



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07D 239/22; A61P 33/06; C07D 405/14; C07D 405/04; A61K 31/513 (13) B

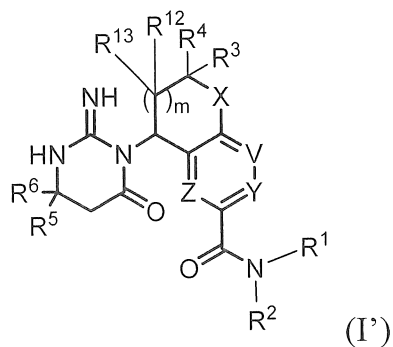


1-0048561

- (21) 1-2022-01531 (22) 21/07/2020
(86) PCT/CN2020/103178 21/07/2020 (87) WO 2021/027502 18/02/2021
(30) PCT/CN2019/100781 15/08/2019 CN
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/08/2022 413A
(73) 1. Merck Sharp & Dohme Corp. (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America
2. The Walter And Eliza Hall Institute Of Medical Research (AU)
1G Royal Parade, Parkville, Victoria 3052, Australia
3. MSD R&D (China) Co., Ltd. (CN)
L2-13, No. 21, Rongda Road, Chaoyang District, Beijing 100020, China
(72) MCCAULEY, John A. (US); COWMAN, Alan F. (AU); DE LERA RUIZ, Manuel (US); FAVUZZA, Paola (IT); GUO, Zhuyan (US); HU, Bin (CN); KELLY III, Michael J. (US); LEI, Zhiyu (CN); OLSEN, David B. (US); SLEEBES, Brad (AU); THOMPSON, Jennifer K. (AU); TRIGLIA, Tony (AU); ZHAN, Dongmei (CN); ZHANG, Cailing (CN); ZHAO, Lianyun (US).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT TRỊ SỐT RÉT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I') có hiệu quả trong điều trị bệnh sốt rét



hoặc muối được dùng của nó, trong đó các biến là như được xác định trong bản mô tả. Hợp chất có công thức (I') theo sáng chế có hiệu quả ức chế hoạt tính plasmepsin X, plasmepsin IX hoặc plasmepsin X và IX, có hiệu quả trong điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm kết hợp hợp chất có công thức (I') theo sáng chế với một hoặc nhiều hợp chất trị sốt rét bổ sung.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I') và (I), hoặc muối được dụng của chúng, hữu ích để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I') và (I), hoặc muối được dụng của chúng, hữu ích để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, cụ thể hơn để điều trị bệnh sốt rét.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh sốt rét là bệnh chủ yếu ở người với hàng trăm triệu ca nhiễm và hơn 450.000 ca tử vong mỗi năm. Dạng gây chết người nhiều nhất của bệnh sốt rét là do *Plasmodium falciparum* gây ra. Ký sinh trùng thuộc ngành Động vật nguyên sinh này gây ra hầu hết các ca tử vong do bệnh sốt rét với sự xuất hiện nhiều nhất ở châu Phi. *P. falciparum* có vòng đời phức tạp bắt đầu ở vật truyền là muỗi Anopheles khi hạt bào tử tạo ra được tiêm vào vật chủ người trong quá trình hút máu. Các hạt bào tử này di chuyển đến gan và xâm nhập vào tế bào gan trong đó chúng phát triển thành hàng ngàn thể hoa thị gan mà sẽ đi vào máu nơi chúng xâm nhập hồng cầu để khởi đầu chu kỳ vô tính của ký sinh trùng gây ra các triệu chứng của bệnh sốt rét. Ký sinh trùng này phát triển bên trong ổ được bảo vệ của hồng cầu để tạo ra 16-32 thể hoa thị mà, một khi trưởng thành, đi ra khỏi tế bào chủ để xâm nhập vào hồng cầu mới. Một số ký sinh trùng này biệt hóa thành tế bào giao tử, dạng hữu tính của ký sinh trùng này. Các tế bào giao tử này có thể được muỗi hút vào tại đó các giao tử đực và cái hình thành, dung hợp và biệt hóa thành kén hợp tử trên chất nền ngoại bào của ruột giữa của muỗi. Hạt bào tử hình thành bên trong kén hợp tử và khi thoát ra sẽ di chuyển đến tuyến nước bọt để truyền cho vật chủ tiếp theo trong quá trình hút máu cho sự tồn tại và sống sót của ký sinh trùng này.

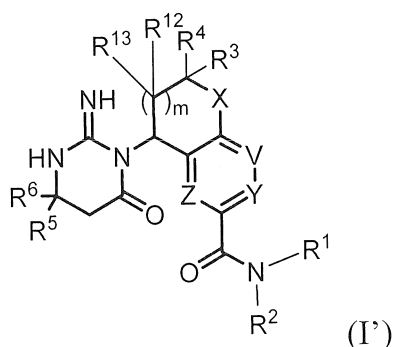
Dạng khác của bệnh sốt rét bao gồm dạng tái phát của bệnh sốt rét bởi *P. vivax* là ký sinh trùng có khả năng gây bệnh đáng kể, có thể gây ra dạng độc của bệnh này với số ca tử vong nhất định và là vấn đề chính bên ngoài châu Phi. *P. knowlesi* được tìm thấy ở Đông Nam Á và là ký sinh trùng gây bệnh động vật mà thường lây truyền cho khỉ đuôi dài nhưng đã được chứng minh là lây truyền cho người ở Borneo, Malaysia.

Artemisinin kết hợp với các thuốc phối hợp trở thành liệu pháp chính trong điều trị và kiểm soát bệnh sốt rét. Tuy nhiên, do nguy cơ kháng thuốc ngày càng gia tăng của Liệu pháp kết hợp trên cơ sở artemisinin (ACT), việc phát triển các thuốc trị sốt rét mới với các đích mới mà ức chế nhiều bước trong vòng đời của ký sinh trùng này là ưu tiên cấp bách trong lĩnh vực kiểm soát bệnh sốt rét. Các thuốc trị sốt rét như vậy, dưới dạng liệu pháp đơn mô thức hoặc các thuốc phối hợp ACT, có thể tiến một bước dài đến việc loại bỏ bệnh sốt rét do làm giảm phương thức gây bệnh của các ký sinh trùng với các đột biến kháng thuốc có từ trước trong quần thể ký sinh trùng này.

