAc / Heptan tạo ra sản phẩm. MS (*m/z*) 538,20 [M+H]⁺.

Tổng hợp (3R,6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-6-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**192**):

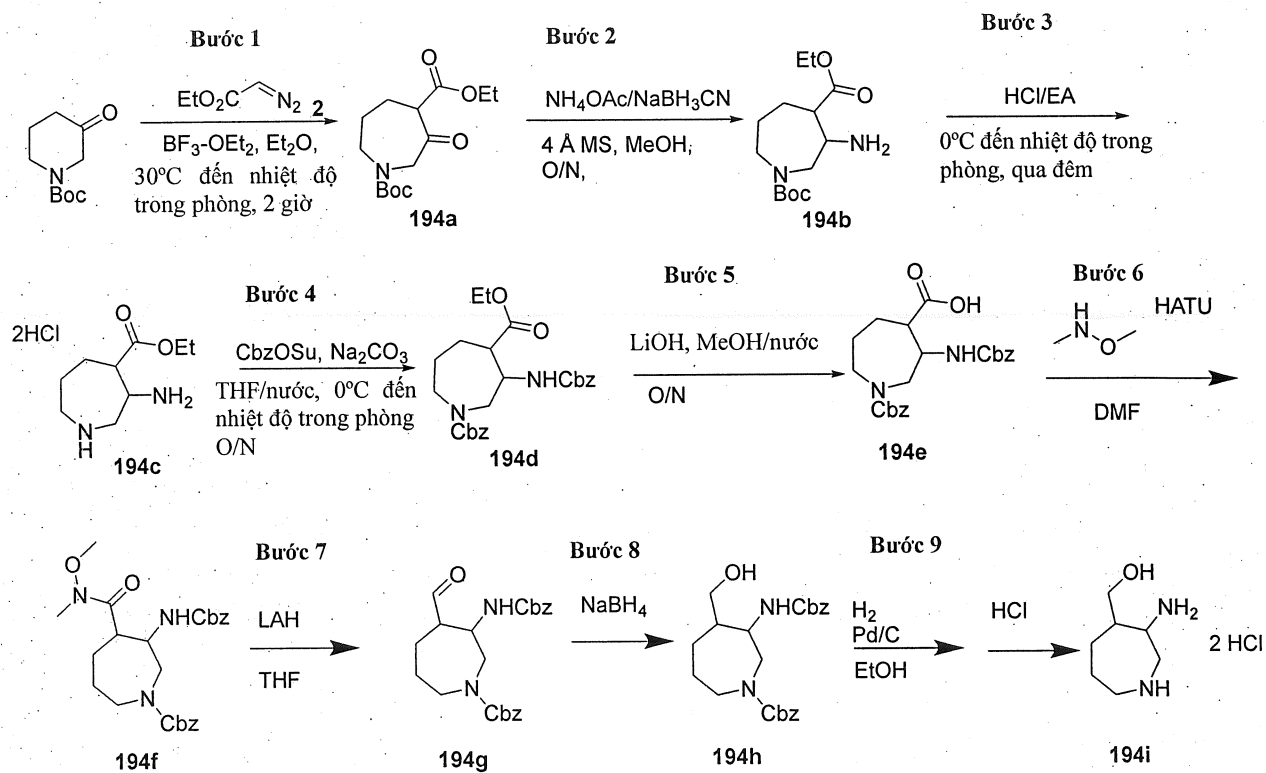
[0948] (3R,6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-6-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **192d**) (101mg, 0,19mmol) được hòa tan trong toluen (1ml) và TFA (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô, cặn được hòa tan trong DMF trước khi được lọc. Dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (2 lần nạp: cột, Gemini 5um C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 20% đến 45% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 60 phút) sản phẩm chứa phân đoạn được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được 12,8mg (15,2%) hợp chất nêu ở đề mục này: MS (*m/z*) 448,13 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5Hz, 1H), 7,04 – 6,84 (m, 2H), 5,62 – 5,53 (m, 1H), 5,50 (ddd, J = 11,5, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 23,2 Hz, 1H), 4,74 – 4,65 (m, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 3H), 4,22 (ddd, J = 6,6, 3,1, 1,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 14,5, 3,0Hz, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 2,73 (td, J = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 190: Điều chế (3R,6R,7S)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-12-hydroxy-6-metyl-1,11-đioxo-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (193):

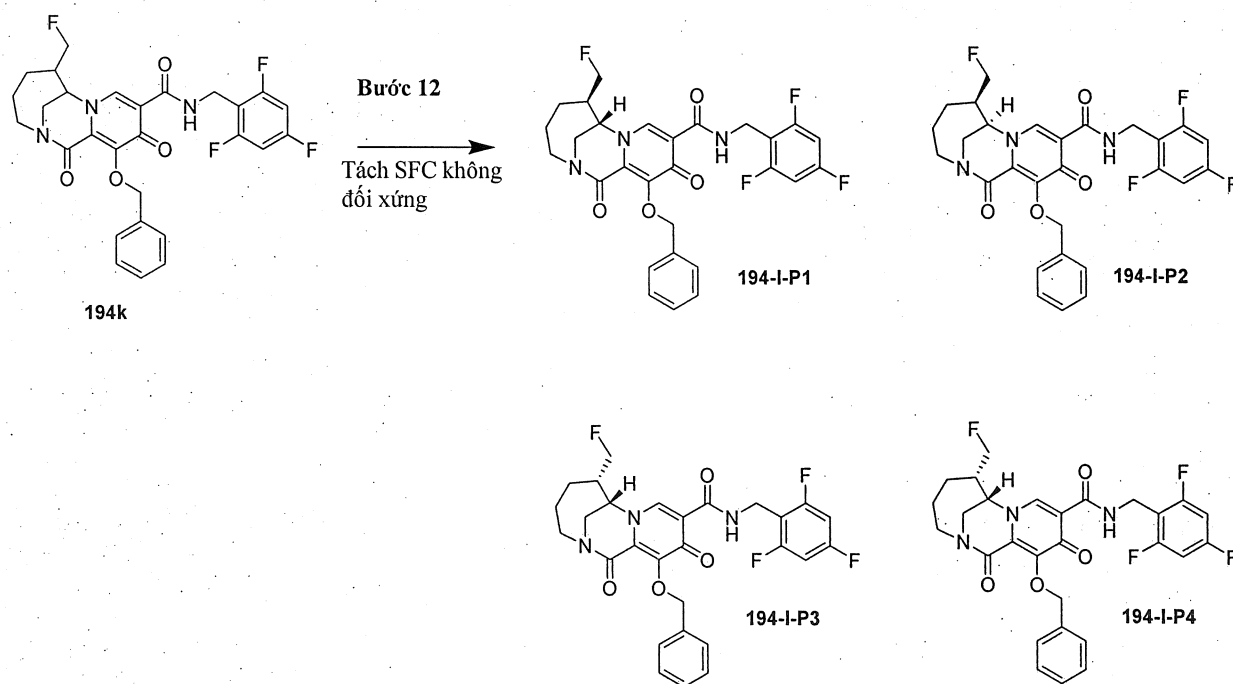
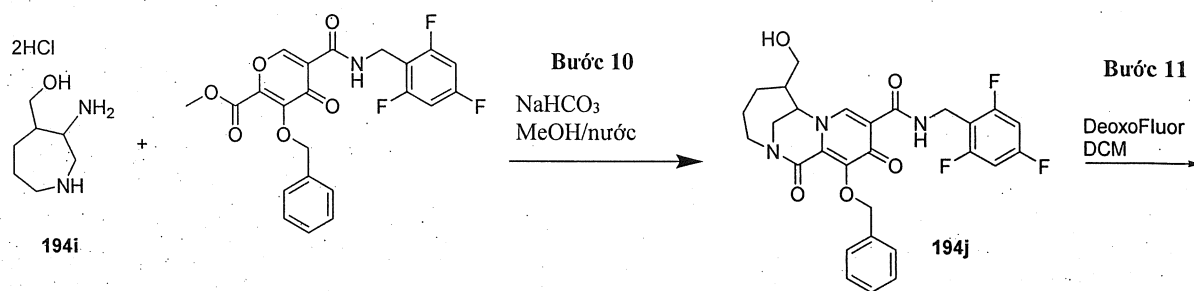


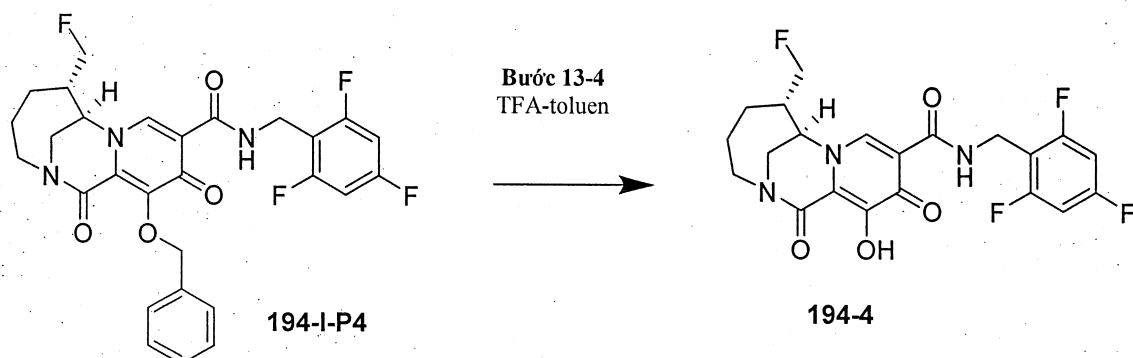
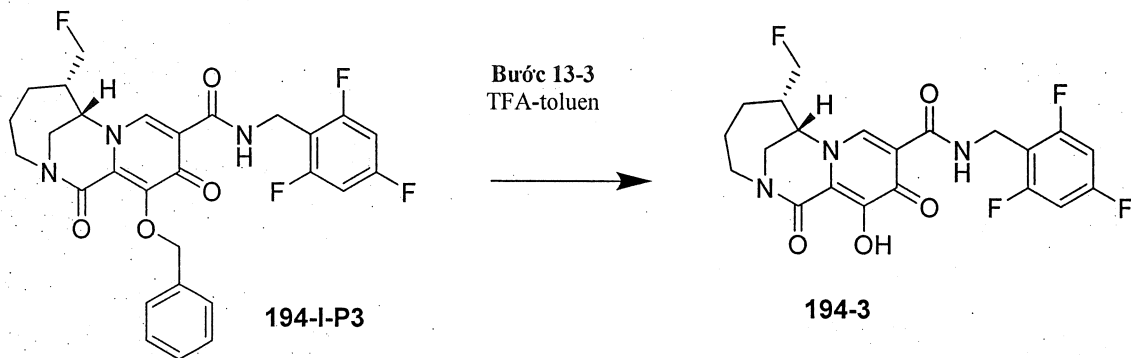
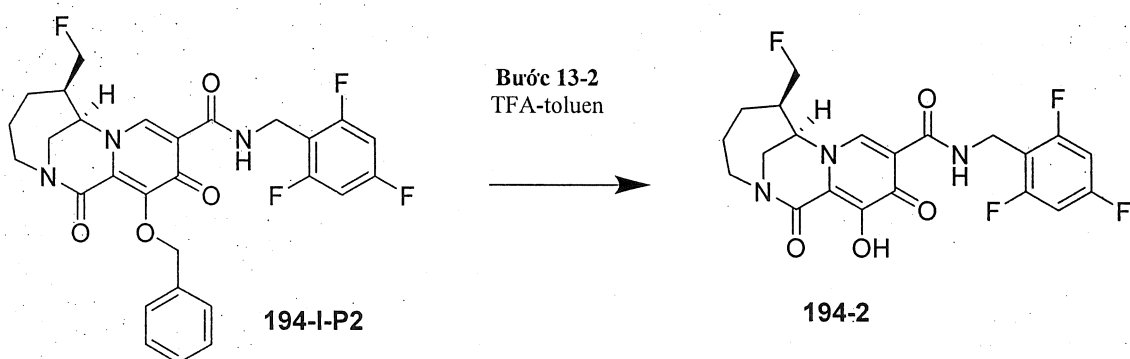
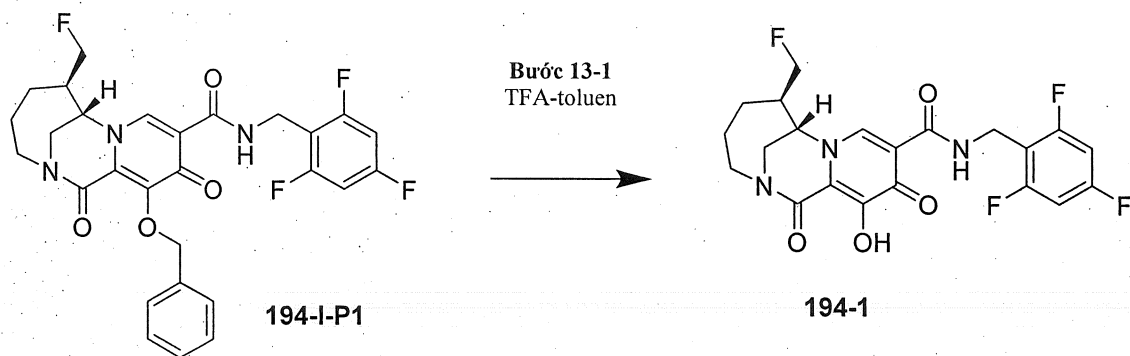
[0949] (3R,6R,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-điflobenzyl)-3-(flometyl)-6-metyl-1,11-đioxo-1,6,7,11-tetrahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **192d**) (101mg, 0,188mmol) được hòa tan trong EtOH (3ml) và Etyl Axetat (2ml) và 20% Pd(OH)₂/C (71mg) được bổ sung trước khi được khuấy trong khí quyển H₂ trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite và đệm Celite được rửa bằng etyl axetat. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Cặn được hòa tan trong DMF và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 5um C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 15% đến 65% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút để tạo ra dạng đã được làm đông khô nhanh của sản phẩm. MS (*m/z*) 436,10 [M+H]⁺.

Ví dụ 191: Điều chế 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit, và 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (194-1, 194-2, 194-3, và 194-4):



372





Bước 1. Tổng hợp 1-(tert-butyl) 4-etyl 3-oxoazepan-1,4-đicarboxylat (194a):

[0950] Dung dịch chứa bo triflorua eterat (32,0g, 326mmol, 1,3 đương lượng) trong đietyl ete (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 3-oxopiperidin-1-carboxylat (50,0g, 251,0mmol, 1,0 đương lượng) trong đietyl ete (250ml) ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp này

được khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong thời gian 10 phút đến 15 phút. Dung dịch chứa hợp chất **2** (37,3g, 326,0mmol, 1,3 đương lượng) trong diethyl ete (130ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong 1,5 giờ nữa. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat (250ml) được bổ sung vào, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat 30% (1 lit) và nước muối (300ml). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (70g). Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat, theo tỷ lệ 100:1 đến 3:1) để tạo ra hợp chất (**194a**). MS (m/z): 286,16 $[M+H]^+$.

Bước 2. Tổng hợp 1-(tert-butyl) 4-etyl 3-aminoazepan-1,4-dicarboxylat (194b**):**

[0951] Hỗn hợp phản ứng 1-(tert-butyl) 4-etyl 3-oxoazepan-1,4-dicarboxylat (hợp chất **194a**) (18,2g, 64,0mmol, 1,0 đương lượng), amoni axetat (25,0g, 319,0mmol, 5,0 đương lượng) và 4Å MS (27,3g) trong metanol (180ml) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khí quyển nitơ trong thời gian 1 giờ. Natri xyanobohyđrua (12,0g, 191,4mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi hợp chất (**194a**) này được dùng hết, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite. Lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được rót vào dung dịch nước bão hòa natri cacbonat dung dịch. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được cô. Cặn được điều chỉnh đến độ pH=2 bằng dung dịch HCl 1M (100ml). Hỗn hợp này được chiết hai lần diethyl ete. Pha nước được điều chỉnh đến độ pH=9 bằng dung dịch NaOH 1N, và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra sản phẩm (hợp chất **194b**), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 287,19 $[M+H]^+$.

Bước 3. Tổng hợp etyl 3-aminoazepan-4-carboxylat (194c**):**

[0952] HCl/EA (3,0M, 80ml, 6,0 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 3-aminoazepan-1,4-dicarboxylat (hợp chất **194b**) (11,5g, 40,2mmol, 1,0 đương lượng) trong etyl axetat (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Tiếp đó, hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (hợp chất **194c**), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 187,14 $[M+H]^+$.

Bước 4. Tổng hợp 1-benzyl 4-etyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)azepan-1,4-dicarboxylat (200d**):**

[0953] N-(benzyloxycarbonyloxy)succinimit (34,0g, 137,0mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa chất trung gian ethyl 3-aminoazepan-4-carboxylat (hợp chất **194c**) thô (11,8g, 46,0mmol, 1,0 đương lượng) và natri cacbonat (24,1g, 228,0mmol, 5,0 đương lượng) trong THF/nước (theo tỷ lệ 2:1, 300ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng này được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Hỗn hợp này được bổ sung ethyl axetat và lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất (**194d**). MS (m/z): 455,21 $[M+H]^+$.

Bước 5. Tổng hợp axit 1-((benzyloxy)carbonyl)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)azepan-4-carboxylic (**194e**):

[0954] Lithi hydroxit hydrat (5,4g, 129,0mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa chất trung gian 1-benzyl 4-ethyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino) azepan-1,4-đi-carboxylat (hợp chất **194d**) (19,5g, 42,9mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol/nước (theo tỷ lệ 3:2, 500ml). Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được bổ sung dung dịch HCl 6N cho đến khi dung dịch đạt đến độ pH = 1 đến 2. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat và chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô (20g). Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (C18, 0,1% TFA trong MeCN-H₂O) để tạo ra sản phẩm (hợp chất **194e**). MS (m/z): 427,35 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 10H), 5,10-4,86 (m, 4H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,41 (m, 1H) và 1,88-1,46 (m, 4H).

Bước 6. Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(metoxy(metyl)carbamoyl) azepan-1-carboxylat (**194f**):

[0955] Axit 1-((benzyloxy)carbonyl)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)azepan-4-carboxylic (hợp chất **194e**) (1,1g, 2,58mmol) và HATU (1,18g, 3,10mmol) được hòa tan trong DMF (2ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Tiếp đó, DIEA (1,0g, 7,70mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút. N,O-đimetylhydroxylamin hydroclorua (0,252g, 2,58mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng cuối cùng được phân bổ giữa ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch LiCl 5% và nước muối bão hòa. Sau đó, nó được làm khô bằng MgSO₄ và lọc. Dịch lọc được cô đến khô. Cặn được tinh

chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel được rửa giải bằng EtOAc và heptan để tạo ra sản phẩm (hợp chất **194f**). MS (m/z): 470,20 $[M+H]^+$.

Bước 7. Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-formylazepan-1-carboxylat (**194g**):

[0956] Benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(metoxy(metyl)carbamoyl) azepan-1-carboxylat (hợp chất **194f**) (0,69g, 1,47mmol) được hòa tan trong THF (2ml). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. LAH (2M trong THF) (0,808ml, 1,62mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và dung dịch được giữ ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi từ từ bằng NaHCO_3 (bão hòa) (25ml) ở nhiệt độ 0°C. Các muối được làm kết tủa ra sau thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, sản phẩm thô được chiết bằng ete (2x 10ml), sau đó EtOAc (3x 10ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô (hợp chất **194g**) mà được sử dụng ở bước tiếp theo. MS (m/z): 411,11 $[M+H]^+$.

Bước 8. Tổng hợp benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(hydroxymetyl)azepan-1-carboxylat (**194h**):

[0957] Benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-formylazepan-1-carboxylat (hợp chất **194g**) (0,367g, 0,089mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml). NaBH_4 (17mg, 0,067mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng NaHCO_3 (bão hòa) (10ml) và sản phẩm thô được chiết bằng EtOAc (3X 10ml). Tiếp đó, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm rượu (hợp chất **194h**) mà được sử dụng cho bước tiếp theo. MS (m/z): 413,08 $[M+H]^+$.

Bước 9. Tổng hợp (3-aminoazepan-4-yl)metanol (**194i**):

[0958] Benzyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(hydroxymetyl)azepan-1-carboxylat (hợp chất **194h**) (0,30g, 0,073mmol) được hòa tan trong EtOH (5ml) và Pd/C (10%) (30mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nạp hệ hydro phân và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. HCl (4M trong dioxan) (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút Celite. Dịch lọc được cô đến khô để tạo ra điamin muối clorua (HCl) (hợp chất **194i**) mà được sử dụng cho bước tiếp theo. MS (m/z): 145,00 $[M+H]^+$.

Bước 10. Tổng hợp 12-(benzyloxy)-6-(hydroxymetyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194j**):

[0959] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 12-(benzyloxy)-7-metyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11 hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **18d**) bằng cách sử dụng (3-aminoazepan-4-yl)metanol (hợp chất **194i**) thay cho 3-metylazepan-3-amin (hợp chất **18c**). MS (m/z): 542,20 $[M+H]^+$.

Bước 11. Tổng hợp 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194k**):

[0960] 12-(benzyloxy)-6-(hydroxymetyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **194j**) (50mg, 0,092mmol) được hòa tan trong DCM (1ml). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong khí quyển argon. DeoxoFluor (0,245g, 1,11mmol) trong khí quyển argon được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng NaHCO_3 (bão hòa) (10ml). Sản phẩm thô được cho chiết bằng DCM (10ml). Tiếp đó, pha hữu cơ được tách và được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel với 0% đến 100% EtOAc/heptan để tạo ra sản phẩm (hợp chất **194k**). MS (m/z): 544,18 $[M+H]^+$.

Bước 12. Điều chế 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194-I-P1**), 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194-I-P2**), 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194-I-P3**) và 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194-I-P4**):

[0961] Các hợp chất nêu ở đề mục được tách ra khỏi hệ SFC-IA không đối xứng, được rửa giải bằng 30% IPA- NH_3 để tạo ra hợp chất **194-I-P1**, hợp chất **194-I-P2**, hợp chất **194-I-P3** và hợp chất **194-I-P4** theo thứ tự tăng dần thời gian lưu của từng đỉnh. MS (m/z): 544,18 $[M+H]^+$.

Bước 13-1. Tổng hợp 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (**194-1**):

[0962] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 6,12-dihydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-carboxamit (hợp chất **11**) trừ việc sử dụng 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]điazonin-10-

carboxamit (hợp chất **194-I-P1**) thay cho 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **10a**). MS (m/z): 454,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,89 – 6,38 (m, 2H), 4,82 – 4,54 (m, 3H), 4,54 – 4,24 (m, 2H), 4,19 – 3,85 (m, 2H), 3,56 (dd, $J = 14,7, 1,7$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 13,7, 8,0$ Hz, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 1H), 1,63 (dd, $J = 15,4, 7,0$ Hz, 1H), 1,23 – 0,90 (m, 1H).

Bước 13-2. Tổng hợp 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**194-2**):

[0963] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 6,12-dihydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido [1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **11**) trừ việc sử dụng 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **194-I-P2**) thay cho 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **10a**). MS (m/z): 454,26 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,71-4,33 (m, 6H), 4,05 – 3,84 (m, 1H), 3,77 – 3,50 (m, 1H), 3,03 (ddd, $J = 13,9, 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 2,31 – 1,36 (m, 5H).

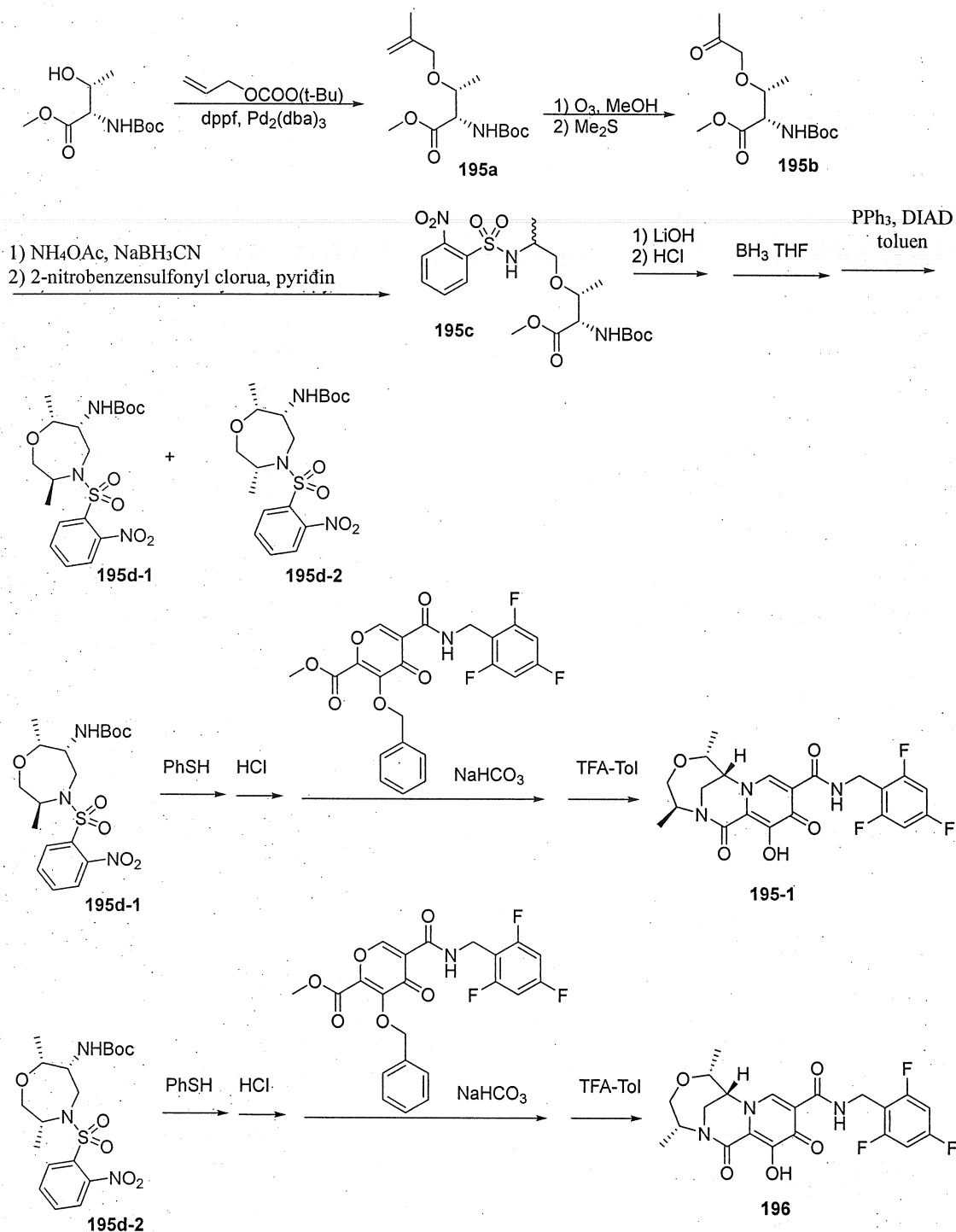
Bước 13-3. Tổng hợp 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**194-3**):

[0964] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 6,12-dihydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido [1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **11**) trừ việc sử dụng 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **194-I-P3**) thay cho 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **10a**). MS (m/z): 454,24 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,71 đến 4,33 (m, 6H), 4,05 – 3,84 (m, 1H), 3,77 – 3,50 (m, 1H), 3,03 (ddd, $J = 13,9, 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 2,31 – 1,36 (m, 5H).