Hiện nay, axit aspartic proteaza là đích hàng đầu cho việc phát triển thuốc: Axit aspartic proteaza của HIV được hướng đích thành công bằng thuốc trong sử dụng lâm sàng; các chất ức chế hướng đích renin, BACE1 và gama-secretaza ở người đã hoặc đang trong quá trình phát triển lâm sàng. Trong khoảng trống về thuốc trị sốt rét, các axit aspartic proteaza của *P. falciparum* là plasmepsin X và IX (PMX và PMIX) được xác nhận là các đích tiềm năng vì các chất ức chế phong bế ký sinh trùng thoát ra và xâm nhập tế bào chủ và ngăn cản sự trưởng thành của một số protein của rhoptry và microneme cần cho quá trình này (Pino P, Caldelari R, Mukherjee B, Vahokoski J, Klages N, Maco B, et al. A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress. Science. 2017;358(6362):522-8.)

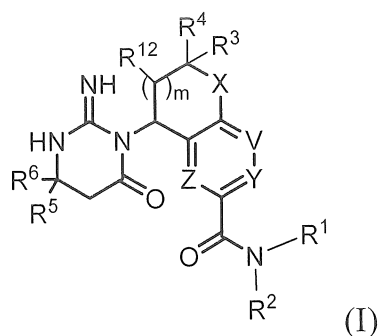
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I'):



trong đó X, V, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² và R¹³ là được mô tả dưới đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó X, V, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và R¹² là được mô tả dưới đây.

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là các phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium* bao gồm cho đối tượng có nhu cầu này dùng hợp chất có công thức (I') và (I), hoặc muối được dụng của nó. Cũng được mô tả trong bản mô tả này là các phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium* bao gồm cho đối tượng có nhu cầu này dùng hợp chất có công thức (I') và (I), hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là các phương pháp điều trị bệnh sốt rét bao gồm cho đối tượng có nhu cầu này dùng hợp chất có công thức (I') và (I), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng chế phẩm, bao gồm dược phẩm, bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (ví dụ, một hợp chất theo sáng chế), hoặc tautome của nó, hoặc muối hoặc solvat được dụng của (các) hợp chất đã nêu và/hoặc (các) tautome đã nêu, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, tùy ý trong chất mang hoặc chất pha loãng chấp nhận được (ví dụ, được dụng), để điều trị bệnh sốt rét.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp để sử dụng dược phẩm chứa một hoặc nhiều các hợp chất đã nêu ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, cùng với một hoặc nhiều (các) tá dược thông thường, để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, điều trị bệnh sốt rét, ức chế plasmepsin X, hoặc ức chế kép plasmepsin X và plasmepsin IX. Phương pháp để sử dụng dạng kết hợp của các hợp chất hoặc các muối theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều hoạt chất được bổ sung là cũng được đề xuất.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính plasmepsin X, hoặc ức chế kép hoạt tính plasmepsin X và plasmepsin IX và điều trị, ngăn ngừa, cải thiện và/hoặc trì hoãn sự khởi phát bệnh hoặc rối loạn trong đó ức chế plasmepsin X và/hoặc plasmepsin IX có hoặc có thể có tác dụng điều trị, ví dụ, bệnh sốt rét.

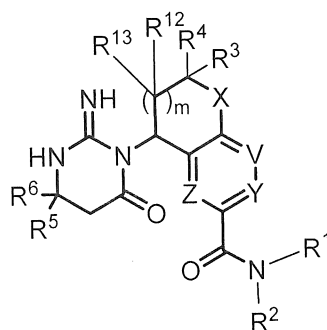
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế axit aspartic proteaza của *P. falciparum*. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phong bế sự sinh trưởng của *P. falciparum* bằng cách ức chế plasmepsin X. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phong bế sự sinh trưởng của *P. falciparum* bằng cách ức chế cả PMX và Plasmepsin IX.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị bệnh sốt rét bằng cách ức chế plasmepsin X. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị bệnh sốt rét bằng cách ức chế cả PMX và Plasmepsin IX.

Các phương án này và các phương án khác của sáng chế, mà được mô tả chi tiết dưới đây hoặc sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất có công thức cấu trúc (I'):



(I')

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là liên kết, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ hoặc NH;

Y là CR⁹ hoặc N, trong đó khi Y là N, Z là CR¹¹ và V là CR¹⁰;

V là CR¹⁰ hoặc N, trong đó khi V là N, Z là CR¹¹ và Y là CR⁹;

Z là CR¹¹ hoặc N, trong đó khi Z là N, V là CR¹⁰ và Y là CR⁹;

R¹ là heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc khi được kết hợp với R², và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc vòng chứa nitơ là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkyloxy, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₁-

C₆alkylCOOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkylC₃-C₆xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R² là hydro, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl hoặc C₁-C₆alkylOH hoặc khi được kết hợp với R¹, và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó vòng chứa nitơ là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R³ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl hoặc khi được kết hợp với R⁴ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁴ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl hoặc khi được kết hợp với R³ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁵ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R⁶ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁶ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R⁵ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁷ là hydro, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, COC₁-C₆alkyl hoặc COOC₁-C₆alkyl;

R^8 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, COC $_1$ - C_6 alkyl hoặc COOC $_1$ - C_6 alkyl;

R^9 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

R^{10} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

R^{11} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

R^{12} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

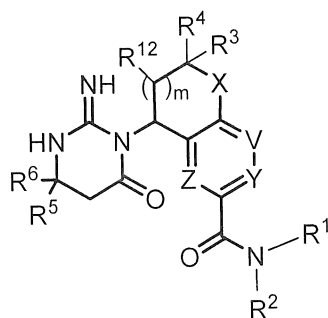
R^{13} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

mỗi lần xuất hiện của R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) và C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

n là 1, 2, 3 hoặc 4; và

m là 0, 1 hoặc 2.

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất có công thức cấu trúc (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là CH₂, O, S, SO, SO₂ hoặc NH;

Y là CR⁹ hoặc N, trong đó khi Y là N, Z là CR¹¹ và V là CR¹⁰;

V là CR¹⁰ hoặc N, trong đó khi V là N, Z là CR¹¹ và Y là CR⁹;

Z là CR¹¹ hoặc N, trong đó khi Z là N, V là CR¹⁰ và Y là CR⁹;

R¹ là heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc khi được kết hợp với R², và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc vòng chứa nitơ là không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R² là hydro, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl hoặc C₁-C₆alkylOH hoặc khi được kết hợp với R¹, và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó vòng chứa nitơ là không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R³ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R⁴ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁴ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R³ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁵ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸),

$N(R^7)(R^8)$ hoặc $C_1-C_6alkylN(R^7)(R^8)$ hoặc khi được kết hợp với R^6 tạo ra $C_3-C_6xycloalkyl$ hoặc $C_3-C_6heteroxycloalkyl$;

R^6 là hydro, halogen, CN, OH, $C_1-C_6alkoxy$, $C_1-C_6alkylOC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylOH$, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc $C_1-C_6alkylN(R^7)(R^8)$ hoặc khi được kết hợp với R^5 tạo ra $C_3-C_6xycloalkyl$ hoặc $C_3-C_6heteroxycloalkyl$;

R^7 là hydro, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$ hoặc $C_1-C_6alkylOH$;

R^8 là hydro, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$ hoặc $C_1-C_6alkylOH$;

R^9 là hydro, halogen, CN, OH, $C_1-C_6alkoxy$, $C_1-C_6alkylOC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylOH$, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc $C_1-C_6alkylN(R^7)(R^8)$;

R^{10} là hydro, halogen, CN, OH, $C_1-C_6alkoxy$, $C_1-C_6alkylOC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylOH$, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc $C_1-C_6alkylN(R^7)(R^8)$;

R^{11} là hydro, halogen, CN, OH, $C_1-C_6alkoxy$, $C_1-C_6alkylOC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylOH$, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc $C_1-C_6alkylN(R^7)(R^8)$;

R^{12} là hydro, halogen, CN, OH, $C_1-C_6alkoxy$, $C_1-C_6alkylOC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylCOOH$, $COOH$, $C_3-C_6xycloalkyl$, C_1-C_6alkyl , $haloC_1-C_6alkyl$, $C_1-C_6alkylOH$, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc $C_1-C_6alkylN(R^7)(R^8)$; và

m là 0, 1 hoặc 2.

Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, X là liên kết, $C(R^{14})_2$, O, S, SO, SO₂ hoặc NH. Theo các phương án nhất định được mô tả trong bản mô tả này X là liên kết. Theo các phương án nhất định, X là $C(R^{14})_2$, trong đó R^{14} là được bàn luận chi tiết hơn dưới đây. Theo các phương án nhất định, X là liên kết, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, O, CH(OCH₃), SO₂ hoặc CF₂. Theo các phương án khác X là CH₂, O, S, SO, SO₂ hoặc NH. Theo các phương án nhất định, X là CH₂. Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, X là O. Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, X là S. Theo các phương

án được mô tả trong bản mô tả này, X là SO. Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, X là SO₂. Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, X là NH. Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, X là O hoặc SO₂.

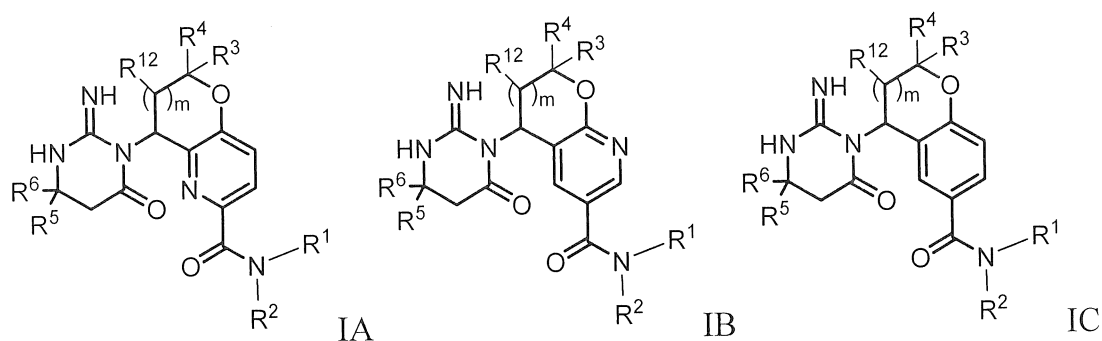
Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, Y là CR⁹ hoặc N. Theo các phương án nhất định, Y là CR⁹, trong đó R⁹ là được bàn luận chi tiết dưới đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án nhất định, Y là CH. Theo các phương án nhất định, trong đó khi Y là N, Z là CR¹¹ và V là CR¹⁰.

Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, V là CR¹⁰ hoặc N. Theo các phương án nhất định, V là CR¹⁰, R¹⁰ là được bàn luận chi tiết dưới đây. Theo các phương án nhất định, V là N. Theo các phương án nhất định, V là CH. Theo các phương án nhất định, trong đó khi V là N, Z là CR¹¹ và Y là CR⁹.

Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, Z là CR¹¹ hoặc N. Theo các phương án nhất định, Z là CR¹¹, R¹¹ là được bàn luận chi tiết dưới đây. Theo các phương án nhất định, Z là CH. Theo các phương án nhất định, Z là N. Theo các phương án nhất định, trong đó khi Z là N, V là CR¹⁰ và Y là CR⁹.

Theo các phương án nhất định, X là O, Y và V là mỗi CH và Z là N. Theo các phương án nhất định, X là O, Y và Z là mỗi CH và V là N. Theo các phương án nhất định, X là O và V, Y và Z đều đồng thời là CH.