Bước 13-4. Tổng hợp 6-(flometyl)-12-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (**194-4**):

[0965] Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 6,12-dihydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido [1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **11**) trừ việc sử dụng 12-(benzyloxy)-6-(flometyl)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **194-I-P4**) thay cho 12-(benzyloxy)-6-hydroxy-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,4,5,6,7,11-hexahydro-3H-2,7-metanopyrido[1,2-a][1,4]diazonin-10-carboxamit (hợp chất **10a**). MS (*m/z*): ¹H NMR (400MHz, cloform-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,89 – 6,38 (m, 2H), 4,82 – 4,54 (m, 3H), 4,54 – 4,24 (m, 2H), 4,19 – 3,85 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,7, 1,7 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,7, 8,0Hz, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 15,4, 7,0Hz, 1H), 1,23 – 0,90 (m, 1H).

Ví dụ 192: (3S,6R,7R)-12-hydroxy-3,6-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (195):



Tổng hợp metyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-metylalyl)-L-threoninat (**195a**):

[0966] Dung dịch chứa L-Boc-Thr-OMe (703,2mg, 3,01mmol) và tert-butyl 2-metylalyl carbonat (1039mg, 6,03mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) được loại khí bằng cách đặt trong chân không và nạp lại N_2 (3×). 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen (335,3mg, 0,605mmol) và tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (278,3mg, 0,304mmol) được bổ sung vào dung dịch này và lại được loại khí trước khi làm nóng ở nhiệt độ 55°C . Sau thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và lọc để loại bỏ chất liệu bất kỳ không hòa tan.

Dịch lọc được cô, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 25% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm. MS (m/z) 188,15 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Tổng hợp methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-oxopropyl)-L-threoninat (**195b**):

[0967] Dung dịch chứa methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-methylalyl)-L-threoninat (hợp chất **195a**) (672,9mg, 2,34mmol) trong metanol (30ml) được khuấy ở nhiệt độ -78°C khi ozon được sục cho đến khi xuất hiện màu xanh. Sau khi xuất hiện màu xanh, Me_2S (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Dung dịch thu được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 20% đến 80% etyl axetat trong hexan thành sản phẩm. MS (m/z) 312,11 $[M+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-((2-nitrophenyl)sulfonamido)propyl)-L-threoninat (**195c**):

[0968] Dung dịch chứa methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-oxopropyl)-L-threoninat (hợp chất **195b**) (638,6mg, 2,21mmol) và amoni axetat (1033,5mg, 13,4mmol) trong metanol (3,3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi natri xyanobohyđrua (134,3mg, 2,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô, cặn được hòa tan trong một chút nước (20ml), được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (~1ml), và sau đó được pha loãng bằng 5% Na_2CO_3 (20ml) trước khi sản phẩm được chiết bằng điclometan (3 x 40ml). Các phần chiết được kết hợp, làm khô (MgSO_4), và được cô.

[0969] Cặn được hòa tan trong pyridin (6,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi 2-nitrobenzensulfonyl clorua (514,7mg, 2,32mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết lượng pyridin dư. Sau khi cặn được hòa tan trong etyl axetat (~50ml) và rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10%, phân đoạn trong nước được chiết bằng etyl axetat (50ml x 1). Các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO_4), và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 30% đến 70% etyl axetat trong hexan để thu được methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-((2-nitrophenyl)sulfonamido)propyl)-L-threoninat (hợp chất **195c**): MS (m/z) 498,06 $[M+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp tert-butyl ((3S,4S,7S)-4,7-đimetyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-3-yl)carbammat (**195d-1**) và tert-butyl ((3S,4S,7R)-4,7-đimetyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-3-yl)-carbammat (**195d-2**):

[0970] Dung dịch chứa methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-((2-nitrophenyl)sulfonamido)-propyl)-L-threoninat (hợp chất **195c**) (407,9mg, 0,858mmol) trong metanol (4,3ml) và tetrahydrofuran (4,3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi dung dịch lithi hydroxit 1N (4,3ml) được bổ sung vào. Sau 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ và axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N (4,3ml), trước khi sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (~25ml x 2). Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước muối (~25ml x 1), các phân đoạn hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và được cô để thu được axit thô.

[0971] Axit thô trong tetrahydrofuran (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi phức boran tetrahydrofuran 1M (1,1ml) được bổ sung vào. Sau thời gian 5 phút, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và thêm phức boran tetrahydrofuran 1M (1ml) được bổ sung vào. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm phức boran tetrahydrofuran 1M (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để loại bỏ boran dư, trước khi kali cacbonat (~1g, 7,25mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (~323mg, 1,48mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch axit xitric 10% và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (25ml x 2). Sau khi các phần chiết được rửa bằng nước muối (25ml x 1), hai phân đoạn được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 40% đến 100% etyl axetat để thu được 207,1mg (53,9%) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang: MS (*m/z*) 470,07 [M+Na]⁺.

[0972] Dung dịch chứa hỗn hợp rượu đồng phân không đối quang (207,1mg, 0,463mmol) và triphenylphosphin (213,2mg, 0,813mmol) trong toluen (93ml, 5mm) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng làm dung dịch chứa diisopropyl azodicarboxylat (0,14ml, 0,711mmol) trong toluen (0,9ml) được bổ sung vào trong thời gian 45 phút. Sau khi bổ sung xong, dung dịch thu được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 10% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được hai chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Hợp chất **195d-1**: 68,5mg (34,5%): MS (*m/z*) 452,10 [M+Na]⁺

Hợp chất **195d-2**: 82,0mg (41,3%): MS (*m/z*) 452,05 [M+Na]⁺

Tổng hợp (3S,6R,7R)-12-hydroxy-3,6-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (**195-1**):

[0973] Dung dịch chứa *tert*-butyl ((3S,4S,7S)-4,7-dimetyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-3-yl)carbammat (hợp chất **195d-1**) (68,5mg, 0,15mmol), xezi cacbonat (104,5mg, 0,321mmol), và benzenthiol (43,1mg, 0,391mmol) trong axetonitril (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Dung dịch thu được cô, và cặn được hòa tan trong dung dịch HCl 4N trong 1,4-dioxan (5ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được cô và làm bay hơi đồng thời với toluen một lần.

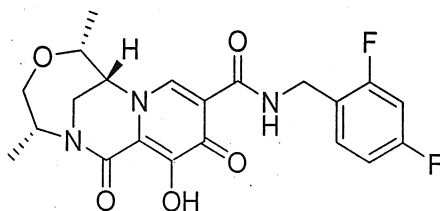
[0974] Hỗn hợp gồm cặn nêu trên, metyl 3-(benzyloxy)-4-oxo-5-((2,4,6-triflobenzyl)carbamoyl)-4H-pyran-2-carboxylat, 72,3mg, 0,162mmol), và natri bicacbonat (69,6mg, 0,829mmol) trong metanol (8ml) và nước (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua kỳ nghỉ cuối tuần, và ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (25ml) và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (~20ml x 2). Các phần chiết được rửa bằng nước muối (20ml x 1), được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải 0% đến 15% metanol trong điclorometan để thu được sản phẩm: MS (*m/z*) 542,10 [M+H]⁺

[0975] Axit trifloaxetic (4ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm này trong toluen (0,5ml). Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn được hòa tan trong DMF và lọc trước khi được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột, Gemini 5um C18 110A, cột LC 100 x 30mm) rửa giải 15% đến 70% axetonitril (TFA 0,1%) trong nước (TFA 0,1%) trong thời gian 20 phút). Sản phẩm chứa phân đoạn được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này: MS (*m/z*) 452,13 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, axetonitril-d₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,5Hz, 2H), 4,27 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 3,75 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 15,0, 2,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,5Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, axetonitril-d₃) δ -77,37, -111,15 (tt, J = 9,0, 6,1 Hz), -113,86 (t, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 193: Tổng hợp (3R,6R,7R)-12-hydroxy-3,6-dimetyl-1,11-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (196):

[0976] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự (3S,6R,7R)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **195**) trừ việc sử dụng *tert*-butyl ((3S,4S,7R)-4,7-đimetyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-3-yl)carbammat (hợp chất **195d-2**) thay cho *tert*-butyl ((3S,4S,7S)-4,7-đimetyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)azepan-3-yl)carbammat (hợp chất **195d-1**): MS (m/z) 452,12 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 4,74 (dp, $J = 10,6, 6,8$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 12,9, 6,8$ Hz, 1H), 3,89 (qd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 15,3, 2,0$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 15,3, 2,8$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,9, 10,5$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,36, -111,20 (ddd, $J = 15,2, 9,1, 6,1$ Hz), -113,88 (p, $J = 7,6$ Hz).

Ví dụ 194: Điều chế (3R,6R,7R)-N-(2,4-điflobenzyl)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (197):



[0977] Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo cách tương tự (3R,6R,7R)-12-hydroxy-3,6-đimetyl-1,11-đioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,3,4,6,7,11-hexahydro-2,7-metanopyrido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonin-10-carboxamit (hợp chất **196**) bằng cách sử dụng methyl 3-(benzyloxy)-5-((2,4-điflobenzyl)carbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat: MS (m/z) 434,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, axetonitril- d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41 (td, $J = 9,2, 8,8, 6,4$ Hz, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 4,75 (dp, $J = 10,5, 6,8$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,34 (q, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 12,9, 6,8$ Hz, 1H), 3,90 (qd, $J = 6,4, 2,7$ Hz, 1H), 3,86 – 3,65 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 12,9, 10,6$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, axetonitril- d_3) δ -77,34, -114,05 (ddd, $J = 15,6, 8,8, 6,9$ Hz), -116,43 – -116,70 (m).

Ví dụ 195: Thử nghiệm kháng virus HIV MT-4 và thử nghiệm về độc tế bào

Thử nghiệm kháng virus ở các tế bào MT-4

[0978] Các hợp chất được thử nghiệm trong định dạng thử nghiệm 384 lỗ hiệu năng cao về khả năng ức chế của chúng đối với quá trình sao chép của HIV-1 (IIIB) ở các tế bào MT-4. Các

hợp chất được pha loãng theo bậc (theo tỷ lệ 1:3) trong DMSO trên các đĩa polypropylen loại 384 lỗ và được pha loãng tiếp 200 lần vào môi trường RPMI hoàn chỉnh (10% FBS, 1% P/S) bằng cách sử dụng Biotek Micro Flow và dụng cụ đông âm học Labcyte ECHO. Từng đĩa chứa đến 8 hợp chất thử nghiệm, với đối chứng âm tính (đối chứng không thuốc) và các đối chứng tích cực 5 μ M AZT. Các tế bào MT-4 được cho nhiễm sơ bộ với 10 μ l RPMI (giả nhiễm) hoặc dịch pha loãng mới theo tỷ lệ 1:250 chứa dung dịch gốc chứa virus HIV-1 IIIB cô đặc. Các tế bào MT-4 đã nhiễm và không nhiễm được pha loãng tiếp trong môi trường RPMI hoàn chỉnh và bổ sung vào từng đĩa bằng cách sử dụng dụng cụ phân phối tự động vi lưu. Sau 5 ngày ủ trong thiết bị ủ đã được tạo ẩm và kiểm soát nhiệt độ (37°C), Cell Titer Glo (do Promega cung cấp) được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm và mức độ quang hóa được đọc bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Envision. Các trị số EC₅₀ được xác định là nồng độ của hợp chất này mà gây ra mức giảm 50% về tín hiệu phát quang, và tính bằng cách áp dụng mô hình liều lượng-đáp ứng hình xichma để khớp đường cong.

Thử nghiệm về độc tính đối với tế bào ở các tế bào MT-4

[0979] Thử nghiệm này được thực hiện như nêu trên, chỉ khác là tế bào MT-4 không nhiễm được bổ sung vào từng lỗ chứa hợp chất thử nghiệm. Ngoài ra, 10 μ M puromyxin được bổ sung vào cột cuối cùng của từng đĩa thử nghiệm để đánh giá mức độ độc tế bào cơ bản.

Ví dụ 196: Thử nghiệm về gen thông báo kháng virus dịch chuyển ở huyết thanh HIV MT-4

[0980] Để định lượng lượng protein liên kết với huyết thanh của người, các hợp chất được pha loãng theo bậc (theo tỷ lệ 1:3) trong DMSO và được chuyển theo âm học lên các đĩa loại 384 lỗ thử nghiệm nhờ robot Labcyte ECHO. Mỗi đĩa chứa đến 8 hợp chất thử nghiệm, kể cả đối chứng âm tính và đối chứng dương tính (lần lượt DMSO, 5 μ M AZT). Các đĩa thử nghiệm được chuẩn bị lặp lại 2 lần, và thử nghiệm trong CCM (môi trường nuôi cấy tế bào) hoặc HS/CCM (huyết thanh của người/môi trường nuôi cấy tế bào). Trước hết, các tế bào MT-4 được cho nhiễm sơ bộ virus chứa gen thông báo pLai RLuc trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 37°C, sau đó được pha loãng tiếp trong CCM (môi trường RPMI, 10% FBS, 1% P/S) hoặc HS/CCM (môi trường RPMI, 10% FBS, 50% HS, 1% P/S), và tiếp theo được bổ sung vào từng đĩa bằng cách sử dụng dụng cụ đông Biotek Micro Flow. Sau khi ủ trong thời gian 72 giờ trong thiết bị ủ đã được tạo ẩm và kiểm soát nhiệt độ (37°C), Renilla Glo (do Promega cung cấp) được bổ sung vào tất cả các đĩa thử nghiệm và mức độ quang hóa được đọc bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Envision. Các trị số EC₅₀ được xác định là nồng độ của hợp chất này mà gây ra mức giảm 50% về tín hiệu phát quang, và tính bằng cách áp dụng mô hình liều lượng-đáp ứng hình xichma để khớp với

đường cong. Để xác định lượng protein liên kết, số lần dịch chuyển EC_{50} (hay mức độ dịch chuyển EC_{50}) được tính bằng cách chia EC_{50} (HS/CCM) / EC_{50} (CCM).

[0981] Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính kháng virus trong thử nghiệm này như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Theo đó, các hợp chất theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này có thể là hữu dụng để điều trị tình trạng tăng sinh virus HIV, điều trị bệnh AIDS, hoặc trì hoãn sự bắt đầu của AIDS hoặc các triệu chứng ARC.

Bảng 1

Hợp chất số	EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC_{50}
1-1	16,5	>50000	3,64	4,85	1,3
1-2	5,7	20721	1,37	13,91	10,2
<i>rac</i> -1	3,9	>47853	NA	NA	
2	3,4	>47845	NA	NA	
3-1	4,2	>40240	0,85	71,52	84,4
3-2	5,4	>43345	1,60	3,86	2,4
4-1	6,4	23325	NA	NA	
4-2	4,8	10679	1,11	4,36	3,9
5-1	2	11077	0,235	1,24	5,3
5-2	2,9	19470	0,72	142,04	196,5
6	19,9	25381	NA	NA	
7	1,4	8807	0,28	1,47	5,2
8	1,5	20756	0,41	1,41	3,4
9	1,8	6606	0,33	1,684	5,1
10-1	3,2	37062	1,02	1141,8	1116,1
10-2	1	16065	0,27	5,04	18,7
11	7,2	>50000	NA	NA	
12	4,1	>50000	NA	NA	
13	1,3	17176	NA	NA	
14-1	3	22209	0,79	1,88	2,4
14-2	2,7	19928	0,5665	0,4138	0,7
15-1	1,7	18338	0,32	11,59	35,9

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
15-2	1,4	15304	0,29	4,32	15,1
16-1	2,1	14374	0,25	3,22	13,1
16-2	5,3	36178	0,85	82,5	97,1
17-1a	1,5	12903	NA	NA	
17-1b	1,2	10866	0,26	3,10	11,9
17-2b	1,2	10985	0,31	101,43	326,4
18	1,4	29387	NA	NA	
19	4	>50000	1,21	4,35	3,6
20	5,6	37193	1,83	33,44	18,3
21	21,4	10516	NA	NA	
22	16,2	11026	2,6393	359,8344	136,3
23	59,9	11980	NA	NA	
24	27,3	13791	NA	NA	
24-1	10,3	13564	NA	NA	
25	1,7	12551	0,1908	1,9216	10,1
25-1	1,3	11509	0,42	36,56	87,8
25-2	1,463	10839	0,285	1,142	4,007
26-1	1,4	15922	0,354	33,447	94,483
26-2	1,315	14384	0,353	2,29	6,484
27	> 100	10928	NA	NA	
28	13,5	>50000	NA	NA	
29	7	>50000	NA	NA	
30	6,9	1655	NA	NA	
31	> 100	>50000	NA	NA	
32	> 100	>50000	NA	NA	
33	7	>50000	NA	NA	
34	3,3	16352	2,06	9,56	4,6
35	1,5	4964	0,4235	44,379	104,8
36	2	17682	0,9168	7,16	7,8
37-1	21,4	10516	NA	NA	

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
37-2	1,2	12932	NA	NA	
38-1	16,3	11026	2,64	359,83	136,3
38-2	0,93	12819	NA	NA	
40-1	4,2	10966	0,784	15,2	19,4
40-2	1,3	10429	0,2565	1,104	4,3
41-1	1,6	15600	0,335	6,642	19,8
41-2	1,4	14327	0,26	0,968	3,7
42-1	1,6	7491	0,28	1,343	4,8
43-1	41,5029	8095,09	4,3509	146,894	33,762
43-2	1,5656	9153,77	0,2888	0,6471	2,241
44-1	1,7143	10675,1	0,6771	2,3294	3,440
44-2	2,3584	15093,6	0,2639	36,7682	139,326
45-1	1,66	6896,98	0,3592	2,5622	7,133
45-2	30,2907	8893,66	NA	NA	
46-1	90,1808	9243,32	NA	NA	
46-2	1,4061	12461,7	0,2038	2,9056	14,257
47-1	4,9335	11069	0,6818	25,7126	37,713
47-2	1,1557	8719,43	0,2475	1,0146	4,099
48-1	>33,9968	>13825,5	NA	NA	
48-2	2,3814	17623,5	0,3576	1,5217	4,255
49-1	36,4791	>15749,7	NA	NA	
49-2	2,3763	7198,79	0,2017	1,1149	5,528
50-1	1,3936	>13523,5	0,265	0,9483	3,578
50-2	32,4997	32295,8	NA	NA	
51	1,1661	4394,79	0,2148	2,1426	9,975
52-1	2,1501	13106,8	0,2451	6,1848	25,234
52-2	1,6848	5840,28	0,3836	2,1863	5,699
52-3	3,0542	15511,9	0,5886	114,386	194,336
52-4	1,3294	10251,2	0,2185	7,5383	34,500
53-1	2,1319	13201,3	0,5412	6,1285	11,324

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
53-2	6,1991	28411,9	1,5767	2,2704	1,440
53-3	1,9369	11225,7	0,2232	75,2215	337,014
53-4	4,7227	>44439,9	0,6964	18,2792	26,248
54	35,9773	1461,26	NA	NA	
55-1	>89,3998	13022,9	NA	NA	
55-2	1,7959	7325,14	0,3124	1,318	4,219
56-1	3,9932	>39448	0,9668	1,9124	1,978
56-2	1,8588	17796,6	0,4008	1,0814	2,698
56-3	5,2398	16142,8	0,3121	13,2839	42,563
56-4	8,0928	30483,9	2,1575	15,3982	7,137
57-1	1,2217	6903,94	0,2281	2,357	10,333
57-2	1,7716	8911,35	0,3958	133,192	336,513
58	0,9864	4150,27	0,25	1,674	6,696
59-1	1,5296	14950,9	0,3614	26,4155	73,092
59-2	2,1544	18793,7	0,5467	55,2076	100,983
60-1	1,7688	13875,4	0,4567	1,5982	3,499
60-2	1,9709	14014,7	0,3278	102,119	311,528
60-3	2,2327	14779,9	0,3762	14,7718	39,266
61-1	1,8541	10269,7	0,2057	72,0046	350,047
61-2	2,511	16921,8	0,1425	13,8153	96,949
62	1,271	3460,16	0,2923	4,2163	14,425
63-1	1,697	13831	0,4605	2,1551	4,680
63-2	8,1449	14345	NA	NA	
64-1	17,511	14798,4	NA	NA	
64-1	1,8112	12304,8	0,3187	3,3134	10,397
65-1	1,729	8803,93	0,2974	28,5257	95,917
65-2	1,662	8818,84	0,3408	3,4706	10,184
66-1	1,759	11138,1	0,2257	20,3357	90,101
66-2	1,6776	10415,4	0,2939	4,5498	15,481
67	2,435	23927	0,4373	1,49	3,407

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
68	1,2016	3582,46	0,2786	1,173	4,210
69	1,9526	36668,6	0,1991	1,0555	5,301
70	1,4143	13305,3	0,3216	1,3223	4,112
71	2,1381	15023,4	0,3019	1,6648	5,514
72-1	1,5745	9990,49	0,2812	5,3609	19,064
72-2	4,272	12071	0,267	33,9942	127,319
73-1	5,1985	>50000	0,7154	0,897	1,254
73-2	1,8176	23088,5	0,2834	0,9188	3,242
74	1,5209	7282,09	0,4924	13,7527	27,930
75-1	3,7581	15064	0,5954	297,933	500,391
75-2	2,0852	26015,7	0,4731	2,1855	4,620
76	7,9887	23714,2	NA	NA	
77	2,1699	15139	0,7625	2,1291	2,792
78	9,5602	>50000	1,9344	3,7613	1,944
79-1	58,5033	>50000	19,4934	23,5172	1,206
79-2	17,6754	>50000	5,3345	6,6114	1,239
80-1	2,2408	10418	0,3479	0,6513	1,872
80-2	5,3482	13431,2	0,6178	7,5443	12,212
81-1	1,9611	23908,4	0,4657	0,6486	1,393
81-2	1,3471	11217,3	0,3037	0,7366	2,425
82-1	20,4772	>50000	4,4991	5,1564	1,146
82-2	9,5667	>50000	2,0893	3,0001	1,436
83-1	39,0323	>50000	8,1859	7,0836	0,865
83-2	12,7625	>50000	2,1459	2,0813	0,970
84	2,0148	37242,9	0,4269	1,3577	3,180
85-1	5,6415	>49893,8	1,0561	1,5656	1,482
85-2	5,8471	>49303,7	NA	NA	
86-1	27,0189	>30284,7	NA	NA	
86-2	1,1029	13670,1	0,2624	0,4997	1,904
87-1	6,087	>50000	NA	NA	

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
87-2	1,7405	>50000	NA	NA	
88	1,6118	>23363,4	0,2689	1,6221	6,032
89	2,3821	>47882,8	0,6695	4,3871	6,553
90-1	24,1091	>32641,1	NA	NA	
90-2	2,4192	>20829	0,361	1,2158	3,368
91	23,2445	>50000	NA	NA	
92-1	535,14	>50000	NA	NA	
92-2	2,0073	>39254,4	0,309	0,7718	2,498
93	2,2394	>40448	0,462	1,5453	3,345
94	1,1501	13696,6	0,4106	1,7331	4,221
95	31,5104	>50000	5,1827	4,8359	0,933
96	18,1014	>50000	3,0937	3,3317	1,077
97-1	2,8464	6060,22	NA	NA	
97-2	6,0509	16260	NA	NA	
98	1,2675	14265,2	0,2843	19,248	67,703
99-1	1,5281	>22228,6	NA	NA	
99-2	3,021	>23444,8	NA	NA	
100	1,5795	9442,24	0,6311	1,775	2,813
101	1,5175	19491	0,2198	1,617	7,357
102	37,5089	>50000	NA	NA	
103-1	8,9698	>50000	NA	NA	
103-2	9,2042	>50000	NA	NA	
104-1	1,479	11939,9	0,3228	1,9889	6,161
104-2	35,3472	13969,1	NA	NA	
105	1,899	22298,7	NA	NA	
106	2,3221	6844,95	NA	NA	
107-1	15,1187	>50000	NA	NA	
107-2	12,1483	>50000	NA	NA	
108-1	0,9969	16138,7	0,1998	1,3121	6,567
108-2	0,9175	11845,4	0,3349	1,5468	4,619