Các phương án này được thể hiện dưới dạng các công thức IA -IC:



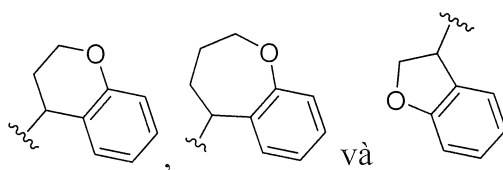
Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, R¹ là heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂ycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc khi được kết hợp với R², và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂ycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc vòng chứa nitơ là không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-

C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkylC₃-C₆xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸).

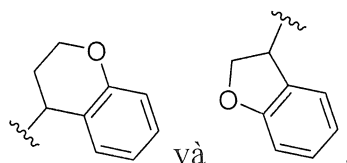
Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, R¹ là heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc khi được kết hợp với R², và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc vòng chứa nitơ là không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸).

Theo các phương án nhất định, R¹ là vòng dạng hai vòng. Theo các phương án nhất định, R¹ là heteroxycloalkyl dạng hai vòng, C₃-C₁₂xycloalkyl dạng hai vòng, aryl dạng hai vòng hoặc khi được kết hợp với R² và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ dạng hai vòng. Theo các phương án nhất định, R¹ là heteroxycloalkyl dạng hai vòng, C₃-C₁₂xycloalkyl dạng hai vòng, aryl dạng hai vòng hoặc khi được kết hợp với R² và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ dạng hai vòng, trong đó một trong số các vòng này là vòng benzen. Theo các phương án nhất định, R¹ là heteroxycloalkyl dạng hai vòng, C₃-C₁₂xycloalkyl dạng hai vòng, C₁-C₆alkylphenyl hoặc khi được kết hợp với R² và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ dạng hai vòng, trong đó một trong số các vòng của heteroxycloalkyl dạng hai vòng, C₃-C₁₂xycloalkyl dạng hai vòng hoặc khi được kết hợp với R² và nitơ mà chúng gắn vào, là vòng benzen.

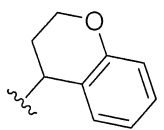
Theo các phương án nhất định, R¹ là heteroxycloalkyl. Các ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl dạng đơn vòng bao gồm piperidyl, oxetanyl, pyrrol, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, *gamma* lactam, *delta* lactam, *beta* lacton, *gamma* lacton, *delta* lacton, và pyrrolidinon, và oxit của chúng. Các ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl dạng hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



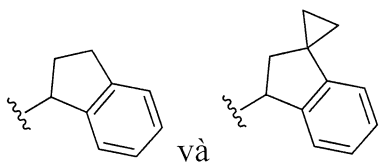
Các ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl dạng hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



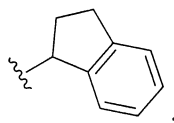
Theo các phương án nhất định, R^1 là



Theo các phương án nhất định, R^1 là C_3 - C_{12} xycloalkyl. Theo các phương án nhất định, xycloalkyl là xycloalkyl dạng đơn vòng. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, xycloalkyl là xycloalkyl dạng hai vòng. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

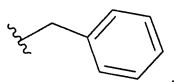


Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở:



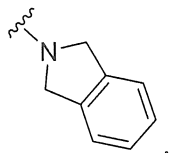
Theo các phương án nhất định, R^1 là vòng aryl. Các ví dụ thích hợp về aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm aryl dạng đơn vòng như, phenyl và nhóm aryl dạng hai vòng như naphthyl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là vòng C_1 - C_6 alkylaryl. Các ví dụ thích hợp về C_1 - C_6 alkylaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở:



Theo các phương án nhất định, R^1 được kết hợp với R^2 và tạo ra vòng chứa nitơ. Các

ví dụ thích hợp về vòng chứa nitơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridinyl, aziriny, azetidiny, azete, indolin, pyrrolidinyl, pyrolyl, piperidinyl và pyridinyl. Theo các phương án nhất định, R^1 được kết hợp với R^2 và tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó vòng chứa nitơ là indolin. Theo các phương án nhất định, R^1 được kết hợp với R^2 và tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó vòng chứa nitơ là:

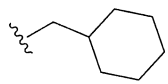


Theo các phương án nhất định, R^1 là không được thế. Theo các phương án khác, R^1 là được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOC $_1$ - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkylC $_3$ - C_6 xycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOhaloC $_1$ - C_6 alkyl, haloC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) và C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8). Theo các phương án khác, R^1 là được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, haloC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) và C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8).

Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng 2 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng 3 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng 4 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng 5 phần tử thế.

Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng halogen. Các ví dụ về halogen thích hợp bao gồm clo, brom, flo và iot. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng CN. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng OH. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng nhóm oxo. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng COOH. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkylCOOC $_1$ - C_6 alkyl.

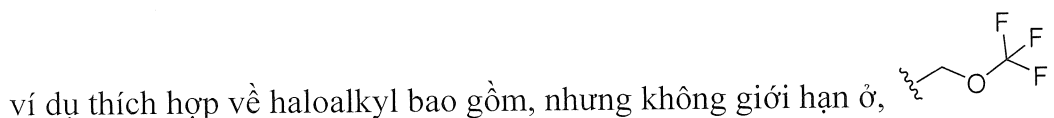
Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkyl C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở



. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng aryl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl. Các



Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng $CON(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng C_1 - C_6 alkyl $N(R^7)(R^8)$, trong đó R^7 và R^8 sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo các phương án nhất định, R^1 là được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm brom, flo, clo, metyl, OH, halogen, CN oxo, metoxymetyl, $COOCH_2CH_3$ và triflometyl.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong bản mô tả này, R^2 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH hoặc khi được kết hợp với R^1 , và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó

vòng chứa nitơ là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸).

Theo các phương án nhất định, R² là hydro. Theo các phương án nhất định, R² là C₁-C₆alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R² là COOH. Theo các phương án nhất định, R² là C₃-C₆cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R² là C₁-C₆alkyl. Các ví dụ về nhóm C₁-C₆alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl và 1-ethyl-1-methylpropyl.

Theo các phương án nhất định, R² là haloC₁-C₆alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flomethyl, diflomethyl, triflomethyl, 2-fluethyl, 1,2-difluethyl và 2,2-difluethyl. Theo các phương án nhất định, R² là C₁-C₆alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và isobutanol.

Theo các phương án nhất định, R² được kết hợp với R¹ và tạo ra vòng chứa nitơ. Các ví dụ thích hợp về vòng chứa nitơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridinyl, aziriny, azetidiny, azete, indolin, pyrrolidinyl, pyrrolyl, piperidinyl và pyridinyl. Theo các phương án nhất định, R² được kết hợp với R¹ và tạo ra indolin.

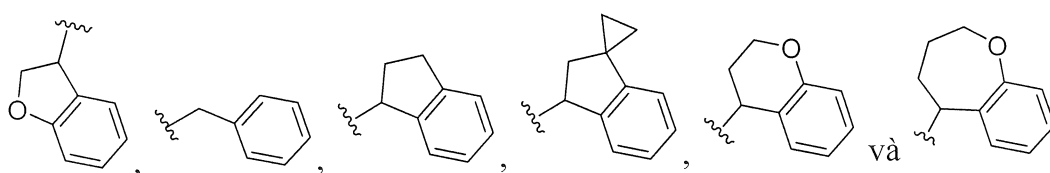
Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là không được thế. Theo các phương án khác, vòng chứa nitơ là được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng 1 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng 2 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng 3 phần tử thế. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng 4 phần tử thế. Theo các

phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng 5 phần tử thế.

Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng halogen. Các ví dụ về halogen thích hợp bao gồm clo, brom, flo và iot. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng CN. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng OH. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng C₁-C₆alkylalkoxy. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng C₁-C₆alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng COOH.

Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng C₃-C₆xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng C₁-C₆alkyl. Các ví dụ về nhóm C₁-C₆alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R¹ là được thế bằng haloC₁-C₆alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R¹ là được thế bằng C₁-C₆alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng CON(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng N(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, vòng chứa nitơ là được thế bằng C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸), trong đó R⁷ và R⁸ sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo các phương án nhất định, R¹ là được chọn từ nhóm bao gồm:

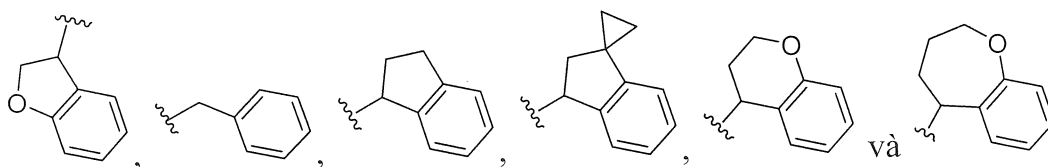


trong đó R^1 là không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ và C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

R^7 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH; và

R^8 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH.

Theo các phương án nhất định, R^2 là hydro và R^1 là được chọn từ nhóm bao gồm:

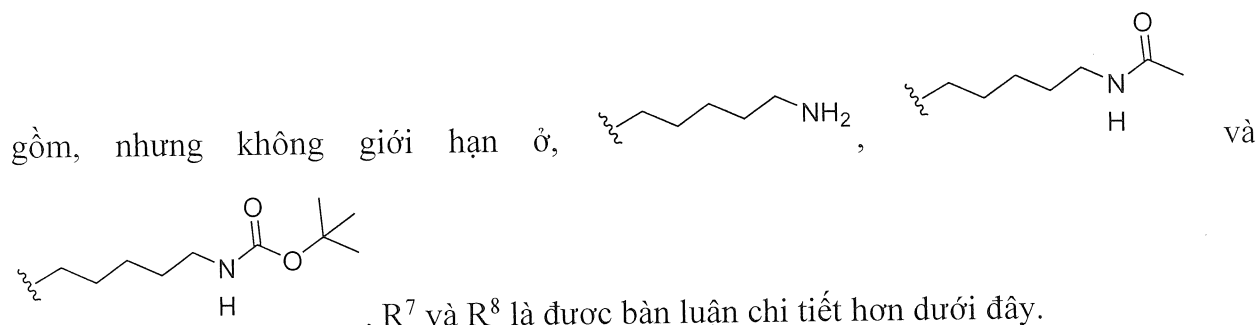


trong đó R^1 là không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm methyl, OH, NH_2 , CH_2OH , metoxy, flo, phenyl, xyclohexyl, clo, triflometyl, CH_2 xyclohexyl, CH_2OCHF_2 và $COOCH_2CH_3$.

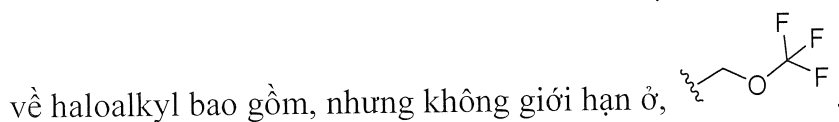
Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^3 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8), C_1 - C_6 alkyl(OCH_2CH_2) $_n$ N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl hoặc khi được kết hợp với R^4 tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^3 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8) hoặc khi được kết hợp với R^4 tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^3 là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, và iot. Theo các phương án nhất định, R^3 là CN. Theo các phương án nhất định, R^3 là OH.

Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các

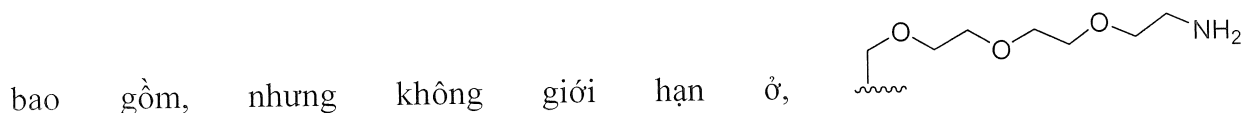
phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là COOH. Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^3 là C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl và 1-ethyl-1-methylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là haloC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-fluetyl, 1,2-difluetyl và 2,2-difluetyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^3 là $CON(R^7)(R^8)$. Các ví dụ thích hợp về $N(R^7)(R^8)$ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $CONH_2$ và $CON(CH_3)_2$. Theo các phương án nhất định, R^3 là $N(R^7)(R^8)$. Các ví dụ thích hợp về $N(R^7)(R^8)$ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, NH_2 và $N(CH_3)_2$. Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8). Các ví dụ thích hợp về C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8) bao