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
109-1	1,8113	11327,4	0,5269	50,7701	96,356
109-2	1,4698	11818,7	0,2359	4,3422	18,407
110-1	1,9954	9868,68	0,3228	2,747	8,510
110-2	30,4848	6332,17	4,8116	53,7139	11,163
111-1	2,0089	5912,44	0,447	7,1154	15,918
111-2	56,851	9940,86	NA	NA	
112	0,7118	8028,02	0,182	27,8338	152,933
113	1,4222	16935,5	0,514	0,6202	1,207
114	2,2672	30489	0,7168	1,0436	1,456
115-1	1,4845	12153,2	0,2714	0,7128	2,626
115-2	2,5788	28067,8	NA	NA	
116-1	1,2026	16262,2	0,2683	1,3691	5,103
116-2	1,6357	9680,88	NA	NA	
117-1	1,9335	13268,3	0,3301	7,166	21,709
117-2	3,5287	15724,1	0,6029	1267,17	2101,791
118-1	0,7901	11522,9	0,2961	0,8808	2,975
118-2	1,1698	11582,2	0,2494	0,5069	2,032
119-1	1,4988	15186	0,4315	62,3024	144,386
119-2	1,983	8483,29	0,5243	86,2519	164,509
120-1	3,5357	8986,12	0,3707	4,9645	13,392
120-2	>59,3595	11062,5	14,0291	238,69	17,014
121	1,7604	24771	0,235	0,505	2,149
122-1	2,5734	4735,96	0,5341	4,7769	8,944
122-2	14,4383	4770,25	3,7701	298,119	79,075
123-1	2,0494	13672,6	0,3156	3,674	11,641
123-2	1,9315	14557	0,2446	440,282	1800,008
124	2,7895	15437,2	NA	NA	
125	2,948	10204,6	0,3284	1,9723	6,006
126	4,7536	15442	NA	NA	
127-1	1,378	5634,36	0,3244	2,9319	9,038

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
127-2	3,9334	13694,7	NA	NA	
128-1	2,1461	>47213	0,763	7,6094	9,973
128-2	7,3666	>50000	NA	NA	
129	1,5298	7439,4	0,3086	4,2136	13,654
130-1	1,5289	12157	0,2134	4,1657	19,521
130-2			NA	NA	
131	1,6815	10195,9	0,2502	10,9846	43,903
132-1	8,8316	>50000	NA	NA	
132-2	2,783	25724,3	NA	NA	
132-3	2,1399	24111,3	NA	NA	
133			0,5333	1,6556	3,104
134-1	3,2852	16241,4	NA	NA	
134-2	5,7021	10640,8	NA	NA	
135-1	3,3583	>50000	NA	NA	
135-2	4,7742	>50000	NA	NA	
136-1	39,8746	12419	NA	NA	
136-2	1,552	6545,11	0,3924	5,7141	14,562
137-1	2,6342	14729,8	0,1842	0,7073	3,840
137-2	2,0207	20664	0,1819	0,8205	4,511
138	3,1738	5018,92	0,7077	8,7019	12,296
139-1	14,8201	>50000	3,9339	84,3485	21,441
139-2	9,1146	>50000	NA	NA	
140-1	24,0951	14626,6	NA	NA	
140-2	1,9245	5230,63	0,3472	22,3881	64,482
141	>100	>50000	29,6111	198,922	6,718
142-1	1,9701	8415,1	0,3544	1,18	3,330
142-2	1,8664	13574,7	0,3627	2,8081	7,742
143-1	22,6592	>50000	4,749	132,466	27,893
143-2	12,7969	>50000	NA	NA	
144-1	1,6536	9179,34	0,2851	2,6289	9,221

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
144-2	1,9794	13916,8	0,4688	4,4642	9,523
145	0,8221	8849,89	0,2177	0,9196	4,224
146	1,757	>50000	0,2265	1,1178	4,935
147	2,1391	6909,44	0,3752	3,64	9,701
148	1,6707	13841,3	0,1822	6,3387	34,790
149	1,5901	10021,4	0,2549	2,973	11,663
150	1,9813	8487,89	0,1711	4,4132	25,793
151-1	4,2684	14682,7	0,729	1143,52	1568,615
151-2	1,7492	7203,1	0,4402	77,2201	16,402
152	4,0469	12031,9	NA	NA	
153	29,7938	5614,41	NA	NA	
154-1	1,6409	25708,3	0,2969	4,291	14,453
154-2	1,9412	15228,9	0,3057	7,1366	23,345
155-1	3,0511	39480,7	NA	NA	
155-2	4,4293	>41262,5	NA	NA	
156	1,7471	13691,7	0,1867	41,3025	221,224
157	5,3621	23691,5	1,6105	5,7498	3,570
158	1,6658	8825,72	0,3062	49,749	162,472
159	3,5226	>43568,6	0,9759	2,5602	2,623
160	1,5183	11378,3	0,3682	1,1935	3,241
161	2,1023	4631,34	0,3001	1,015	3,382
162-1	1,1448	16215,6	0,067	11,919	177,9
162-2	2,5844	14355,2	0,118	15,329	129,91
163-1	1,259	20186,2	0,0674	11,9187	176,835
163-2	2,2876	13770,6	0,1183	15,3293	129,580
164	1,208	10399,5	0,3329	13,3338	40,053
165	1,0993	9610,76	0,3511	7,3266	20,868
166	2,499	15575	0,5830	1,625	2,787
167	3,231	18651	NA	NA	
168	1,747	13692	0,1870	41,303	220,87

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
169	1,398	11767	0,3220	2,887	8,966
170	1,21	9862,3	NA	NA	
171	0,962	4193,6	0,387	8,497	21,956
172-1	2,4	15614	0,6890	42,748	62,044
172-2	1,471	12813	0,4170	2,615	6,271
173	1,235	12478	0,3630	13,888	38,259
174	1,26	11385	0,3460	58,433	168,88
175	1,287	7743	0,4120	20,934	50,811
176	0,8290	7770,8	0,263	16,736	63,635
177	0,9150	8544,5	0,294	11,072	37,66
178	2,136	16697	0,43	6,559	15,253
179	1,492	13137	0,335	0,803	2,397
180	1,208	10400	0,32	13,537	42,303
181	1,085	9709,9	0,385	7,65	19,87
182	4,256	20352	NA	NA	
183	0,869	10477	0,262	5,715	21,813
184	1,038	9432,7	0,311	4,059	13,051
185	3,293	3548,1	0,984	4,876	4,955
186	0,612	11420	0,306	60,179	196,66
187	1,184	10752	0,383	44,043	115
188	1,185	12164	0,421	3,481	8,268
189	1,56	12319	0,411	6,061	14,747
190	1,808	22825	0,434	14,176	32,664
191- 1	2,61	11603	0,611	2,693	4,408
191-2	1,44	11828	0,361	1,932	5,352
192	0,913	5572,5	0,252	6,57	26,071
193	NA	NA	NA	NA	
194-1	1,393	10769	0,683	222,37	325,57
194-2	1,503	10513	0,378	2,992	7,915
194-3	1,276	11481	0,554	139,14	251,16

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	Mức độ dịch chuyển RLuc ở huyết thanh kháng virus		
			CCM	50% HS	Dịch chuyển EC ₅₀
194-4	1,746	11264	0,397	3,477	8,758
195	1,729	16700	0,441	10,448	23,692
196	2,08	25856	0,469	14,315	30,522
197	1,49	22379	0,589	8,35	14,177

NA: không được thử

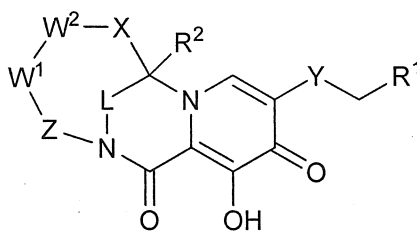
[0982] Các dữ liệu trong Bảng 1 thể hiện trung bình cho khoảng thời gian của từng thử nghiệm đối với mỗi hợp chất. Đối với một số hợp chất, nhiều thử nghiệm đã được thực hiện.

[0983] Tất cả các bằng sáng chế Mỹ, công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số, đơn đăng ký sáng chế Mỹ, các bằng sáng chế nước ngoài, đơn đăng ký sáng chế nước ngoài và các công bố phi sáng chế được trích dẫn đến trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, với toàn bộ nội dung của nó ở mức độ không mâu thuẫn với bản mô tả này.

[0984] Từ phần bộc lộ trên đây có thể thấy rằng, mặc dù các phương án cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này nhằm mục đích minh họa, các cải biến khác nhau có thể được tạo ra mà không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Do đó, nội dung bộc lộ này không bị giới hạn ngoại trừ theo các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó

R^1 là H hoặc C_{6-10} aryl, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl;

R^2 là H, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

L là $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-N(R^a)-$;

W^1 là liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$, hoặc $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$;

X là một liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Y là $-C(O)NH-$ hoặc Q, trong đó Q là

hoặc

Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$, hoặc $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-O-C_{1-4}$ alkyl; hoặc tùy ý:

R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$;

R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, halo, hydroxyl, xyano, $-O-$ $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$; hoặc tùy ý:

R^{5a} và R^{5b} hoặc R^{5c} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

R^{5a} và R^{5c} hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$; tùy ý:

R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^7 là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{8a} và R^{8b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc tùy ý:

R^{8a} là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo; và

R^{8b} và một trong số R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

R^{8b} và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

R^{9a} và R^{9c} hoặc R^{9b} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba

R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$;
hoặc

một trong số các R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} và một trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$; hoặc tùy ý:

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^a độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

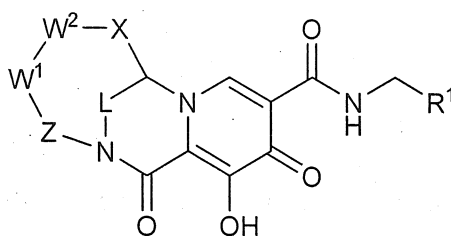
R^b là H hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^c là $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; và

mỗi n bằng 0, 1, hoặc 2.

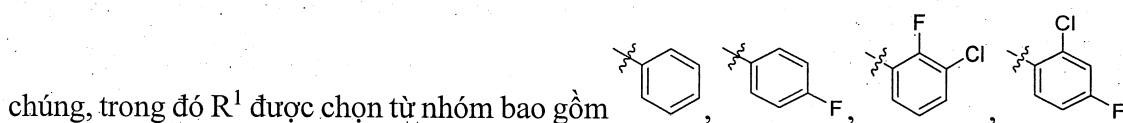
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, và $-CH_2F$, hoặc R^2 và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh đã được ngưng tụ.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, và $-CH_2F$.

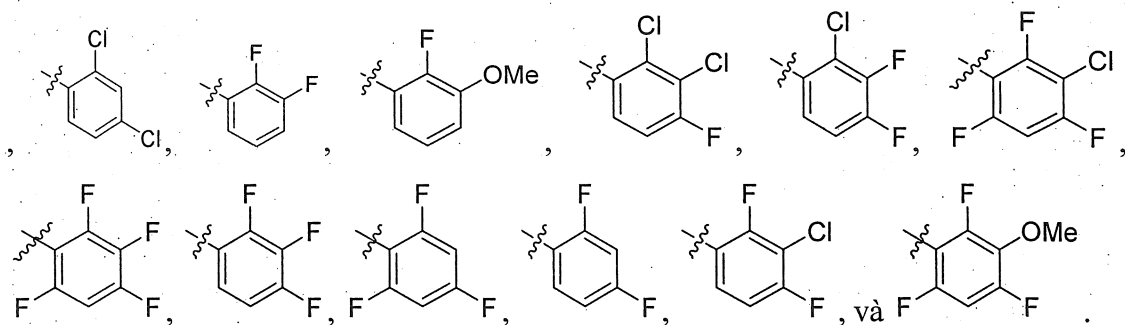
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh đã được ngưng tụ.
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là H hoặc $C_{1-4}alkyl$.
6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 5, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là H hoặc methyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Y là $-C(O)NH-$.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của chúng, có công thức (II):



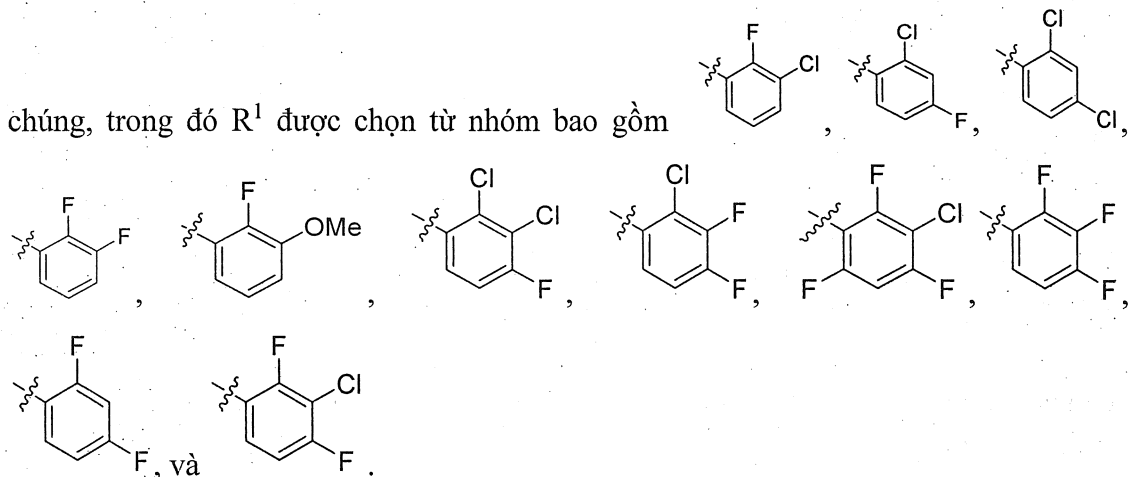
II

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, $-O-C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl$.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm

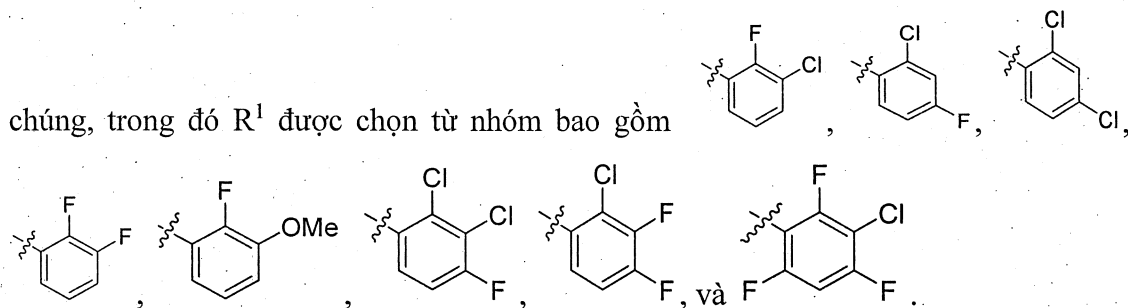




13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của



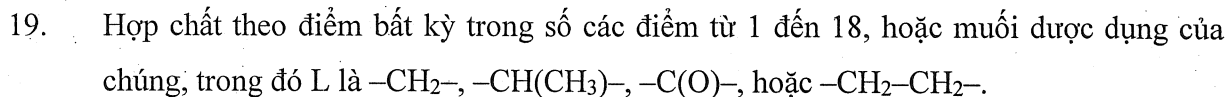
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của



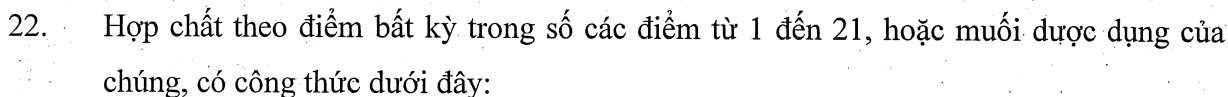
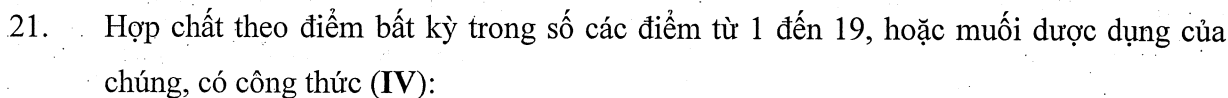
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn halogen.

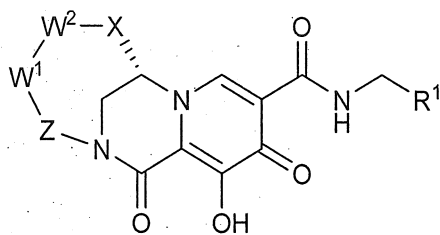
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và 15, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là phenyl được thế bằng hai hoặc ba halogen được chọn từ clo và flo.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là

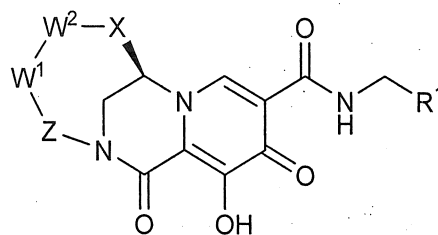


20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối được dụng của chúng, có công thức dưới đây:





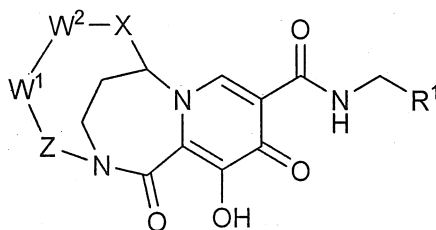
Va



Vb

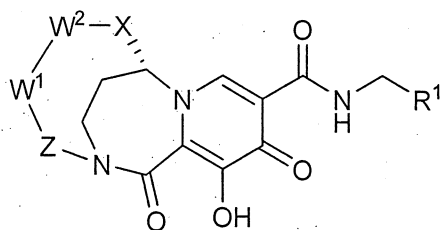
hoặc

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của chúng, có công thức (VI):

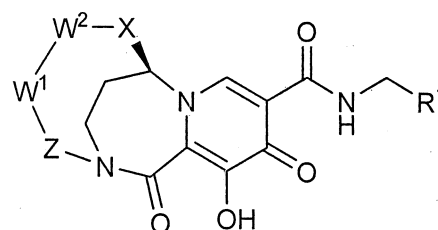


VI

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và 23 hoặc muối dược dụng của nó, có công thức dưới đây:



VIIa



VIIb

hoặc

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó W^1 là một liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$; trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, C_1 -alkyl, hoặc halo.
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó W^1 là một liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$; trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $-CH_3$, hoặc halo.
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó W^1 là liên kết, $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH(F)-$, $-CH(CH_3)-$, hoặc $-CF(CH_3)-$.
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 và 27, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó W^1 là một liên kết, $-CH_2-$, $-CF_2-$ hoặc $-CH(F)-$.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-C-R^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, và $-CR^{5a}R^{5b}-O-$; trong đó

mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl; hoặc

R^{5a} và R^{5b} , R^{5c} và R^{5d} , R^{5a} và R^{5c} , hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh hoặc (ii) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh khác loại chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl;

R^7 là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^c là C_{1-4} alkyl; và

n bằng 0, 1, hoặc 2.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-C-R^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, và $-CR^{5a}R^{5b}-O-$; trong đó

mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl; hoặc

R^{5a} và R^{5b} , R^{5c} và R^{5d} , R^{5a} và R^{5c} , hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon có 3 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân

thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^7 là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^c là $C_{1-4}alkyl$; và

n bằng 0, 1, hoặc 2.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, và $-CR^{5a}R^{5b}-O-$; trong đó

mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R^{5a} và R^{5b} , R^{5c} và R^{5d} , R^{5a} và R^{5c} , hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon có 3 cạnh;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^7 là H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^c là $C_{1-4}alkyl$; và

n bằng 0 hoặc 1.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, và $-CR^{5a}R^{5b}-O-$; trong đó

mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $-CH_3$, halo, hydroxyl, hoặc $-OCH_3$; hoặc

R^{5a} và R^{5b} , R^{5c} và R^{5d} , R^{5a} và R^{5c} , hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon có 3 cạnh;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc CH_3 ; hoặc

R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 cạnh chứa 1 đến

2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thiom khác loại có 5 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc CH_3 ;

R^7 là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^c$, hoặc $-SO_2R^c$;

R^c là $-CH_3$; và

n bằng 0 hoặc 1.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó W^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-C-R^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, và $-CR^{5a}R^{5b}-O-$; trong đó

mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $-CH_3$, halo, hydroxyl, hoặc $-OCH_3$;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, hoặc $-CH_3$;

R^7 là H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^c$, hoặc $-SO_2R^c$;

R^c là $-CH_3$; và

n bằng 0 hoặc 1.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó W^2 là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, , $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N(CH(CH_3)_2)-$, $-N(C(O)CH_3)-$, $-N(SO_2CH_3)-$, $-O-$, hoặc $-CH_2-O-$.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH(F)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2F)-$ hoặc $-CF(CH_3)-$.

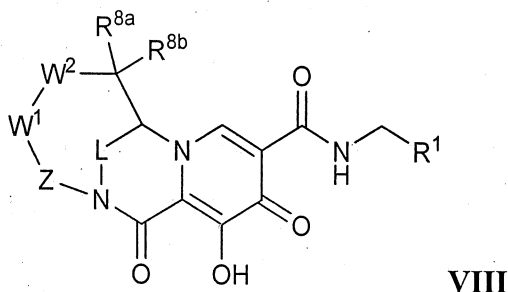
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH(F)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_3)-$ hoặc $-CF(CH_3)-$.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo; hoặc

R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 đến 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$.

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là liên kết hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo; hoặc
- R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh, trong đó nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$.
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là liên kết hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo, hoặc
- R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh.
40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 39 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro xyclopropan.
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, hoặc $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.
42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 41 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, hoặc $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro xyclopropan.
43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, hoặc $-\text{CF}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân spiro no có 3 đến 5 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$.
45. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38 và 44, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh, trong đó nhân vòng cacbon spiro no có 3 đến 5 cạnh tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$.
46. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 39, 44, và 45, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, trong đó R^{8a} và R^{8b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro có 3 cạnh.
47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối được dụng của nó, có công thức (VIII):



48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 47, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$, hoặc $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$; trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo; hoặc R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$;
- R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; hoặc
- R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên (i) không no một phần nhân đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, (ii) nhân thom đã được ngưng tụ có 5 đến

10 cạnh, hoặc (iii) nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh khác loại chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân không no một phần nhân đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh khác loại tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl.

49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 48, hoặc muối được dung của chúng, trong đó Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$, hoặc $-CR^{10a}=CR^{10b}-$; trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo nên nhân vòng cacbon spiro no có 3 cạnh;

R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến hai R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl.

50. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 49, hoặc muối được dung của chúng, trong đó Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$, hoặc $-CR^{10a}=CR^{10b}-$; trong đó

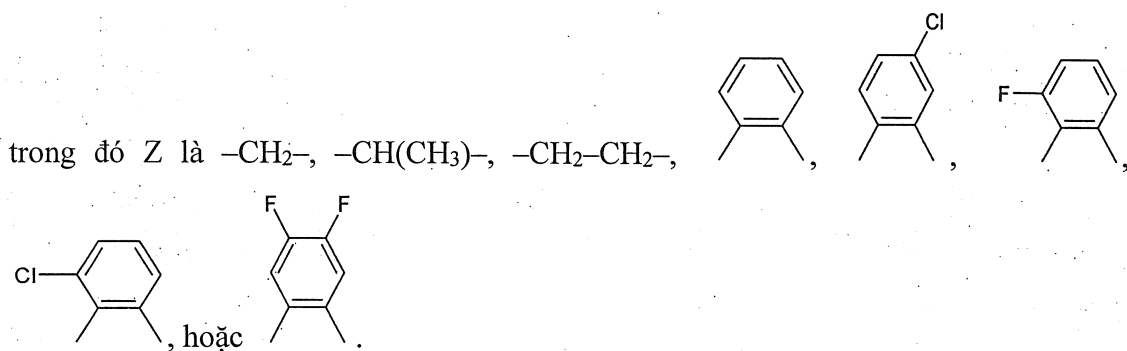
R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, CH_3 , CH_2CH_3 , CHF_2 , hoặc halo; hoặc

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân vòng cacbon có 3 cạnh;

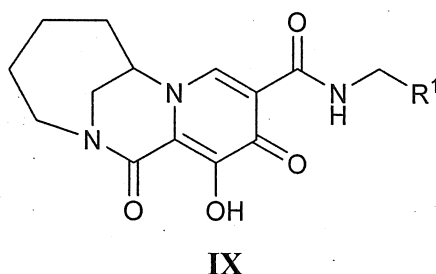
R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, hoặc CH_3 ; hoặc

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên (i) nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc (ii) nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân phenyl đã được ngưng tụ hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến hai R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc CH_3 .

51. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 50 hoặc muối được dụng của nó,

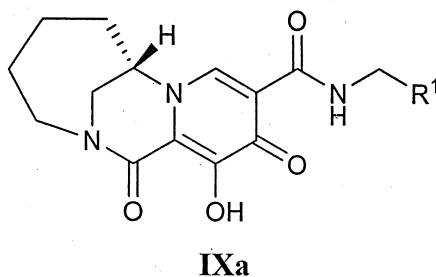


52. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 51, trong đó hợp chất này có công thức (IX):



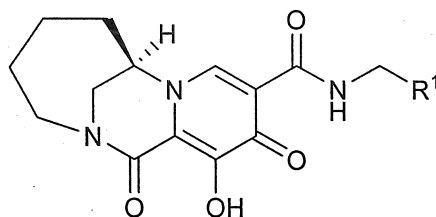
hoặc muối được dụng của nó.

53. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 52, trong đó hợp chất này có công thức (IXa):



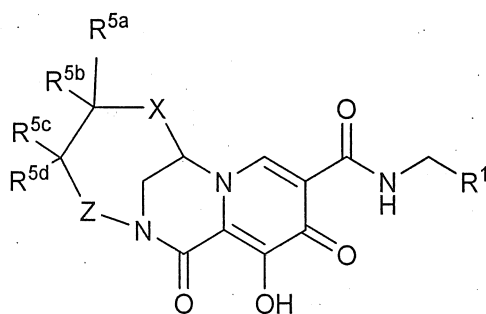
hoặc muối được dụng của nó.