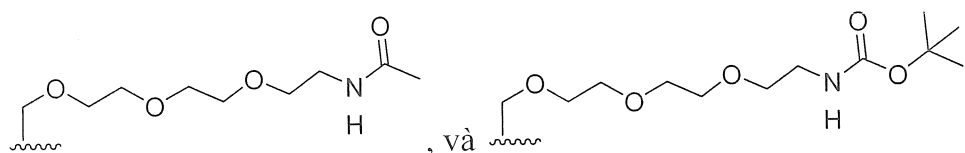


Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkylOhaloC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp



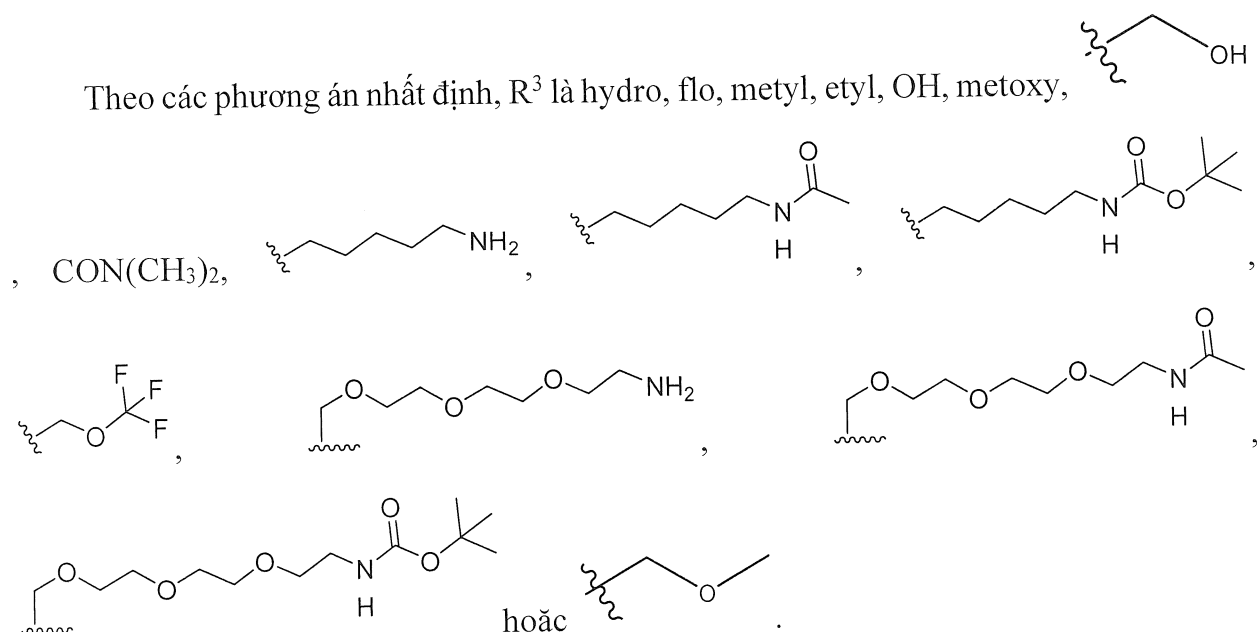
Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkyl(OCH $_2$ CH $_2$) $_n$ N(R^7)(R^8). R^7 , R^8 và n là được bàn luận chi tiết dưới đây. Các ví dụ thích hợp về C_1 - C_6 alkyl(OCH $_2$ CH $_2$) $_n$ N(R^7)(R^8)



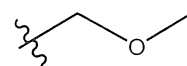


Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, n là 1, 2, 3 hoặc 4. Theo các phương án nhất định, n là 1. Theo các phương án nhất định, n là 2. Theo các phương án nhất định, n là 3. Theo các phương án nhất định, n là 4.

Theo các phương án nhất định, R^3 được kết hợp với R^4 và tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^3 được kết hợp với R^4 và tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^3 được kết hợp với R^4 và tạo ra C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidyl, oxetanyl, pyrolyl, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidiny, 1,4-dioxany, tetrahydrofurany, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, *gamma* lactam, *delta* lactam, *beta* lacton, *gamma* lacton, *delta* lacton, và pyrrolidinon, và oxit của chúng.



Theo các phương án nhất định, R^3 là hydro, metyl, etyl hoặc

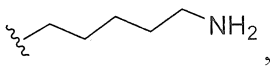
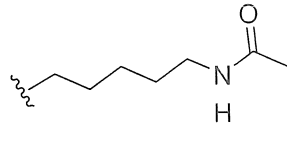
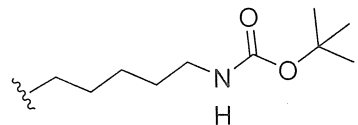


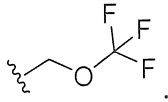
Theo các phương án nhất định, R^3 được kết hợp với R^4 tạo thành oxetanyl.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^4 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyloxy, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 -

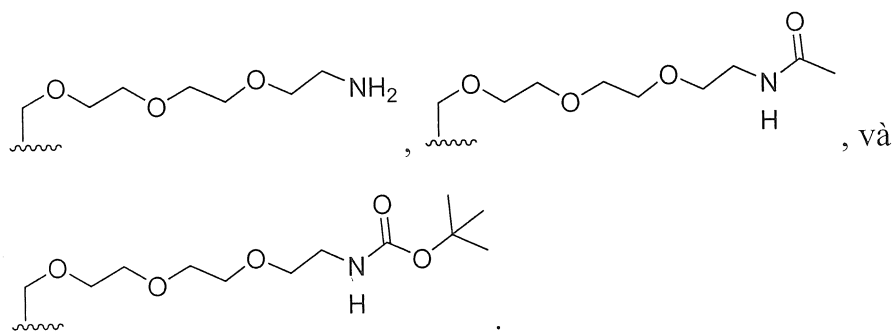
C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl hoặc khi được kết hợp với R³ tạo ra C₃-C₆cycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycycloalkyl. Theo các phương án nhất định của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R⁴ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R³ tạo ra C₃-C₆cycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ là hydro. Theo các phương án nhất định, R⁴ là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R⁴ là CN. Theo các phương án nhất định, R⁴ là OH.

Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ là COOH. Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₃-C₆cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkyl. Các ví dụ về nhóm C₁-C₆alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ là haloC₁-C₆alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R⁴ là CON(R⁷)(R⁸). Các ví dụ thích hợp về N(R⁷)(R⁸) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, CONH₂ và CON(CH₃)₂. Theo các phương án nhất định, R⁴ là N(R⁷)(R⁸). Các ví dụ thích hợp về N(R⁷)(R⁸) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, NH₂ và N(CH₃)₂. Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸). Các ví dụ thích hợp về C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) bao

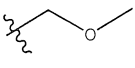
gồm, nhưng không giới hạn ở, ,  và . R⁷ và R⁸ là được bàn luận chi tiết hơn dưới đây.

Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, .

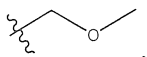
Theo các phương án nhất định, R⁴ là C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸). R⁷, R⁸ là được bàn luận chi tiết dưới đây và n được bàn luận trên đây. Các ví dụ thích hợp về C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



Theo các phương án nhất định, R⁴ được kết hợp với R³ và tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ được kết hợp với R³ và tạo ra C₃-C₆xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ được kết hợp với R³ và tạo ra C₃-C₆heteroxycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidyl, oxetanyl, pyrolyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, *gamma* lactam, *delta* lactam, *beta* lacton, *gamma* lacton, *delta* lacton, và pyrrolidinon, và oxit của chúng.

Theo các phương án nhất định, R⁴ là hydro hoặc metyl. Theo các phương án nhất định, R⁴ là hydro, metyl, etyl hoặc . Theo các phương án nhất định, R⁴ được kết hợp với R³ tạo thành oxetanyl. Theo các phương án nhất định, R³ và R⁴ đều là hydro, metyl hoặc etyl.

Theo các phương án nhất định, R^3 là hydro và R^4 là hydro, metyl, etyl hoặc



Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^5 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8) hoặc khi được kết hợp với R^6 tạo ra C_3 - C_6 cycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heterocycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^5 là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^5 là CN. Theo các phương án nhất định, R^5 là OH.

Theo các phương án nhất định, R^5 là C_1 - C_6 alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^5 là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là COOH. Theo các phương án nhất định, R^5 là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^5 là C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^5 là CON(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^5 là N(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^5 là C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8). R^7 và R^8 là được bàn luận chi tiết dưới đây.

Theo các phương án nhất định, R^5 được kết hợp với R^6 và tạo ra C_3 - C_6 cycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heterocycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^5 được kết hợp với R^6 và tạo ra C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^5

được kết hợp với R^6 và tạo ra C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidyl, oxetanyl, pyrrolyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, *gamma* lactam, *delta* lactam, *beta* lacton, *gamma* lacton, *delta* lacton, và pyrrolidinon, và oxit của chúng.

Theo các phương án nhất định, R^5 là metyl, etyl hoặc *t*-butyl.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^6 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8) hoặc khi được kết hợp với R^5 tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^6 là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^6 là CN. Theo các phương án nhất định, R^6 là OH.

Theo các phương án nhất định, R^6 là C_1 - C_6 alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^6 là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là COOH. Theo các phương án nhất định, R^6 là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^6 là C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^6 là CON(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^6 là N(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^6 là C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8). R^7 và R^8 là được bàn luận chi tiết dưới đây.

Theo các phương án nhất định, R^6 được kết hợp với R^5 và tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^6 được kết hợp với R^5 và tạo ra C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^6 được kết hợp với R^5 và tạo ra C_3 - C_6 heteroxycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidyl, oxetanyl, pyrolyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, *gamma* lactam, *delta* lactam, *beta* lacton, *gamma* lacton, *delta* lacton, và pyrrolidinon, và oxit của chúng.

Theo các phương án nhất định, R^6 là metyl, etyl hoặc *t*-butyl.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^7 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, COC $_1$ - C_6 alkyl hoặc COOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^7 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH.

Theo các phương án nhất định, R^7 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^7 là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^7 là COOH. Theo các phương án nhất định, R^7 là C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^7 là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^7 là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^7 là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol.

Theo các phương án nhất định, R^7 là COC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, COCH₃. Theo các phương án nhất định, R^7 là COOC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, COOCH₃.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^8 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, COC $_1$ - C_6 alkyl hoặc COOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^8 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH.

Theo các phương án nhất định, R^8 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^8 là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^8 là COOH. Theo các phương án nhất định, R^8 là C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^8 là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl và 1-ethyl-1-methylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^8 là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flomethyl, diflomethyl, triflomethyl, 2-fluorethyl, 1,2-difluorethyl và 2,2-difluorethyl. Theo các phương án nhất định, R^8 là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol.

Theo các phương án nhất định, R^8 là COC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, COCH₃. Theo các phương án nhất định, R^8 là COOC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, COOCH₃.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^9 là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8) và N(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^9 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^9 là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^9 là CN. Theo các phương án nhất định, R^9 là OH.

Theo các phương án nhất định, R^9 là C_1 - C_6 alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^9 là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^9 là COOH. Theo các phương án nhất định, R^9 là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất

định, R^9 là C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^9 là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^9 là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^9 là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^9 là $CON(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^9 là $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^9 là C_1 - C_6 alkyl $N(R^7)(R^8)$.

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^{10} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$ và $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{10} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{10} là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^{10} là CN. Theo các phương án nhất định, R^{10} là OH.

Theo các phương án nhất định, R^{10} là C_1 - C_6 alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^{10} là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{10} là COOH. Theo các phương án nhất định, R^{10} là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^{10} là C_3 - C_6 xycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^{10} là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất

định, R^{10} là haloC₁-C₆alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^{10} là C₁-C₆alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^{10} là CON(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, R^{10} là N(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, R^{10} là C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸).

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^{11} là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸) và N(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, R^{11} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{11} là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^{11} là CN. Theo các phương án nhất định, R^{11} là OH.