54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 52, trong đó hợp chất này có công thức (IXb):

**IXb**

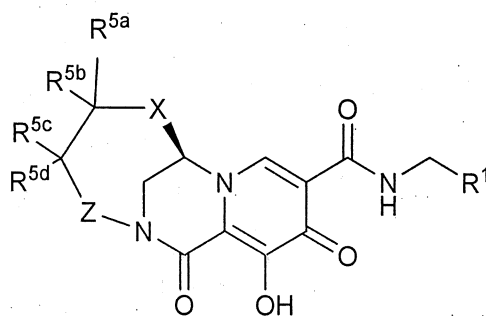
hoặc muối được dụng của nó.

55. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (X):



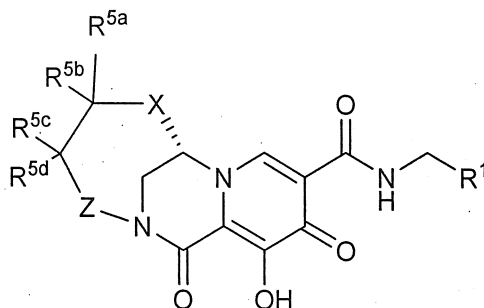
Công thức (X)

56. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và 55, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (Xa):



Công thức (Xa)

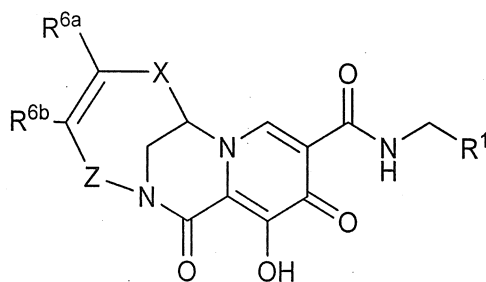
57. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và 55, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (Xb):



Công thức (Xb)

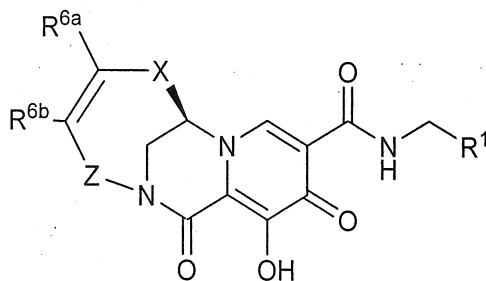
58. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 57, trong đó X là liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo.
59. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 58, trong đó X là liên kết.
60. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 58, trong đó X là $-CR^{8a}R^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo.
61. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 58 và 60, trong đó X là $-CR^{8a}R^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo.
62. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 58, 60, và 61, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc halo.
63. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 62, trong đó Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$ hoặc $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$; trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$.
64. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 63, trong đó Z là $-CR^{9a}R^{9b}-$.
65. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 63, trong đó Z là $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$.
66. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 65, trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $-CH_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.
67. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 55 đến 66, trong đó mỗi nhóm R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$.

68. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (XI):



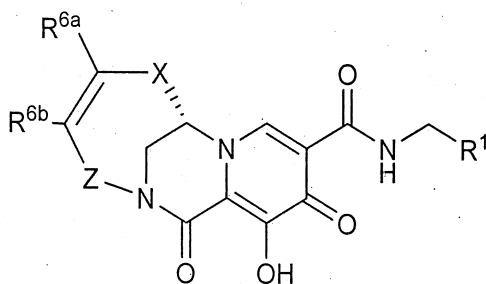
Công thức (XI)

69. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và 68, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (XIa):



Công thức (XIa)

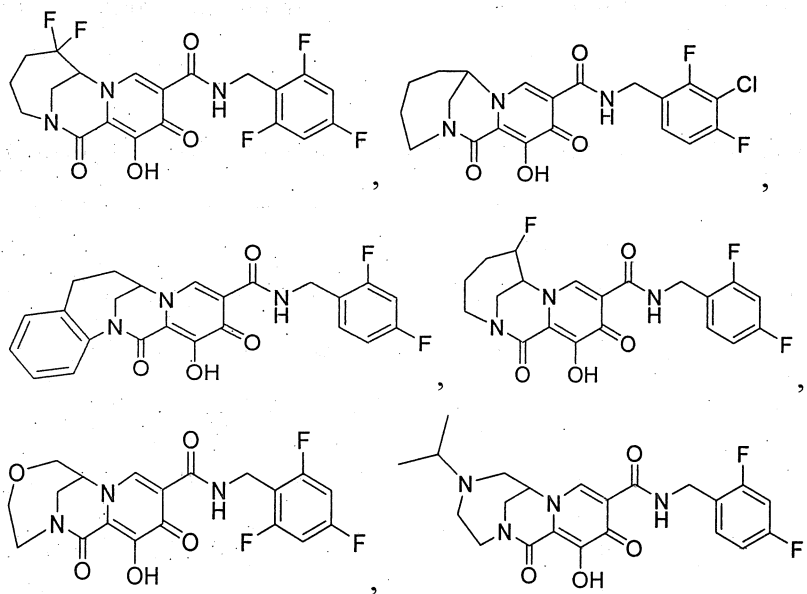
70. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và 68, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (XIb):

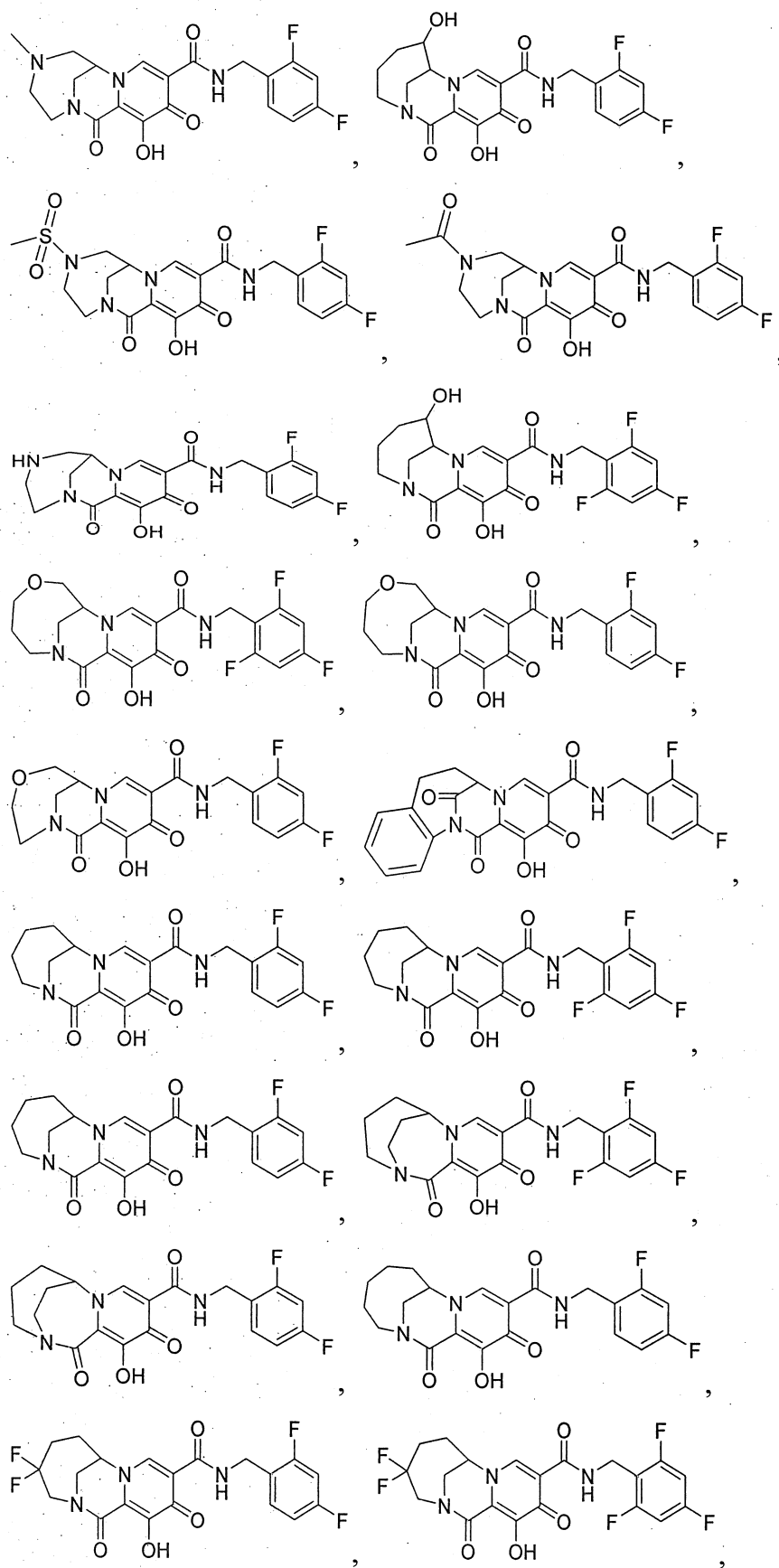


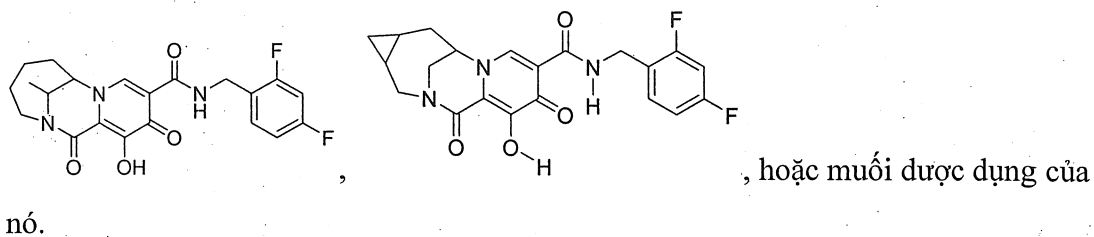
Công thức (XIb)

71. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 70, trong đó X là liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo.
72. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 71, trong đó X là liên kết.

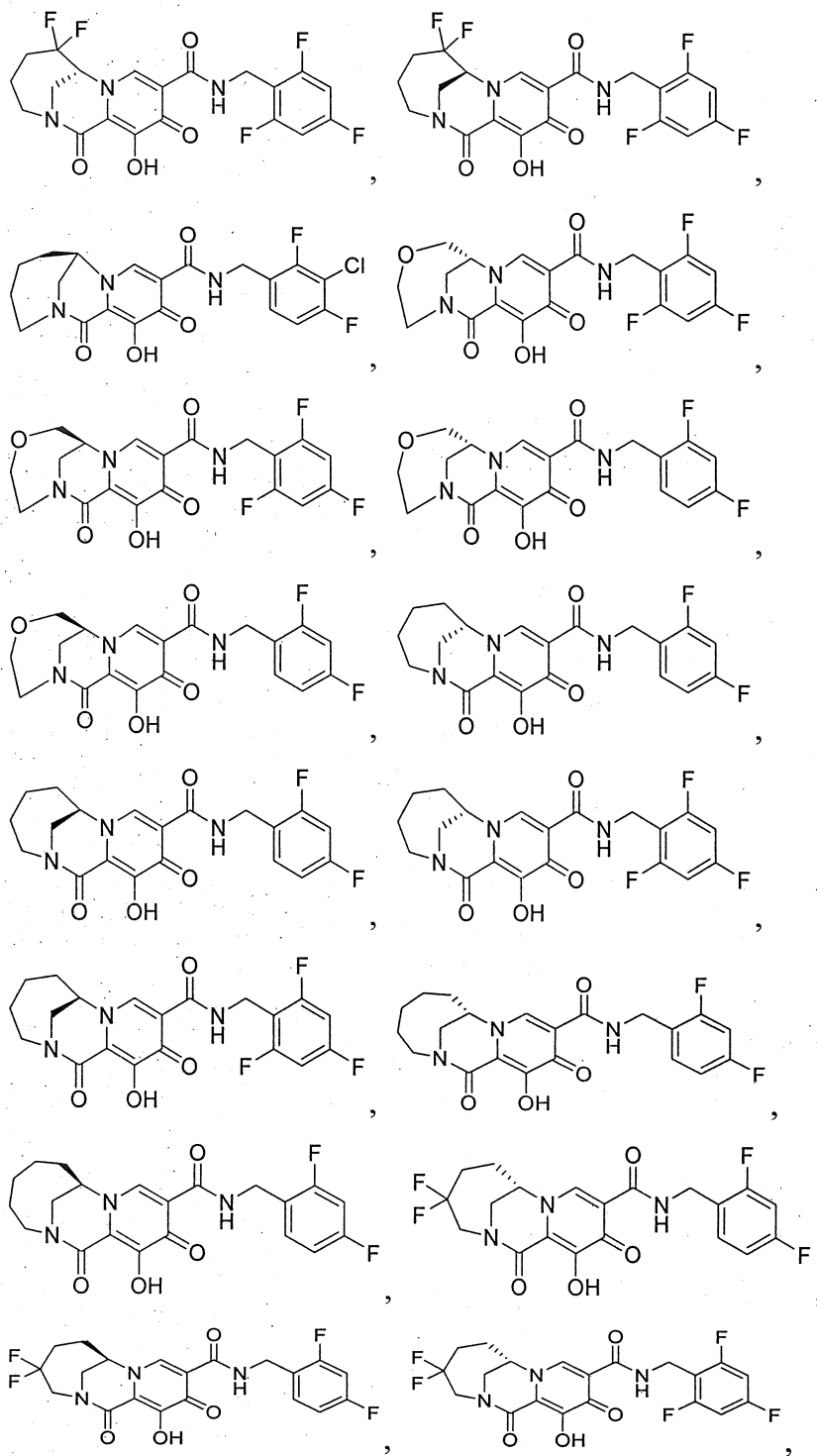
73. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 71, trong đó X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, xyano, hoặc halo.
74. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 71 và 73, trong đó X là $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$; trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo.
75. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 71, 73, và 74, trong đó R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, hoặc halo.
76. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 75, trong đó Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$ hoặc $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$; trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$.
77. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 76, trong đó Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$.
78. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 76, trong đó Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}-\text{R}^{9d}-$.
79. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 78, trong đó R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, hoặc $-\text{CH}_2\text{F}$.
80. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 68 đến 79, trong đó mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.
81. Hợp chất có công thức

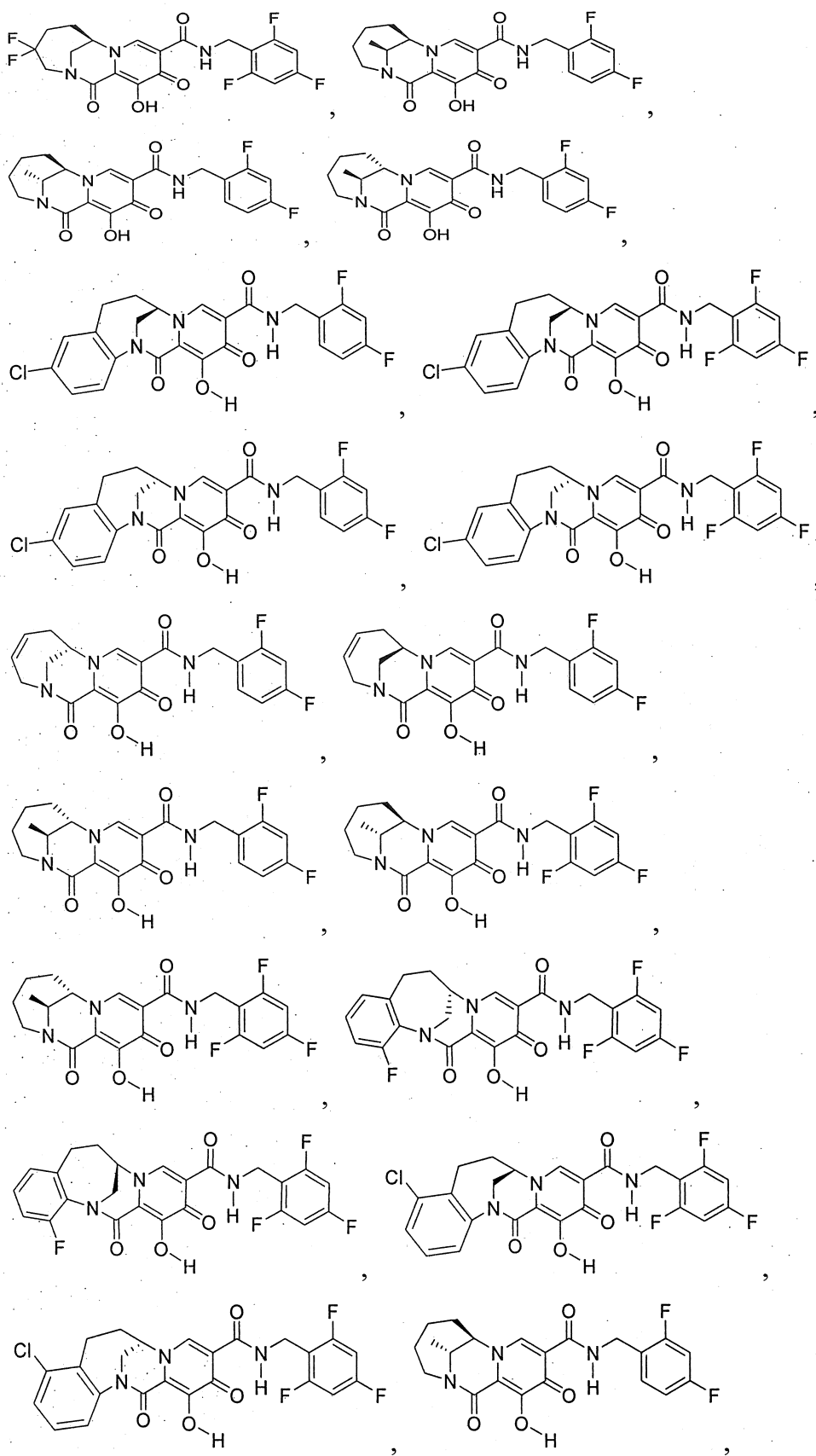


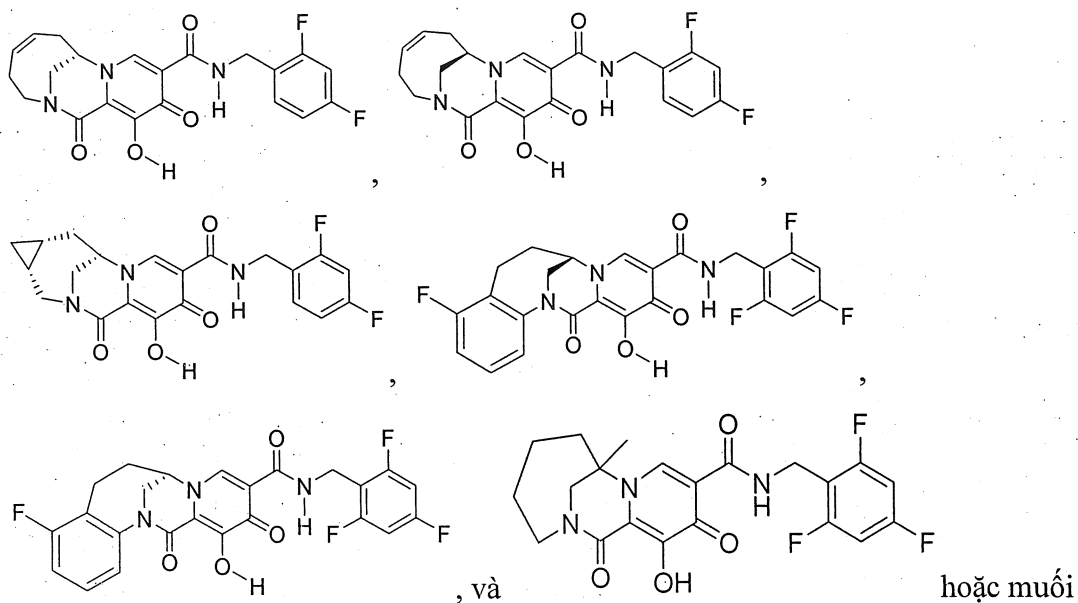




82. Hợp chất có công thức

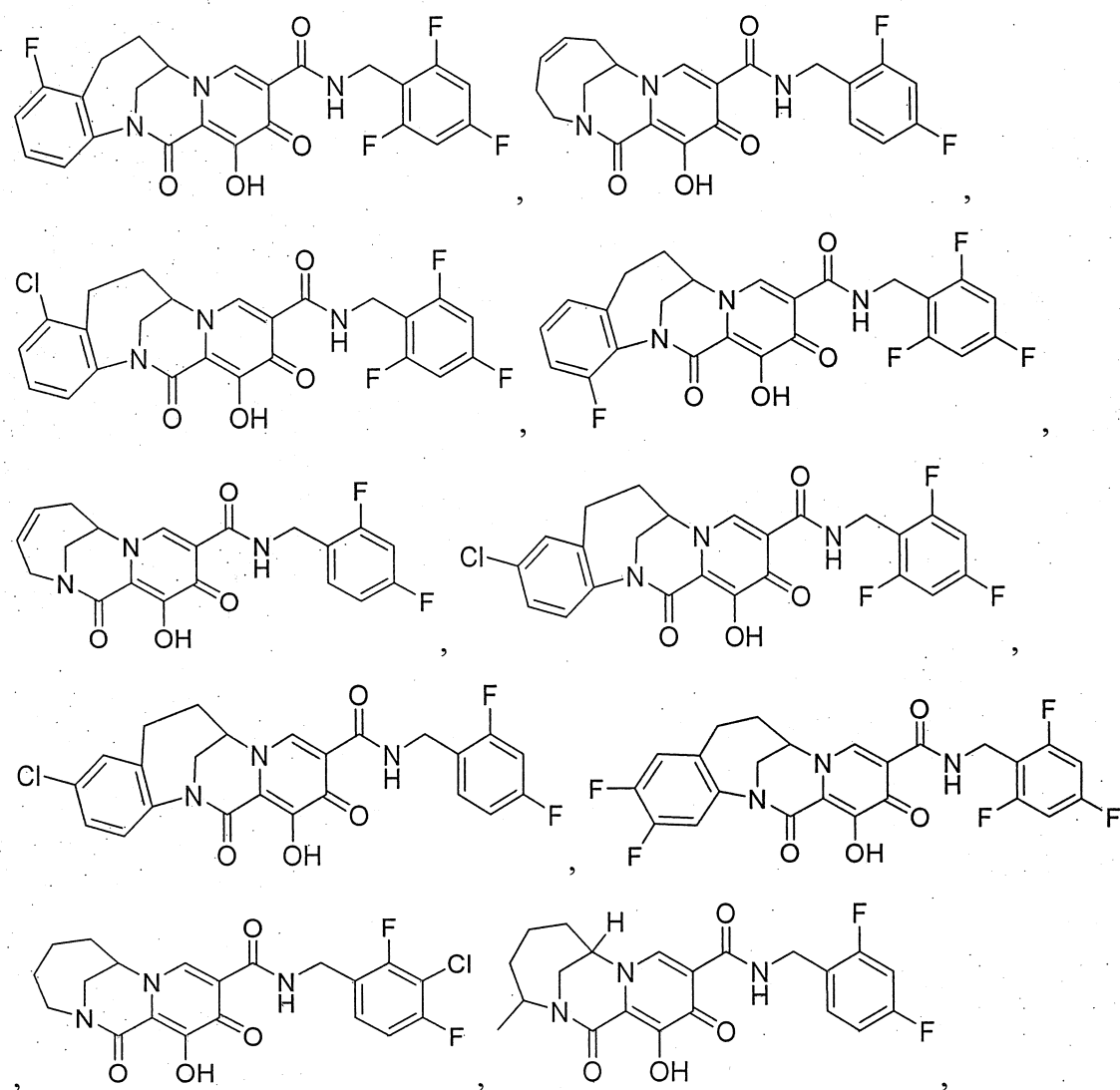


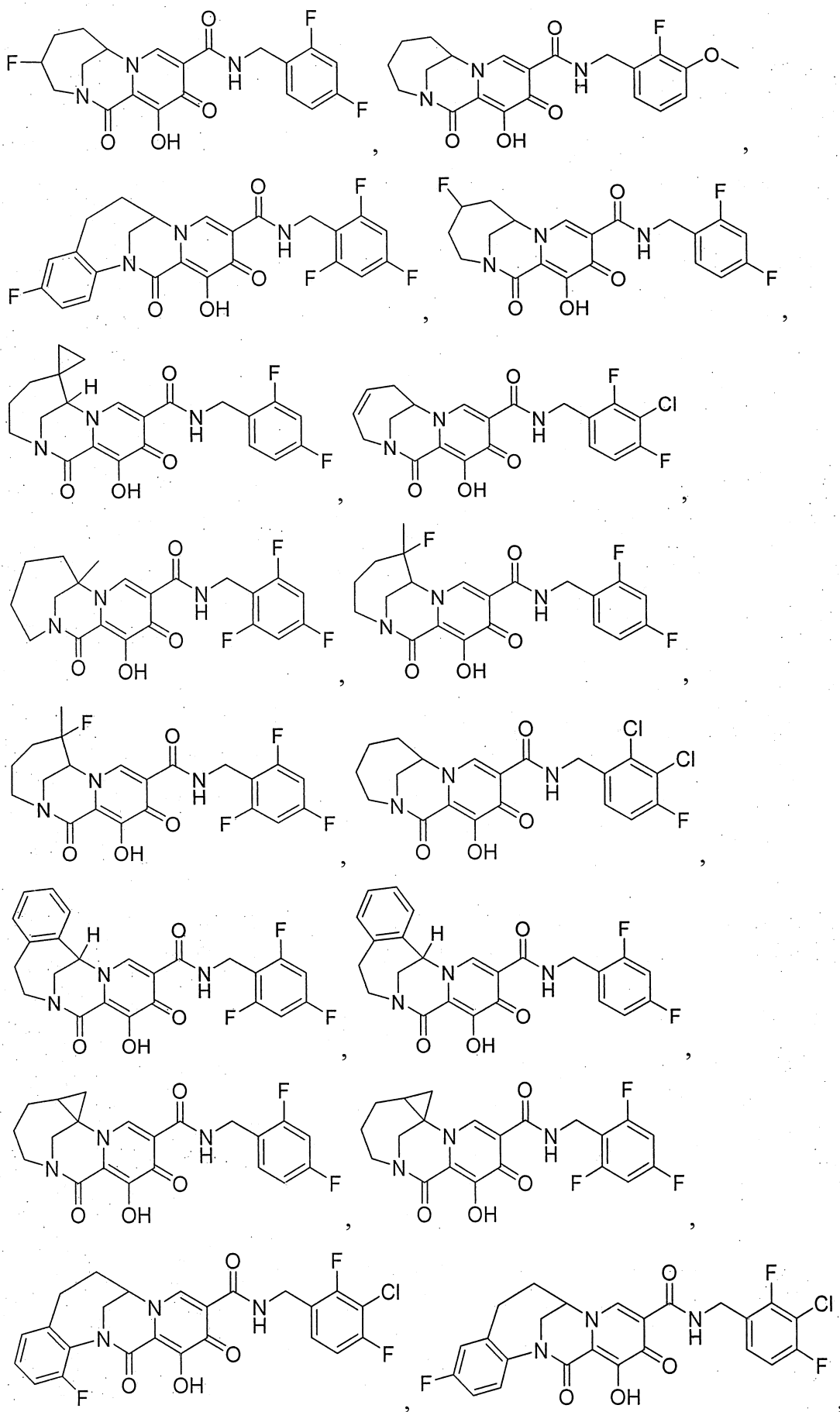


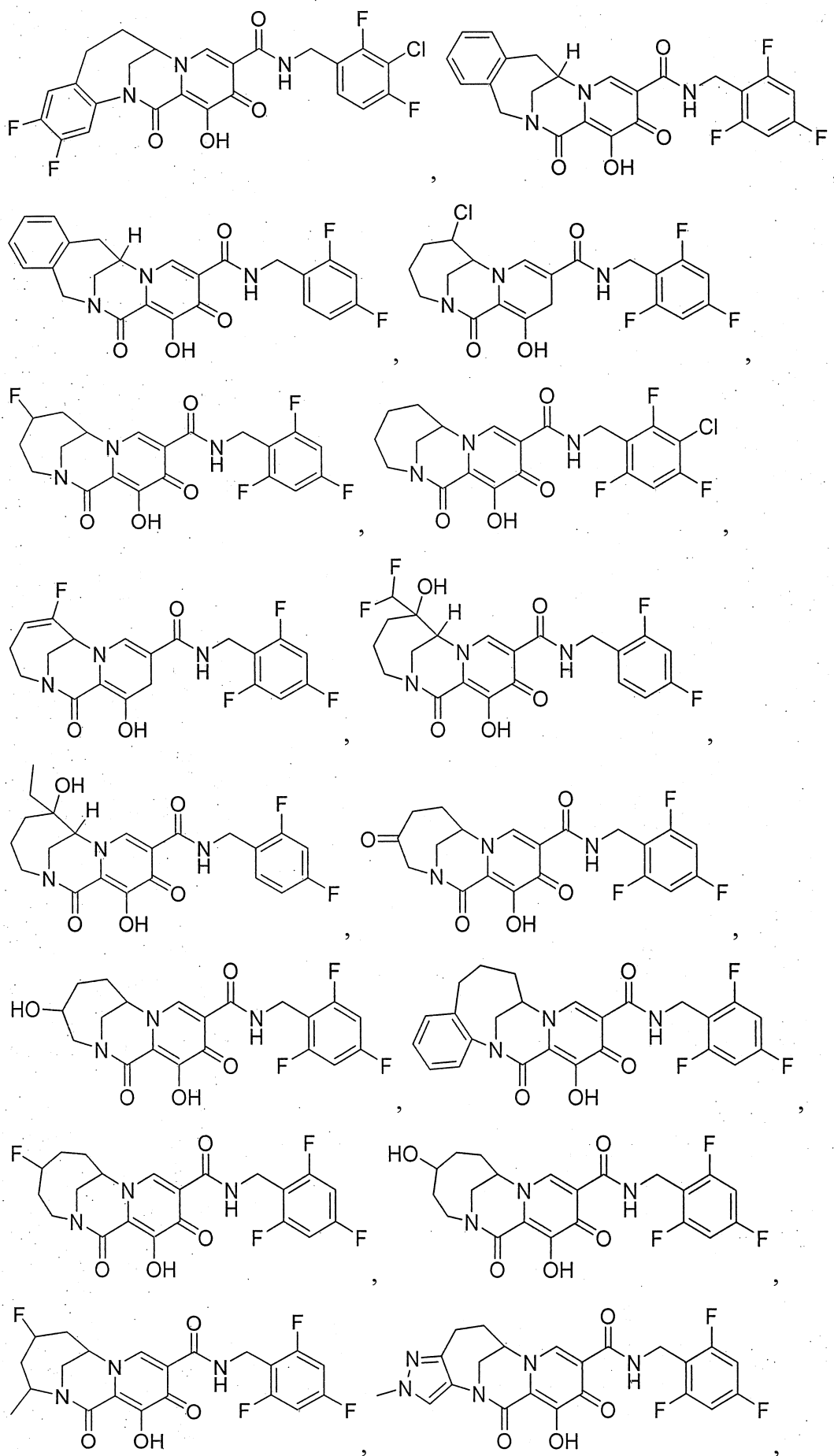


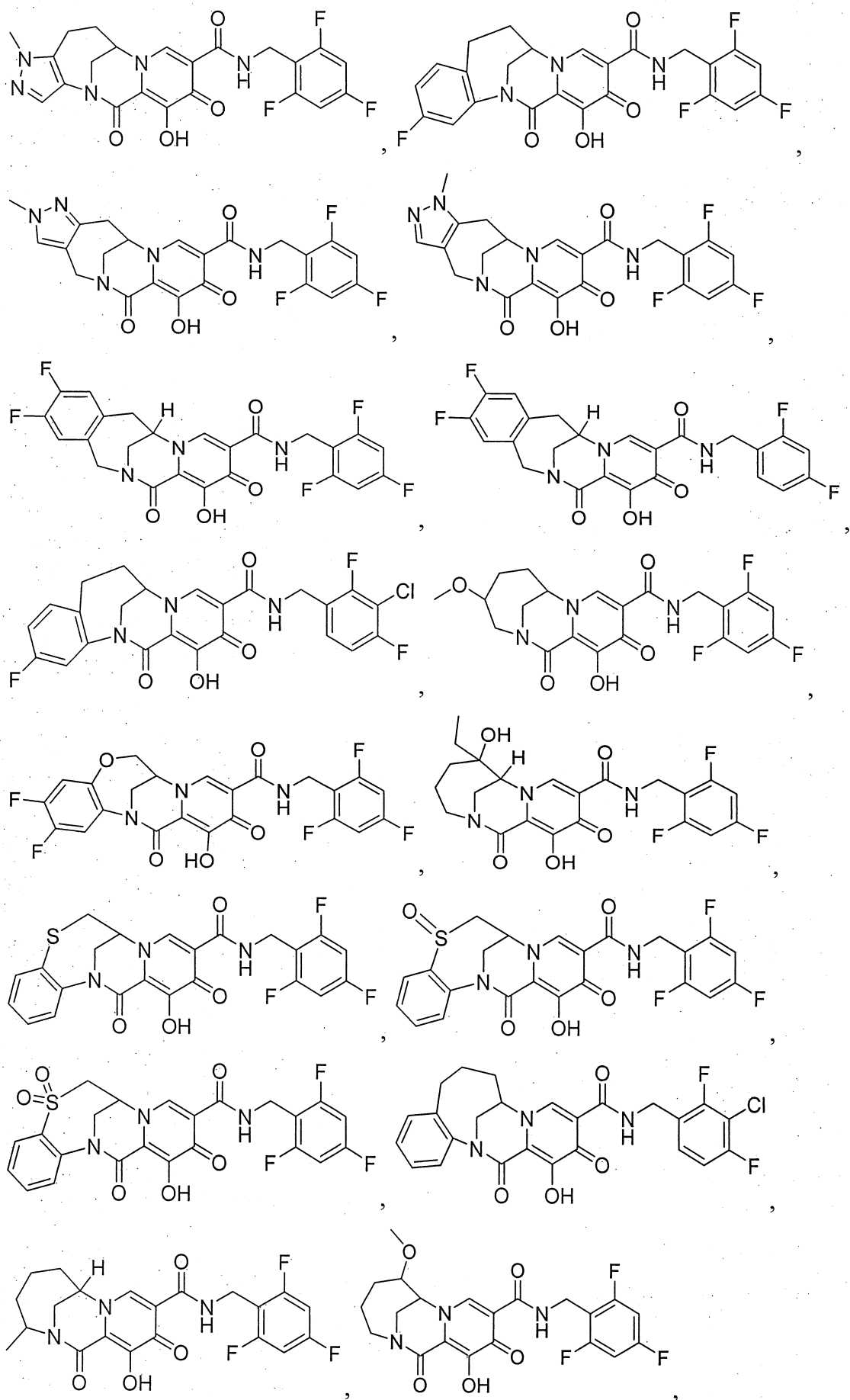
được dụng của nó.

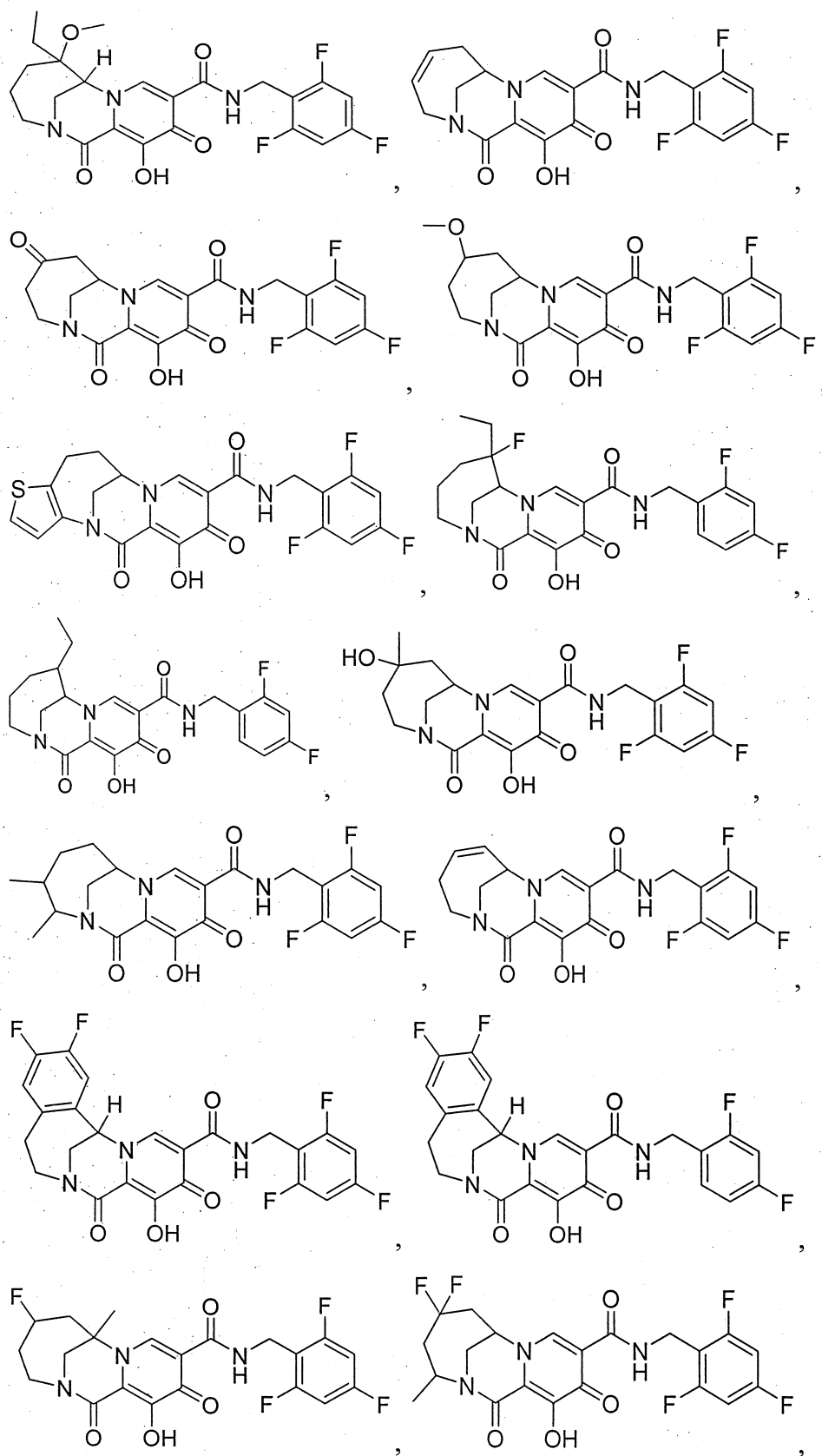
83. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