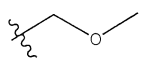
Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₁-C₆alkoxy. Các alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{11} là COOH. Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₁-C₆alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₃-C₆cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₁-C₆alkyl. Các ví dụ về nhóm C₁-C₆alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl và 1-etyl-1-metylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^{11} là haloC₁-C₆alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₁-C₆alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^{11} là CON(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, R^{11} là N(R⁷)(R⁸). Theo các phương án nhất định, R^{11} là C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸).

Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^{12} là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-

C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc C_1 - C_6 alkyl $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{12} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{12} là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^{12} là CN. Theo các phương án nhất định, R^{12} là OH.

Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1 - C_6 alkoxy. Nhóm alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là COOH. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl và 1-ethyl-1-methylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^{12} là $CON(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{12} là $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_1 - C_6 alkyl $N(R^7)(R^8)$.

Theo các phương án nhất định, R^{12} là hydro, methyl, ethyl, metoxy, OH hoặc

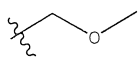


Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, R^{13} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc C_1 - C_6 alkyl $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{13} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{13} là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^{13} là CN. Theo các phương án nhất định, R^{13} là OH.

Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1 - C_6 alkoxy. Nhóm alkoxy thích hợp bao gồm,

nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là COOH. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl và 1-ethyl-1-methylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là haloC $_1$ - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flomethyl, diflomethyl, triflomethyl, 2-floethyl, 1,2-difloethyl và 2,2-difloethyl. Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^{13} là CON(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^{13} là N(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^{13} là C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8).

Theo các phương án nhất định, R^{13} là hydro, methyl, ethyl, metoxy, OH hoặc



Theo các phương án nhất định, trong đó m là 1 hoặc 2, R^{12} và R^{13} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkylOH, C_1 - C_6 alkylalkoxy và C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl.

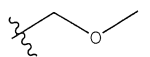
Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, mỗi lần xuất hiện của R^{14} là được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, haloC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8). Theo các phương án nhất định, R^{14} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{14} là halogen. Halogen thích hợp bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot. Theo các phương án nhất định, R^{14} là CN. Theo các phương án nhất định, R^{14} là OH.

Theo các phương án nhất định, R^{14} là C_1 - C_6 alkoxy. Nhóm alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Theo các

phương án nhất định, R^{14} là C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{14} là COOH. Theo các phương án nhất định, R^{14} là C_1 - C_6 alkylCOOH. Theo các phương án nhất định, R^{14} là C_3 - C_6 cycloalkyl. Các ví dụ thích hợp về cycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl. Theo các phương án nhất định, R^{14} là C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl và 1-ethyl-1-methylpropyl. Theo các phương án nhất định, R^{14} là halo C_1 - C_6 alkyl. Các ví dụ thích hợp về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,2-difloetyl và 2,2-difloetyl. Theo các phương án nhất định, R^{14} là C_1 - C_6 alkylOH. Các ví dụ về các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol và iso-butanol. Theo các phương án nhất định, R^{14} là $CON(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{14} là $N(R^7)(R^8)$. Theo các phương án nhất định, R^{14} là C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8).

Theo các phương án nhất định, trong đó X là $C(R^{14})_2$, R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkylOH, C_1 - C_6 alkylalkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkyl.

Theo các phương án nhất định, R^{14} là hydro, methyl, ethyl, metoxy, OH hoặc



Liên quan đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, m là 0, 1 hoặc 2. Theo các phương án nhất định, m là 0. Theo các phương án nhất định, m là 1. Theo các phương án nhất định, m là 2.

Theo các phương án nhất định, m là 1 và X là O.

Theo các phương án nhất định, m là 1 và X là CH_2 .

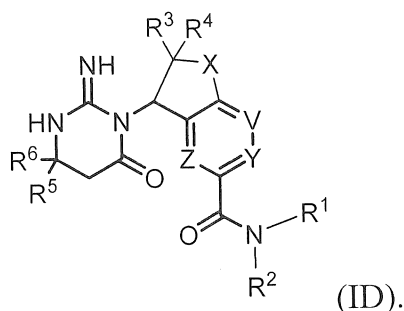
Theo các phương án nhất định, m là 0 và X là O.

Theo các phương án nhất định, m là 1 và X là SO_2 .

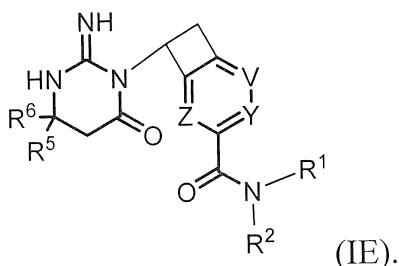
Theo các phương án nhất định, m là 0 và X là $C(R^{14})_2$, trong đó mỗi lần xuất hiện của R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy và C_1 - C_6 alkyl.

Theo các phương án nhất định, m là 1 và X là $C(R^{14})_2$, trong đó mỗi lần xuất hiện của R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy và C_1 - C_6 alkyl.

Ví dụ, theo các phương án nhất định có công thức (I'), (I), (IA), (IB), và (IC), m là 1. Trong công thức sau (ID), m là 0:



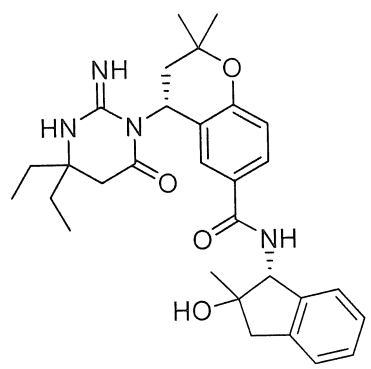
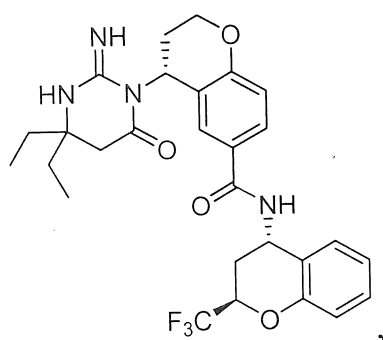