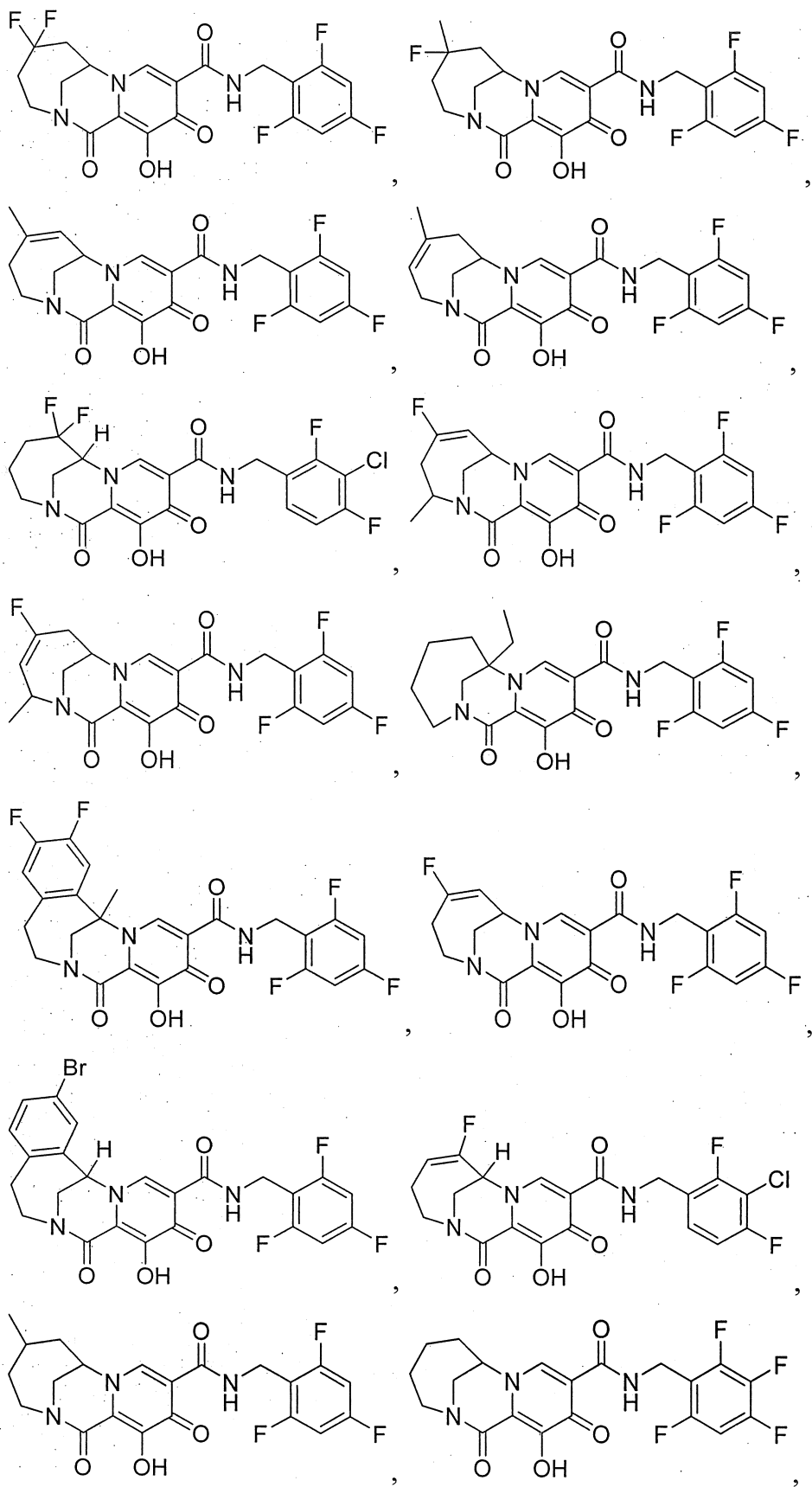


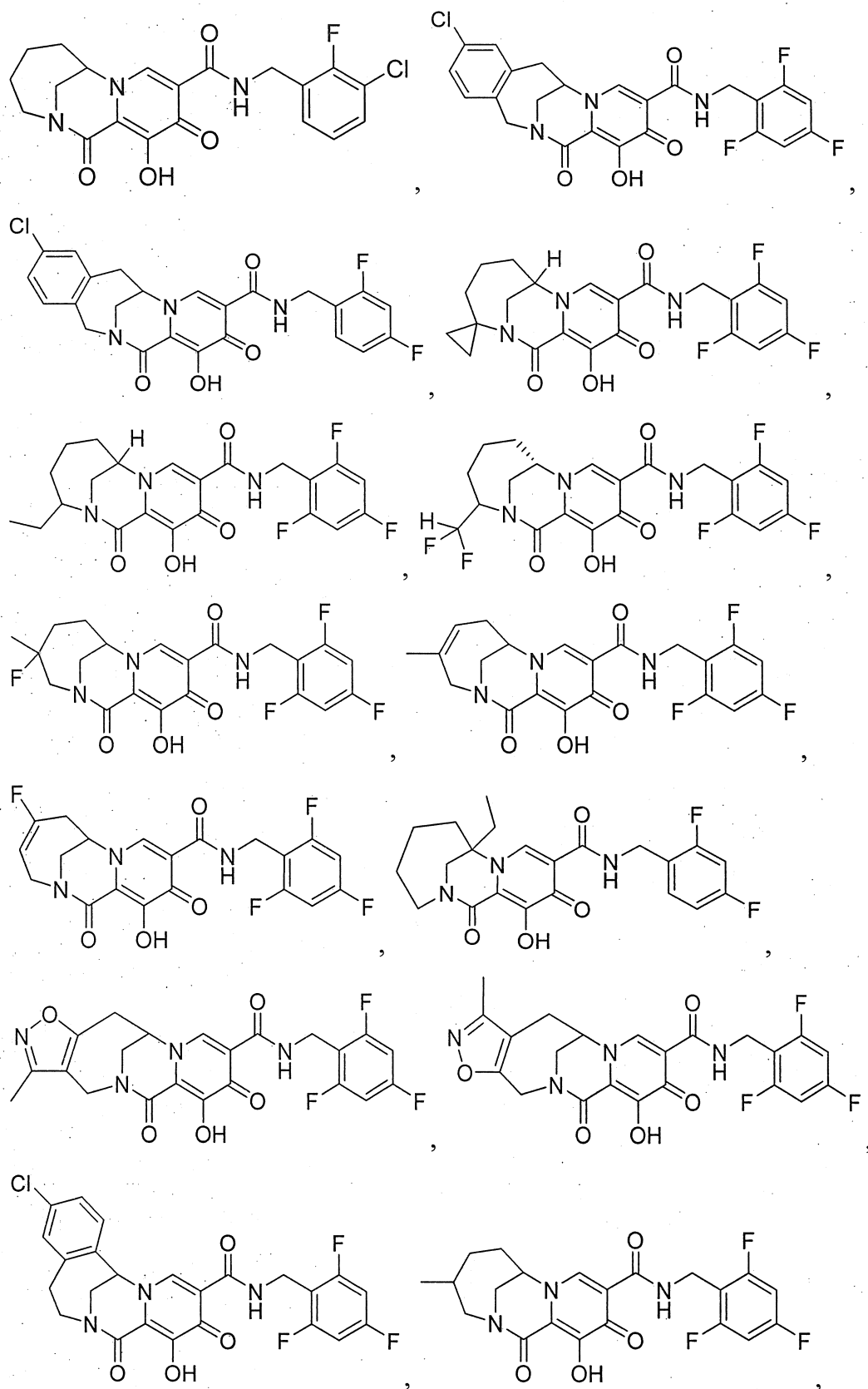


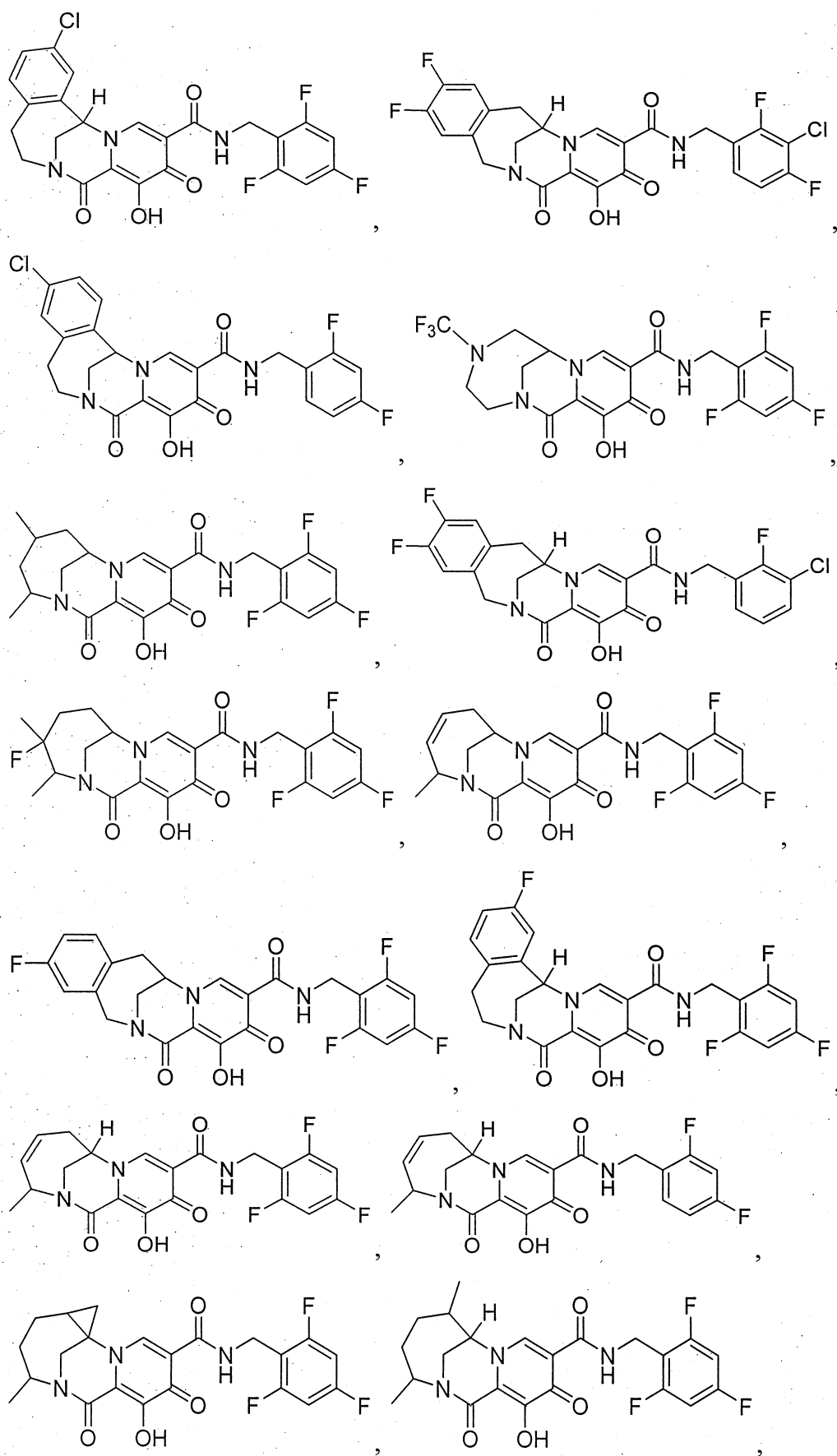


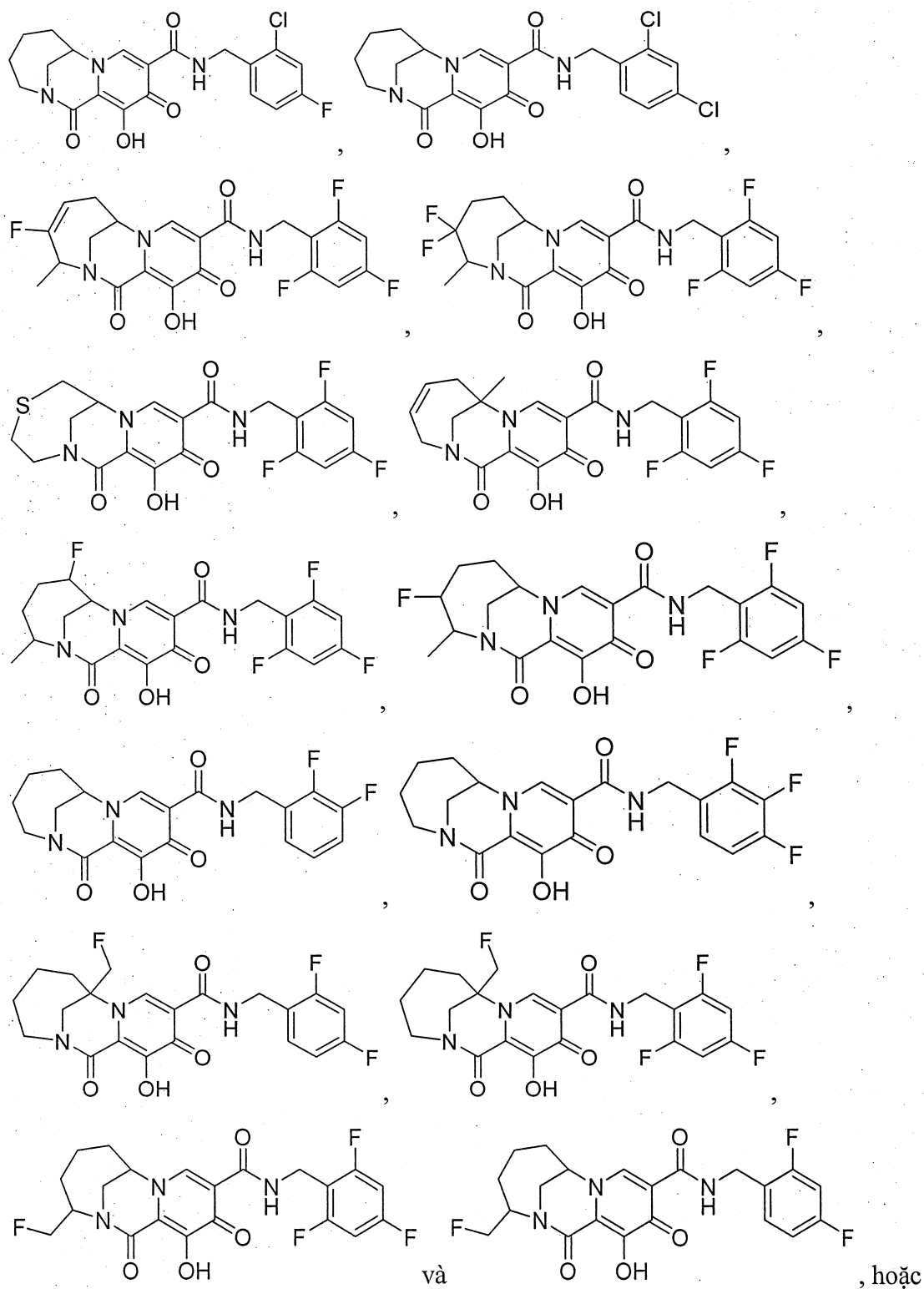




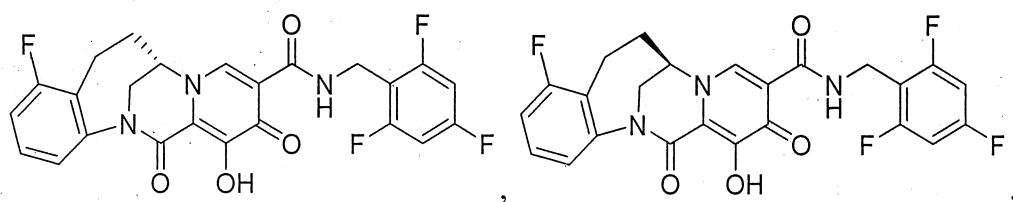


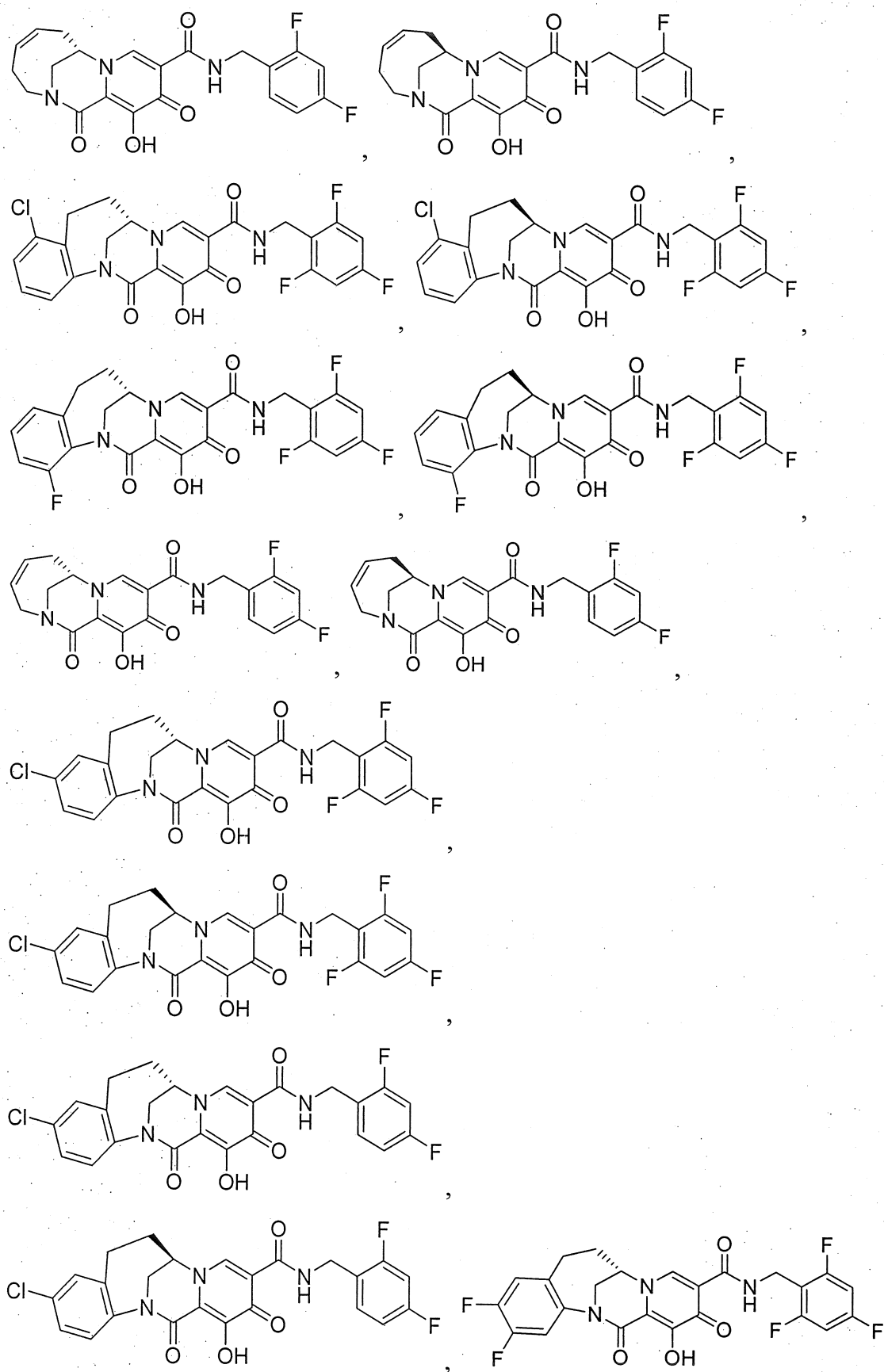


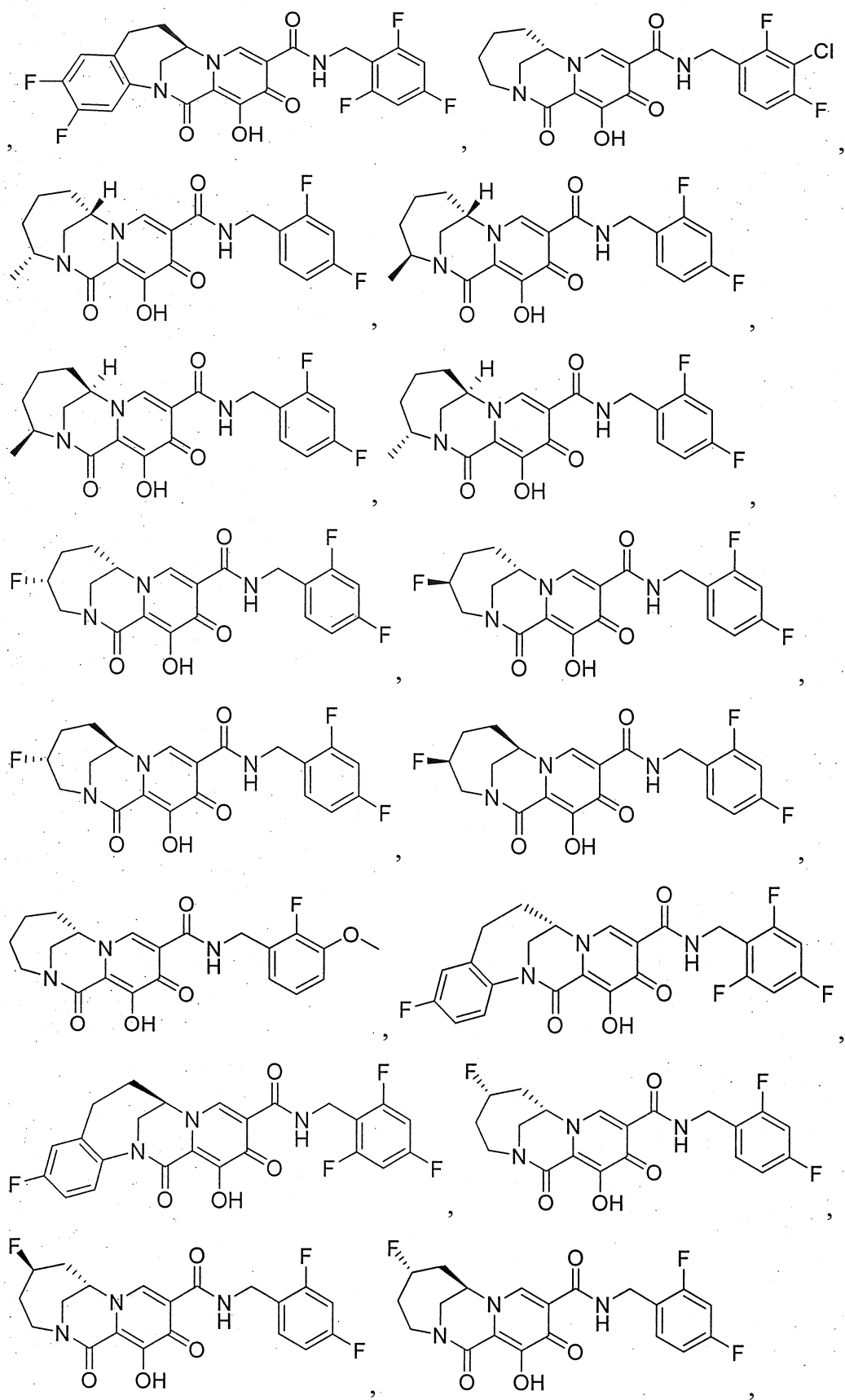


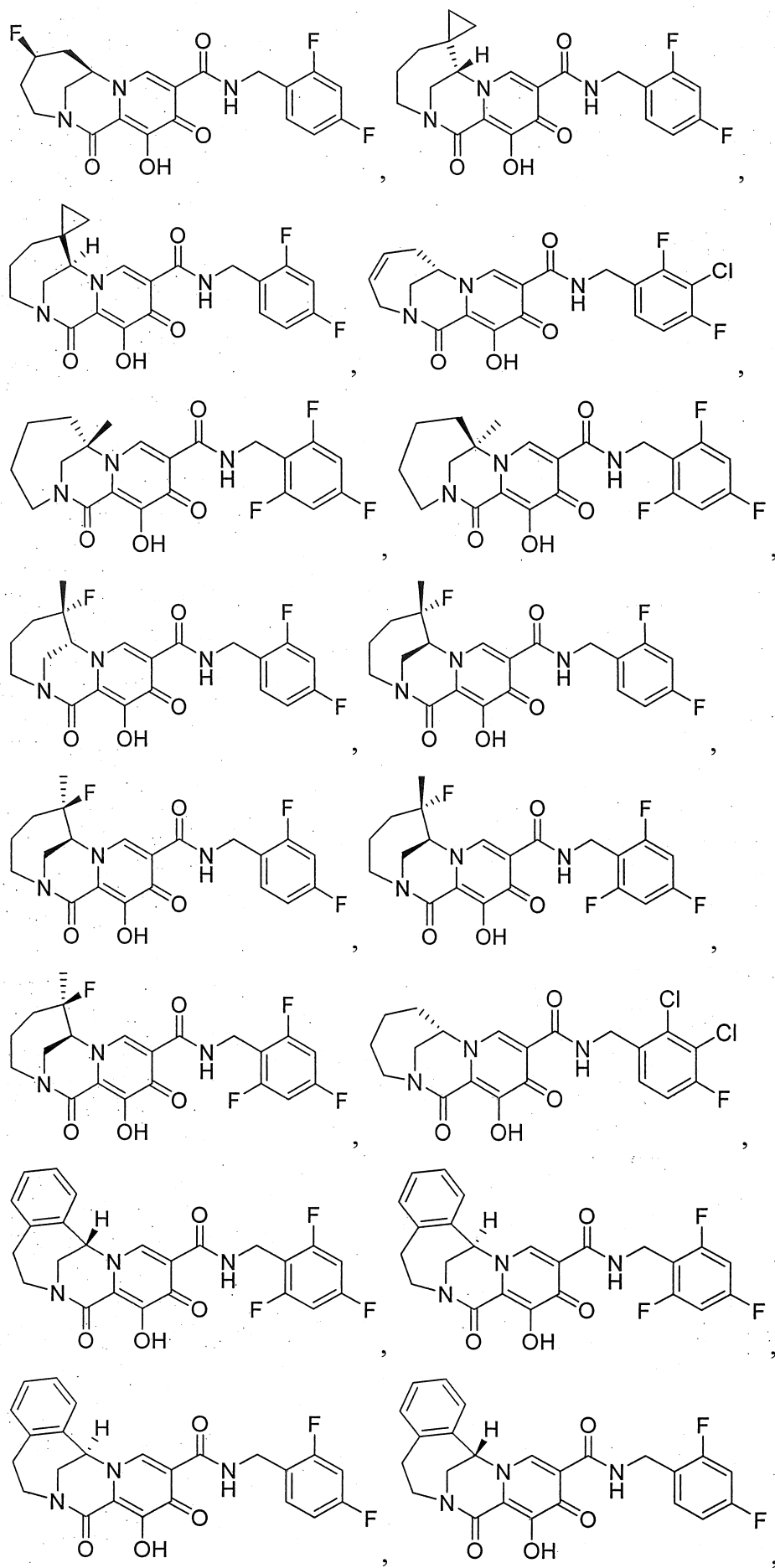


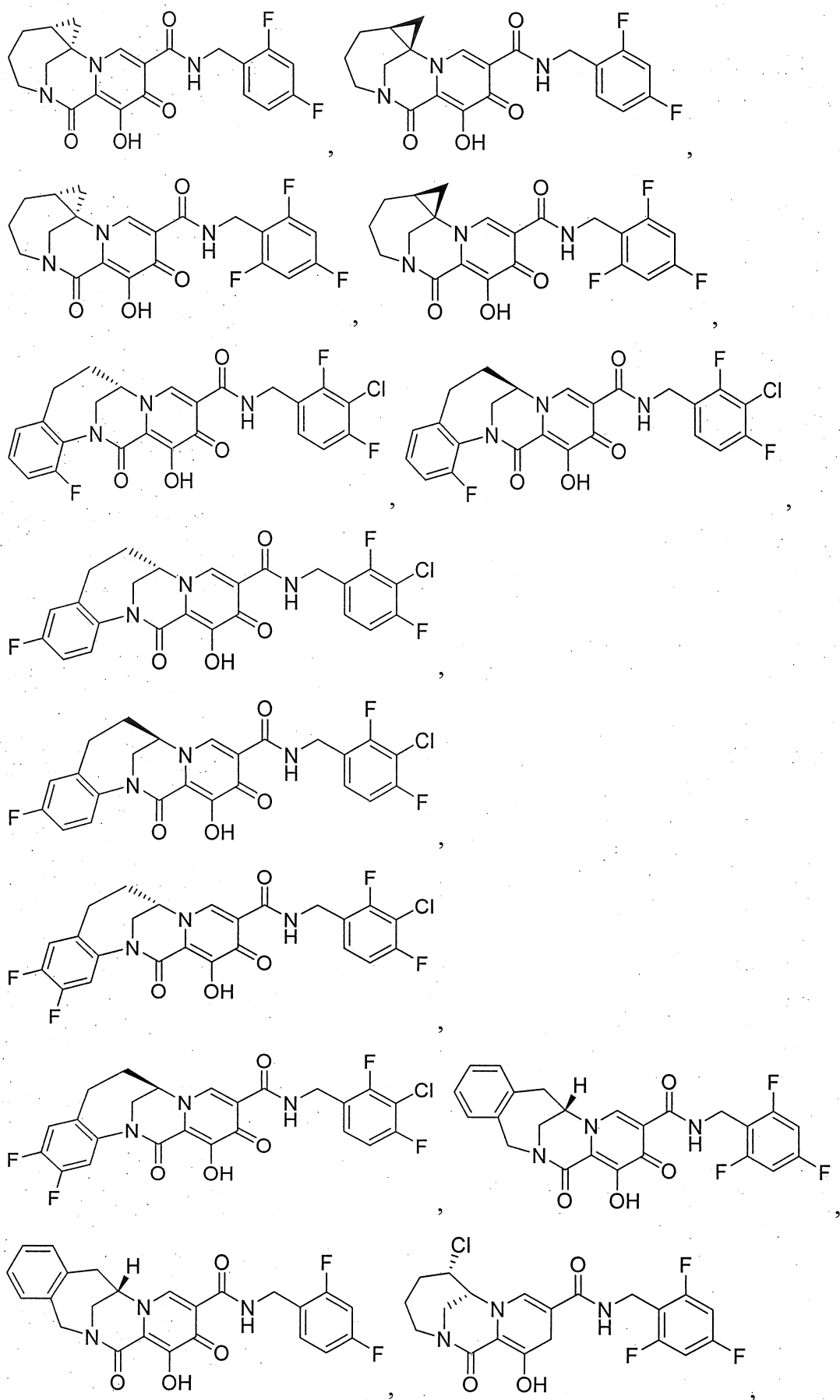
84. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

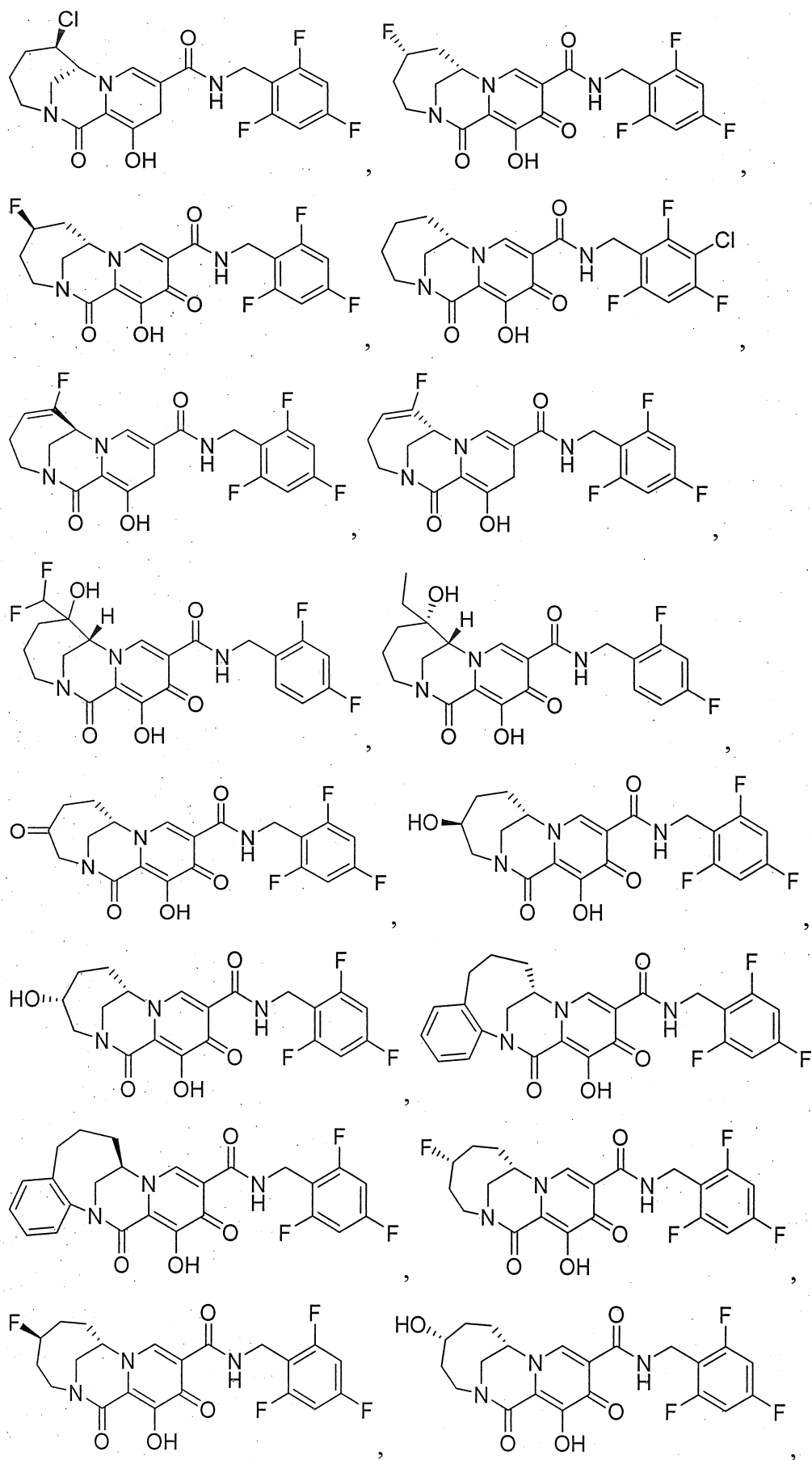


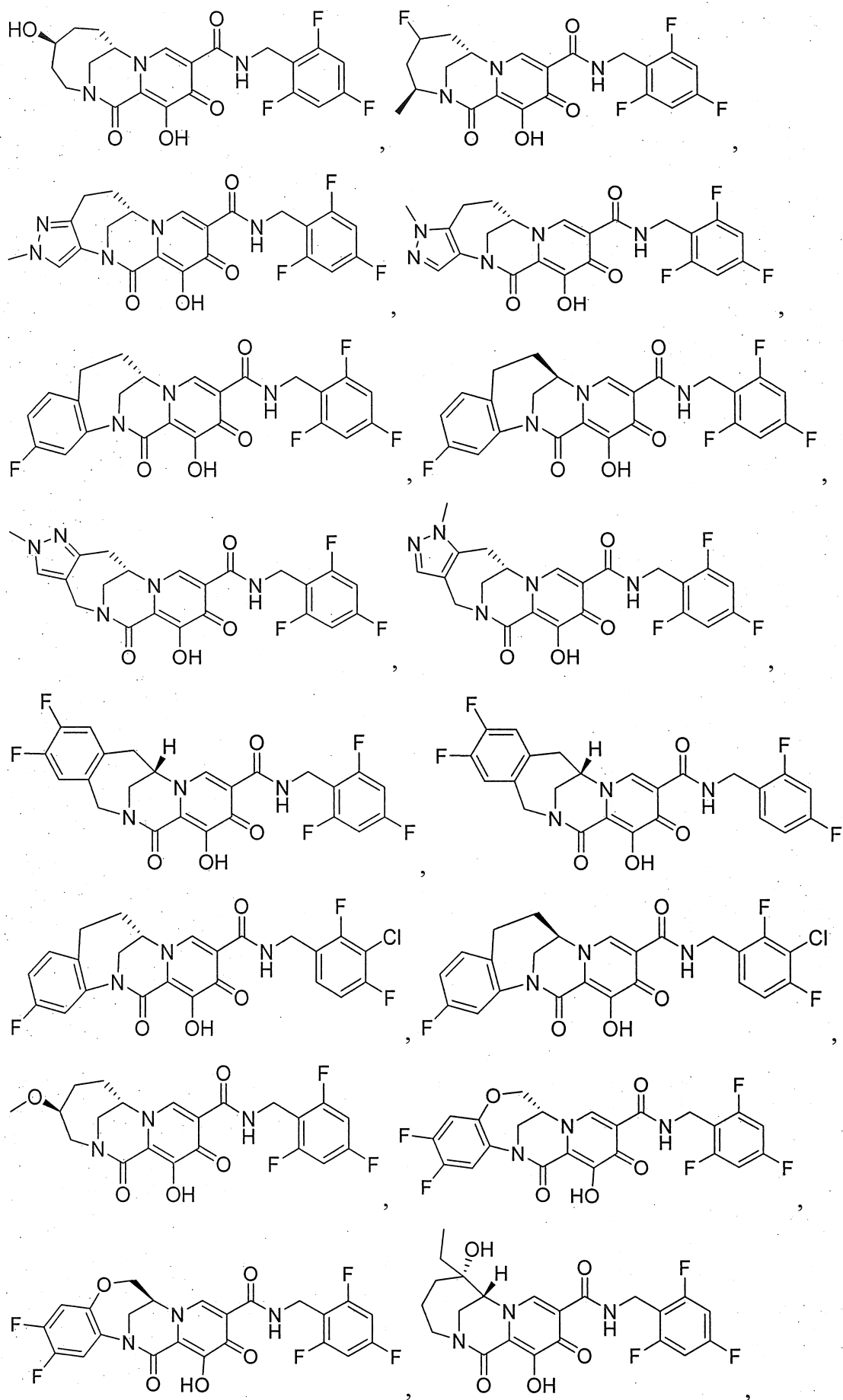


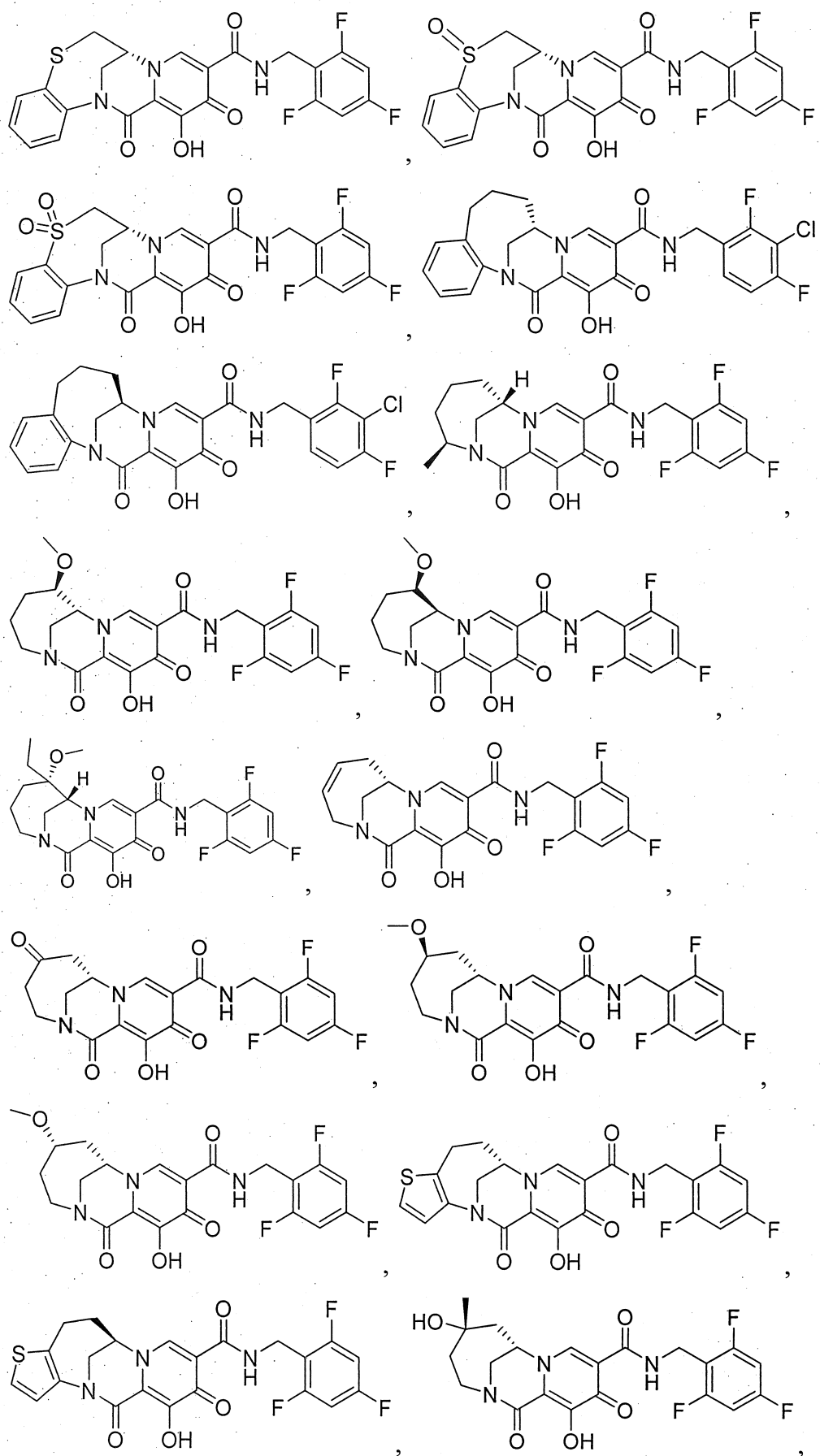


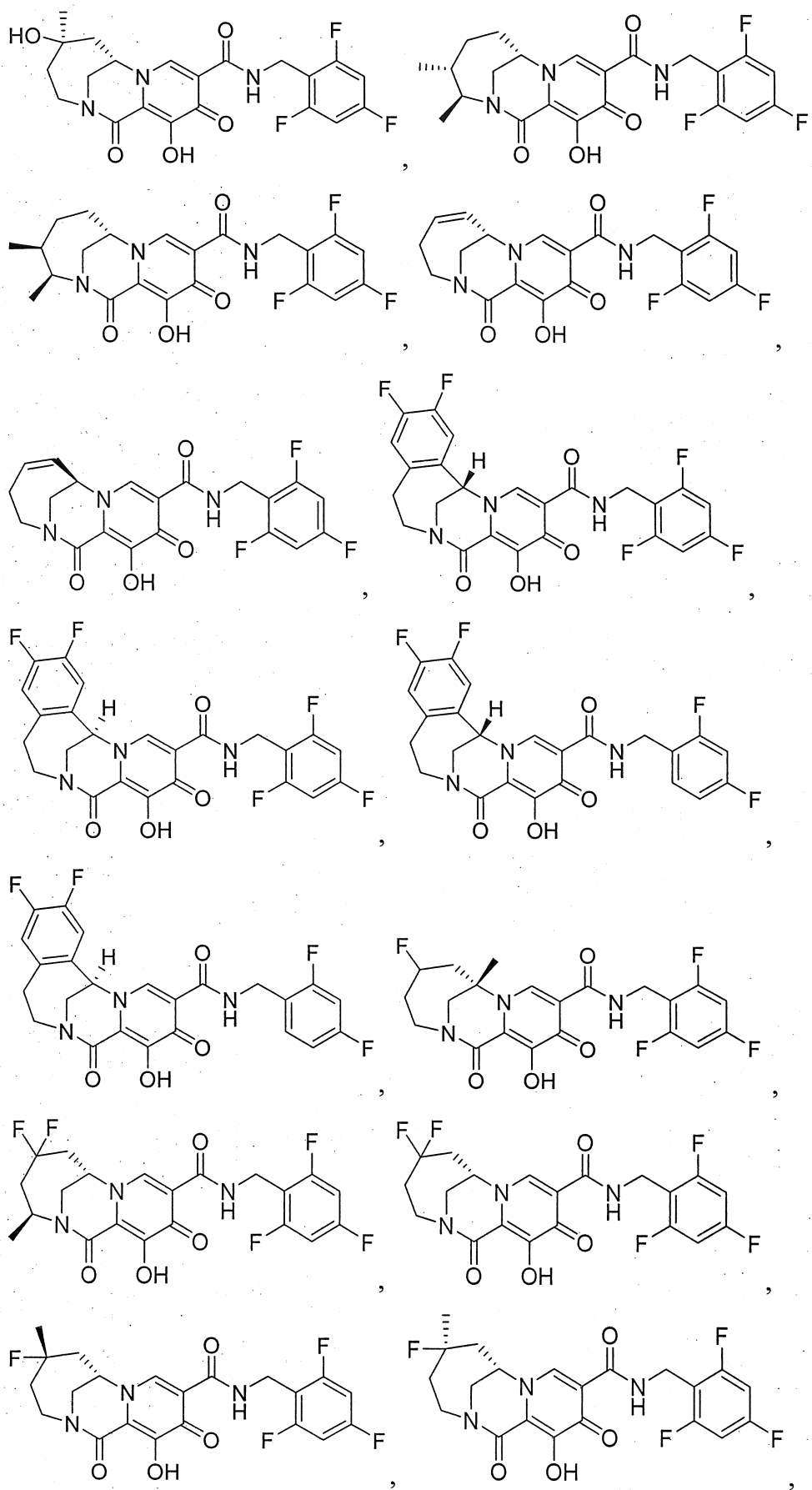


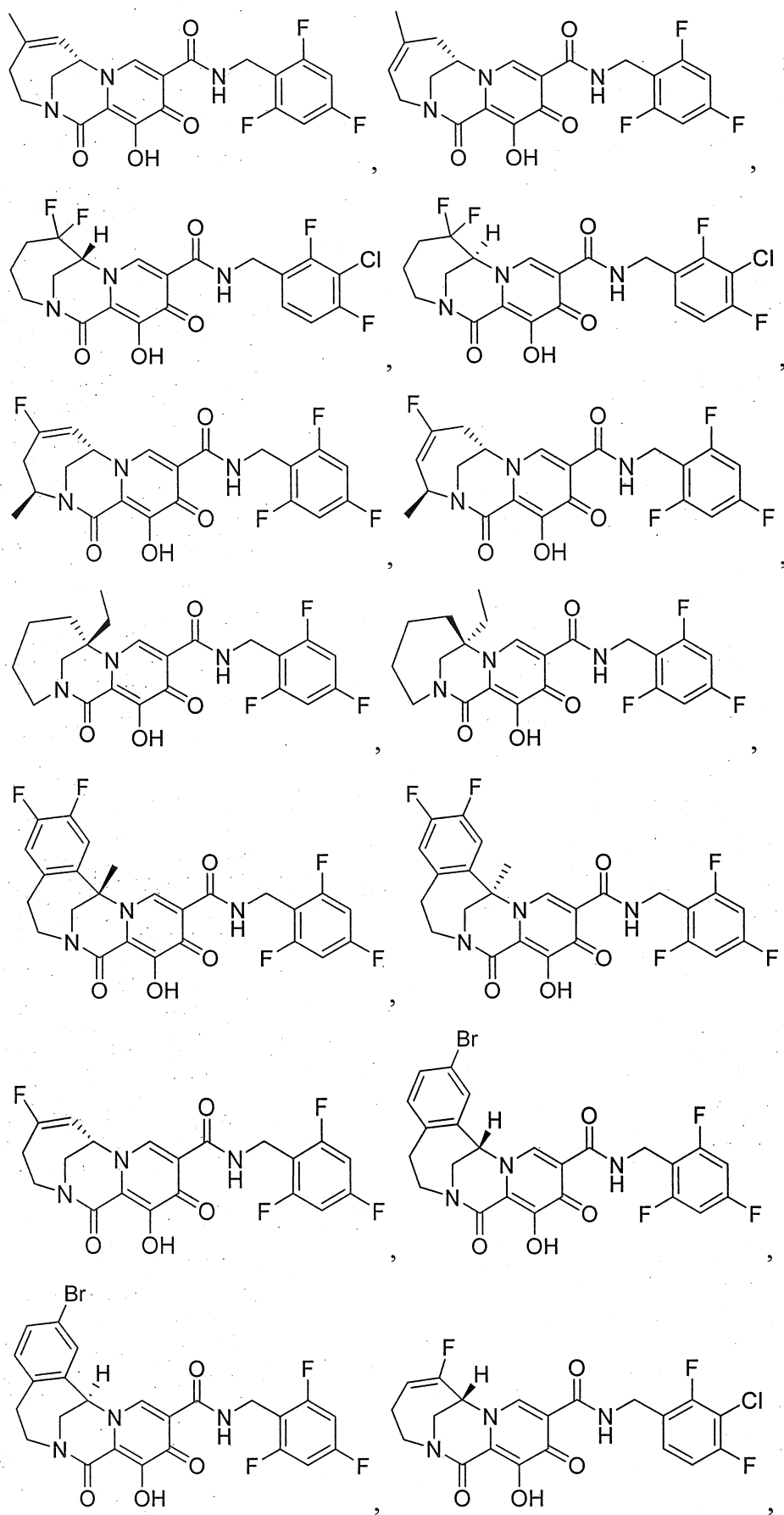


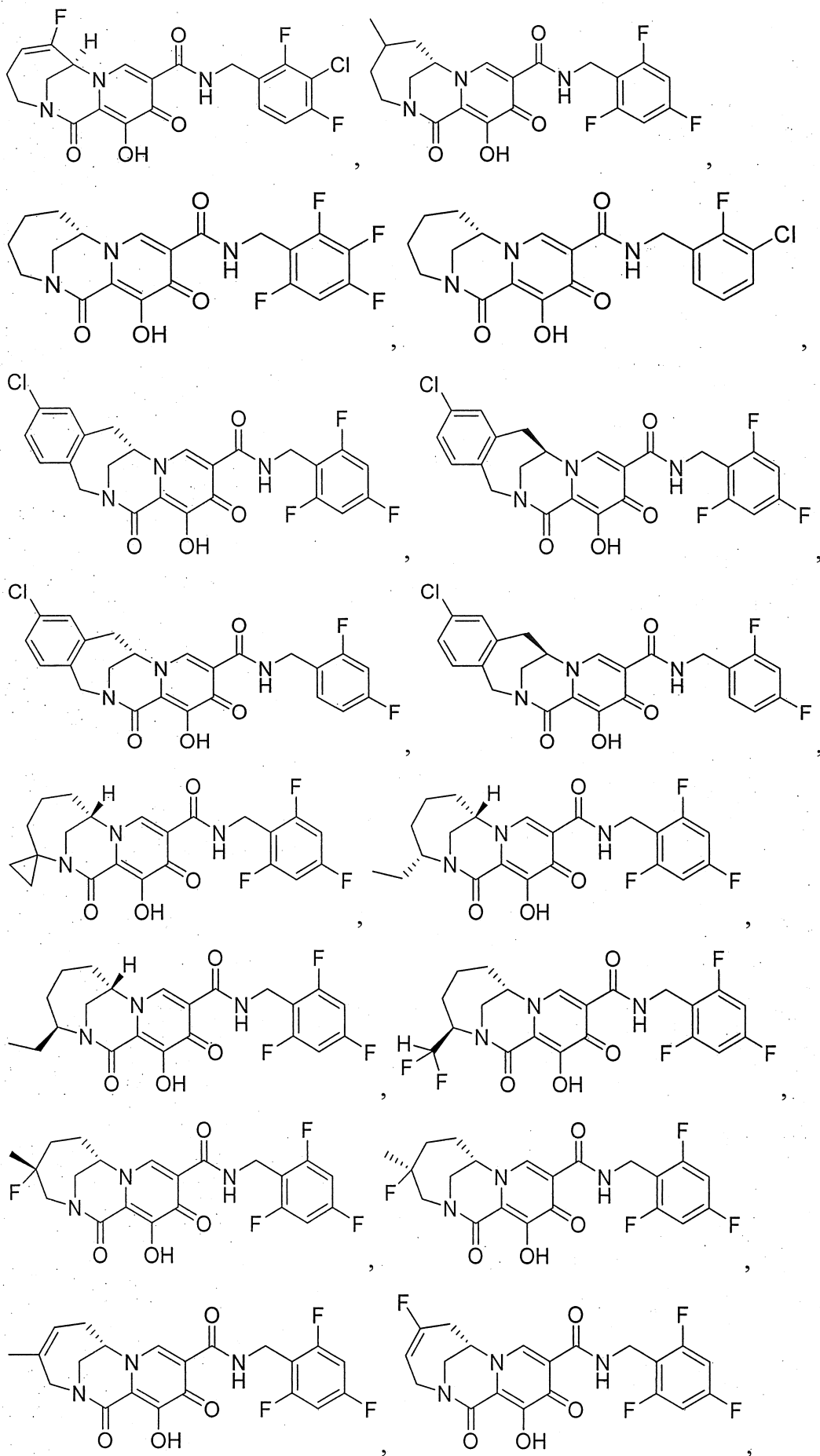


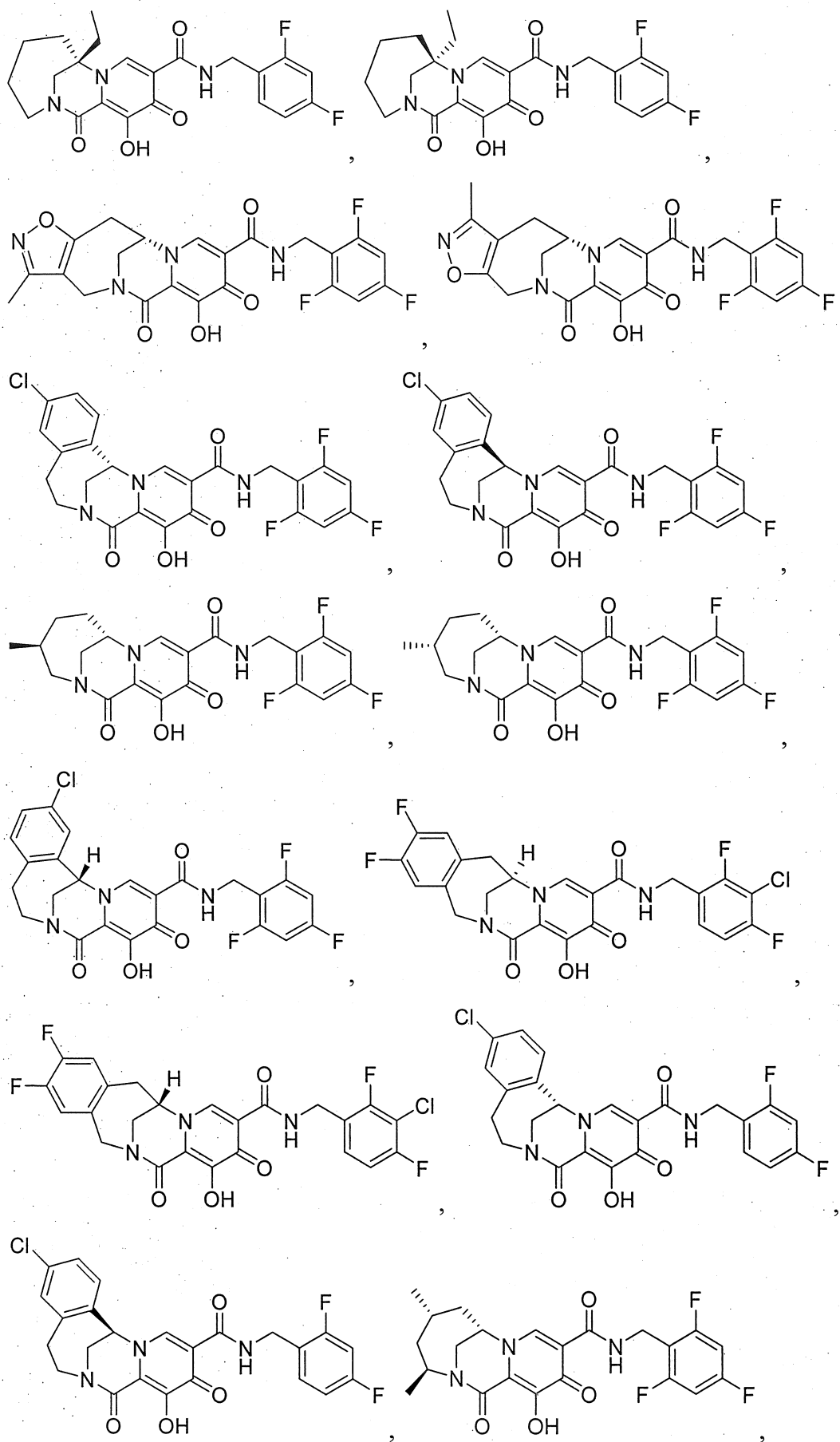


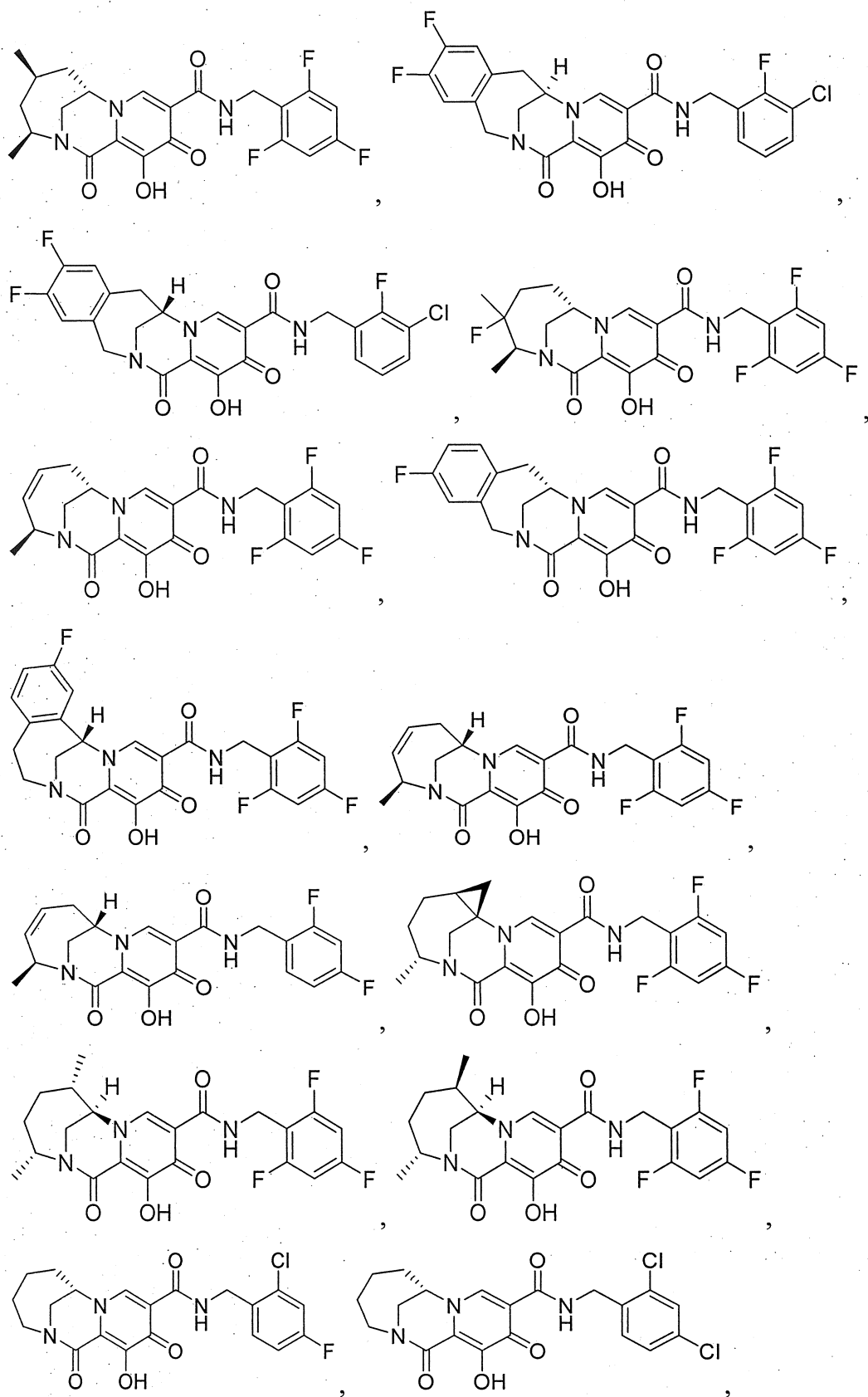


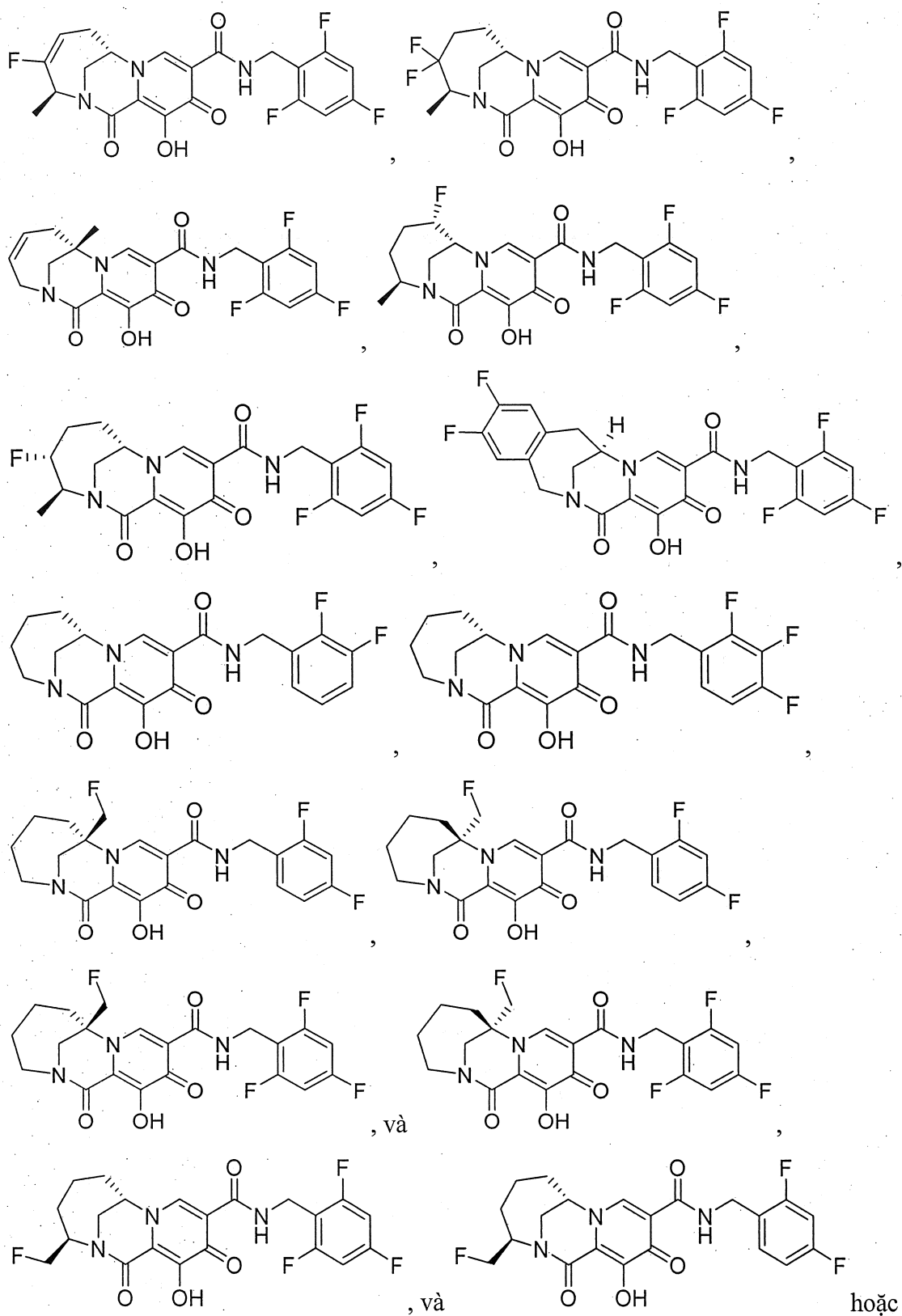






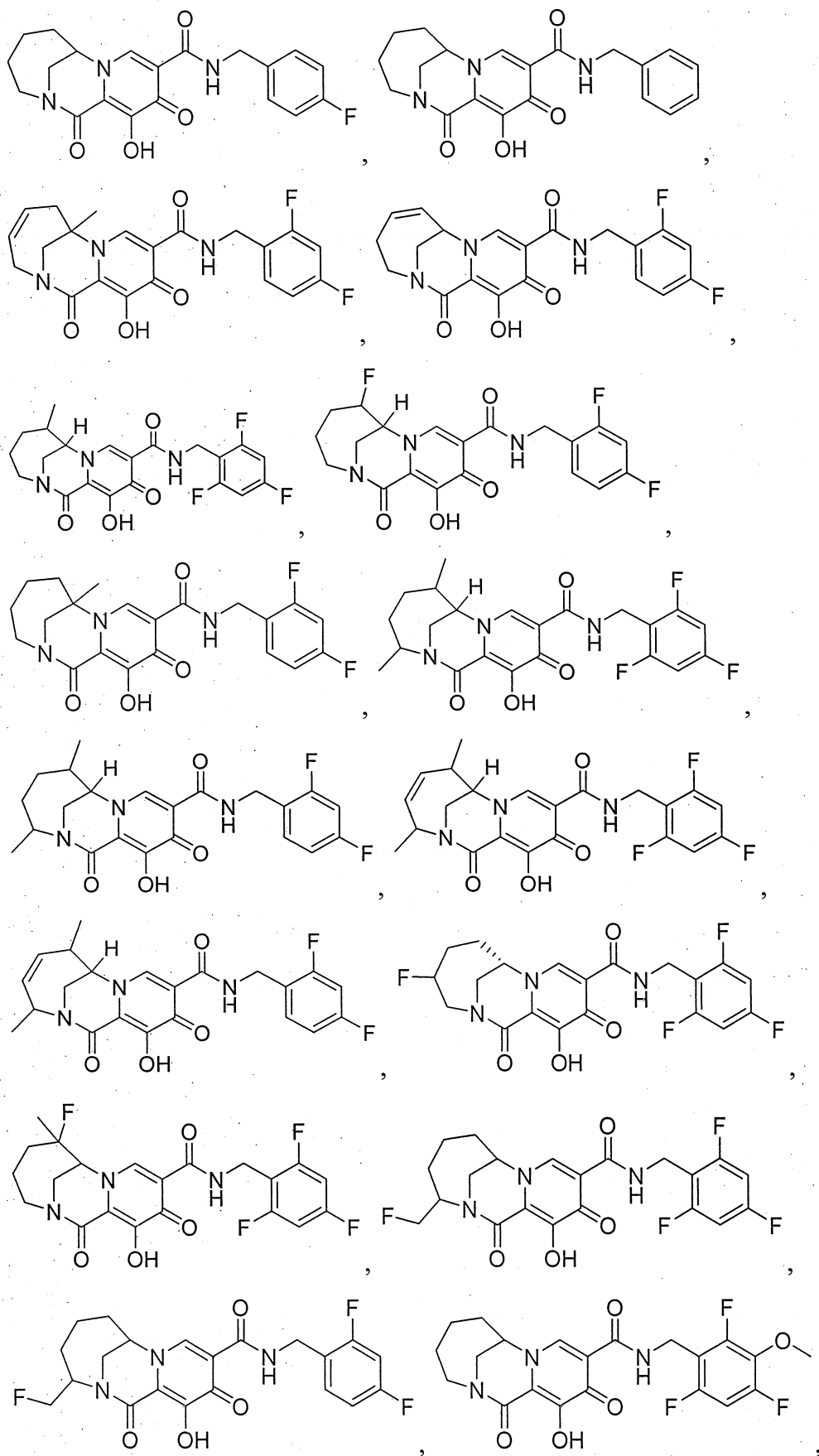


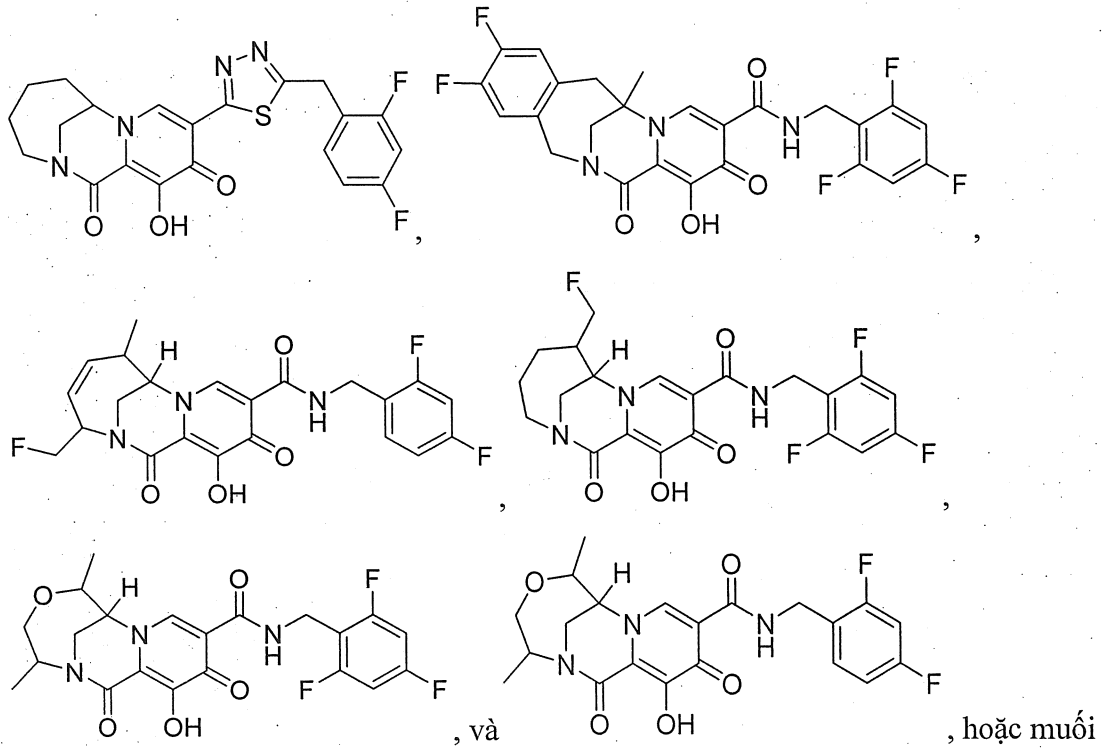




muối được dùng của nó.

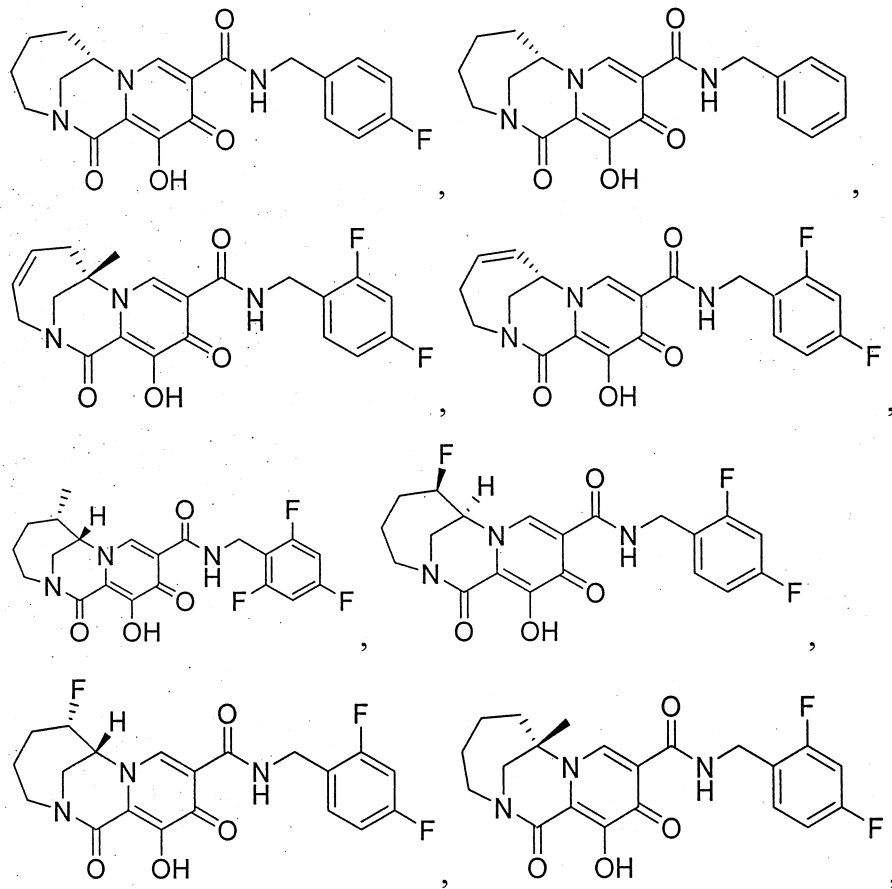
85. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

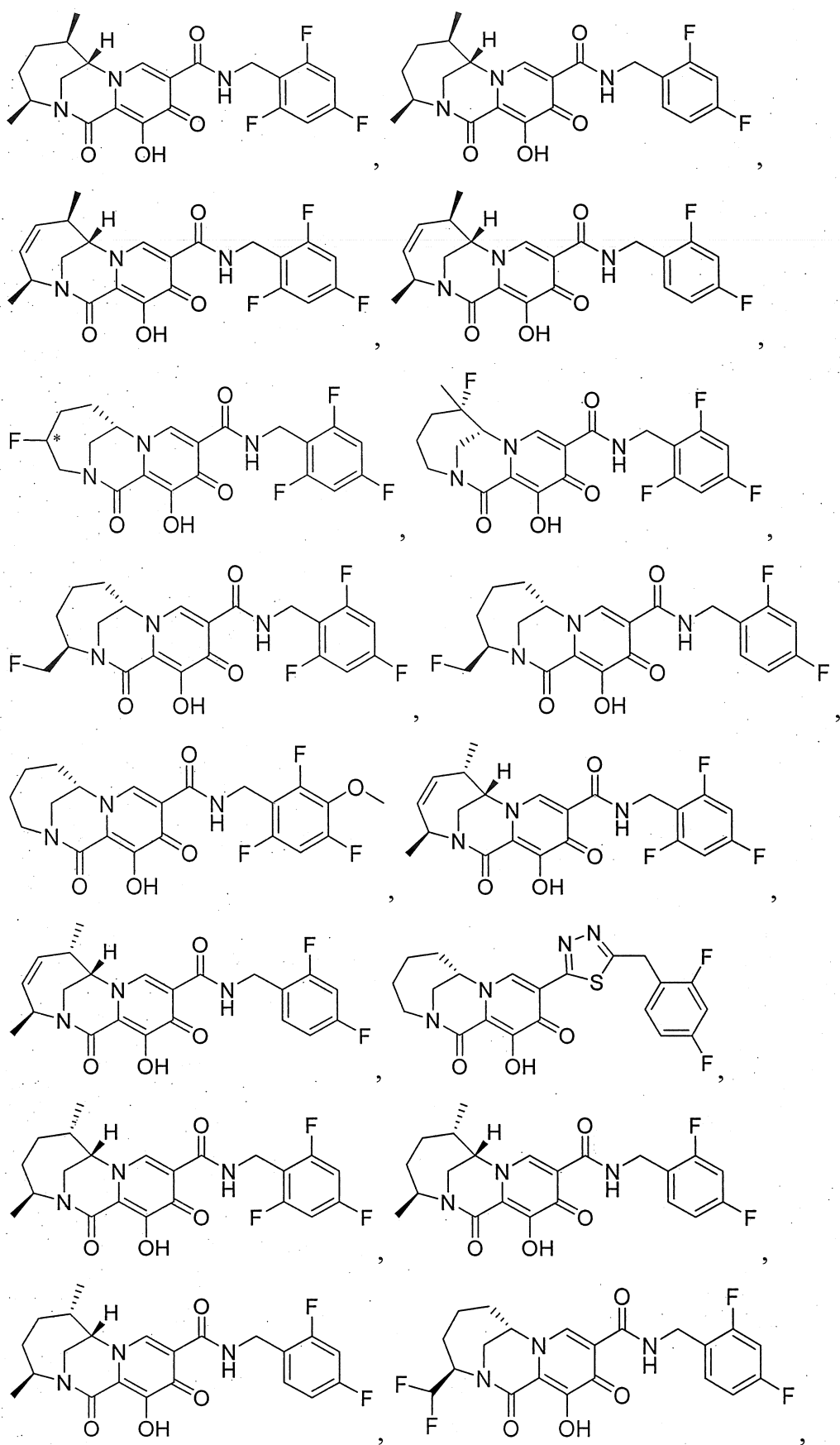


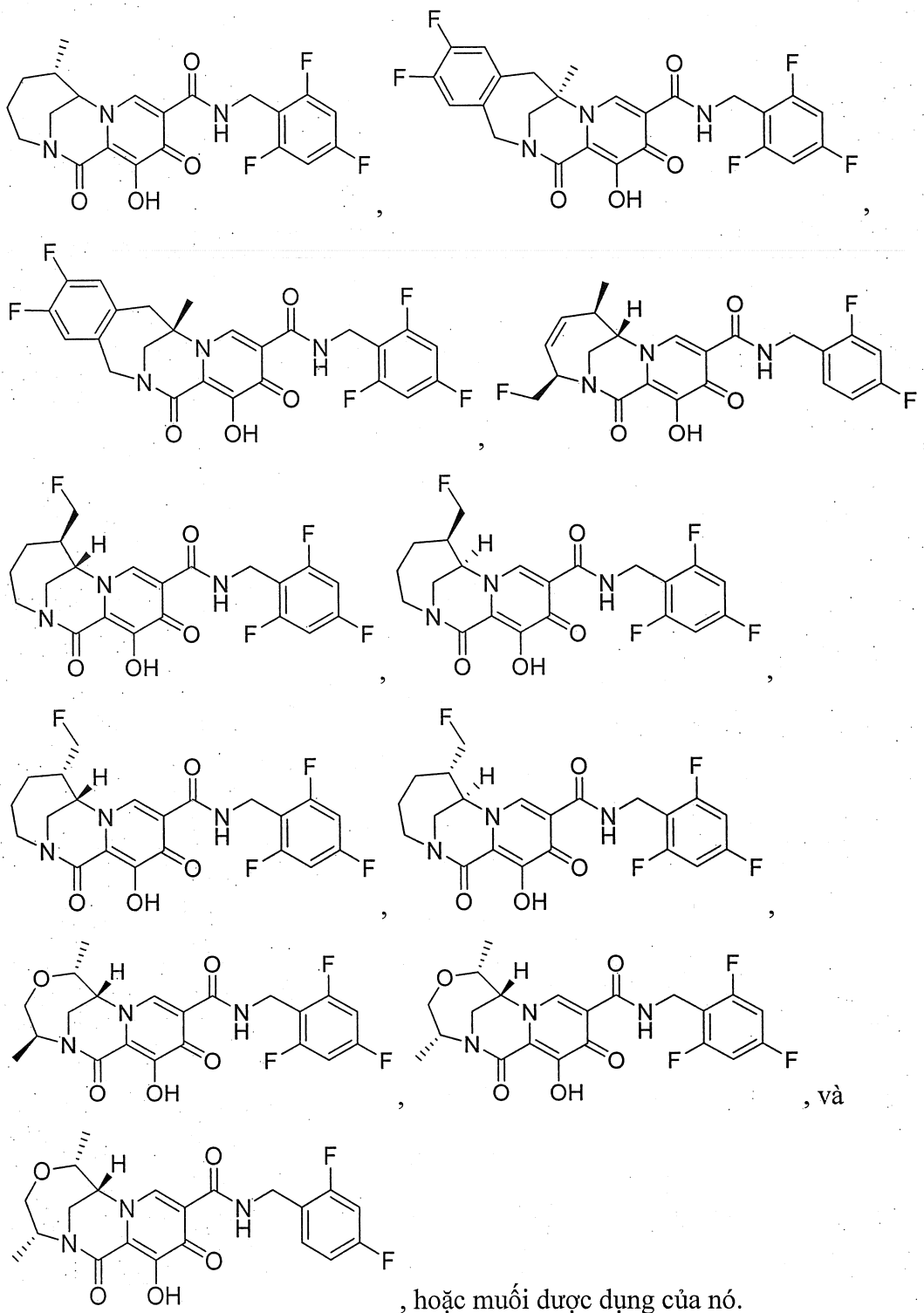


được dùng của nó.

86. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





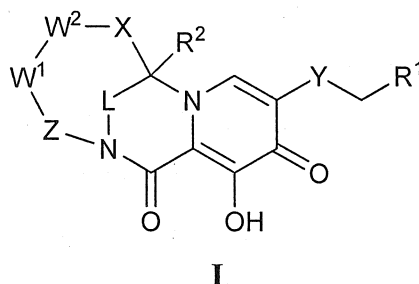


87. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 86, hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược được dụng.
88. Dược phẩm theo điểm 87, còn chứa một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

89. Được phẩm theo điểm 88, trong đó tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các tác nhân kháng-HIV.
90. Được phẩm theo điểm 87 hoặc 88, trong đó tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế capsid của HIV, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế polyme hóa capsid, các HIV bNAb, chất chủ vận TLR7, các chất tăng cường được động học, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, hoặc hỗn hợp của chúng.
91. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 87 đến 90, trong đó tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là abacavir, tenofovir alafenamit, tenofovir disoproxil, N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-điflophenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-điflo-3-(triflometyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)axetamit, hoặc muối được dụng của nó.
92. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 87 đến 91, trong đó được phẩm là được phẩm dùng qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa.
93. Kit chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 86, hoặc muối được dụng của chúng, và hướng dẫn sử dụng.
94. Kit theo điểm 93, còn chứa một, hai, ba, hoặc bốn tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung để điều trị bệnh.
95. Kit theo điểm 93 hoặc 94, trong đó tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các tác nhân kháng-HIV.
96. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 93 đến 95, trong đó tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là các chất ức chế proteaza của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza nghịch là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế capsid của HIV, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các tác nhân đảo ngược trạng thái tiềm ẩn, các chất ức chế polyme hóa capsid, các HIV

bNAb, chất chủ vận TLR7, các chất tăng cường được động học, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, hoặc hỗn hợp của chúng.

97. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 93 đến 96, trong đó tác nhân hoặc các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là abacavir, tenofovir alafenamit, tenofovir disoproxil, N-((*S*)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-điflophenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-điflo-3-(triflometyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)axetamit, hoặc muối được dụng của nó.
98. Hợp chất để dùng trong việc điều trị bệnh trong y học, trong đó hợp chất này có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

R^1 là H hoặc C_{6-10} aryl, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl;

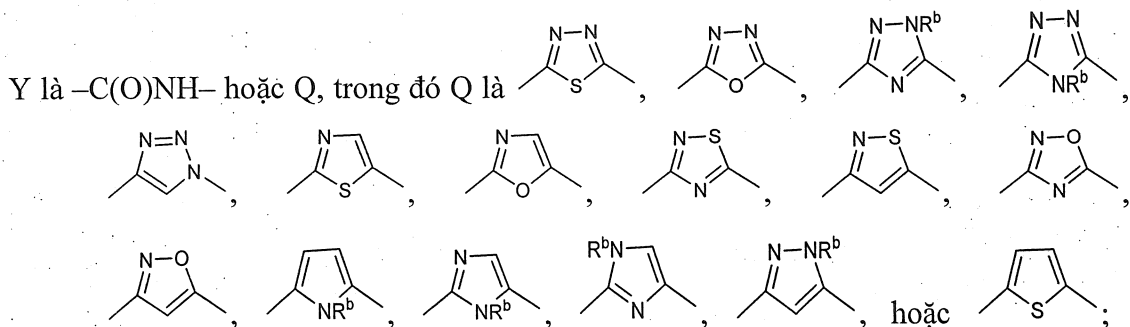
R^2 là H, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

L là $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-N(R^a)-$;

W^1 là liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$, hoặc $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$;

X là một liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$;



Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$, hoặc $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl; hoặc tùy ý:

R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A2} , trong đó mỗi nhóm R^{A2} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, hydroxyl, xyano, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkylen- $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl; hoặc tùy ý:

R^{5a} và R^{5b} hoặc R^{5c} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc

R^{5a} và R^{5c} hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A3} , trong đó mỗi nhóm R^{A3} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-6} alkyl; tùy ý:

R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại

hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A4} , trong đó mỗi nhóm R^{A4} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^7 là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{8a} và R^{8b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc tùy ý:

R^{8a} là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, xyano, hoặc halo; và

R^{8b} và một trong số R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

R^{8b} và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc

R^{9a} và R^{9c} hoặc R^{9b} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc

một trong số các R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} và một trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc tùy ý:

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl;

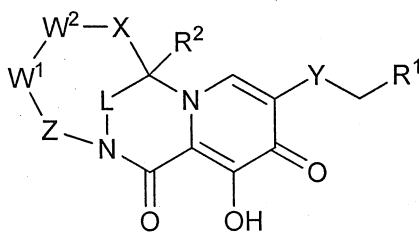
R^a độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^b là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^c là C_{1-4} alkyl hoặc $-O-C_{1-4}$ alkyl; và

mỗi n bằng 0, 1, hoặc 2.

99. Dược phẩm để dùng trong việc điều trị bệnh trong y học, trong đó dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 86, hoặc muối được dùng của chúng, và tá dược được dùng.
100. Hợp chất để dùng trong việc điều trị nhiễm HIV, trong đó hợp chất này có công thức (I):



I

hoặc muối được dùng của nó, trong đó

R^1 là H hoặc C_{6-10} aryl, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A1} , trong đó mỗi nhóm R^{A1} độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, $-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl;

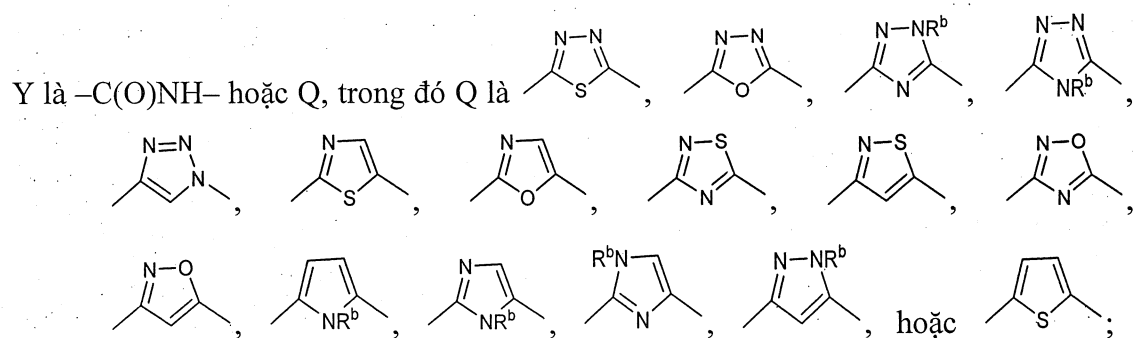
R^2 là H, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

L là $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$, hoặc $-N(R^a)-$;

W^1 là liên kết hoặc $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 là $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-C-R^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$, hoặc $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$;

X là một liên kết hoặc $-CR^{8a}R^{8b}-$;



Z là $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$, hoặc $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

R^{3a} và R^{3b} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc tùy ý:

R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba $\text{R}^{\text{A}2}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}2}$ độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$;

R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc halo;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , và R^{5d} độc lập là H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, halo, hydroxyl, xyano, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc tùy ý:

R^{5a} và R^{5b} hoặc R^{5c} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba $\text{R}^{\text{A}3}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}3}$ độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$; hoặc

R^{5a} và R^{5c} hoặc R^{5b} và R^{5d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba $\text{R}^{\text{A}3}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}3}$ độc lập là halo, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$;

mỗi nhóm R^{6a} và R^{6b} độc lập là H, halo, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; tùy ý:

R^{6a} và R^{6b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn $\text{R}^{\text{A}4}$, trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{A}4}$ độc lập là halo hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

R^7 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^{8a} và R^{8b} độc lập là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{8a} và R^{8b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc tùy ý:

R^{8a} là H, hydroxyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkylen- $O-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, xyano, hoặc halo; và

R^{8b} và một trong số R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^{8b} và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A5} , trong đó mỗi nhóm R^{A5} độc lập là halo hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halo; hoặc tùy ý:

R^{9a} và R^{9b} hoặc R^{9c} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhân spiro no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân spiro tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc

R^{9a} và R^{9c} hoặc R^{9b} và R^{9d} cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ

N, O, và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến ba R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{1-4}haloalkyl$; hoặc

một trong số các R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , và R^{9d} và một trong số R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo nên nhân no hoặc không no một phần có 3 đến 7 cạnh được ngưng tụ chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A6} , trong đó mỗi nhóm R^{A6} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^{10a} và R^{10b} độc lập là H, halo, $C_{1-4}haloalkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl$; hoặc tùy ý:

R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo nên nhân không no một phần có 5 đến 10 cạnh được ngưng tụ chứa 0 nguyên tử khác loại hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc nhân thơm đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân đã được ngưng tụ không no một phần, nhân thơm đã được ngưng tụ, hoặc nhân thơm khác loại đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng một đến bốn R^{A7} , trong đó mỗi nhóm R^{A7} độc lập là halo hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^a độc lập là H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C(O)R^c$, hoặc SO_2R^c ;

R^b là H hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R^c là $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-O-C_{1-4}alkyl$; và

mỗi n bằng 0, 1, hoặc 2.

101. Dược phẩm để dùng trong việc điều trị nhiễm HIV, trong đó dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 86, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng.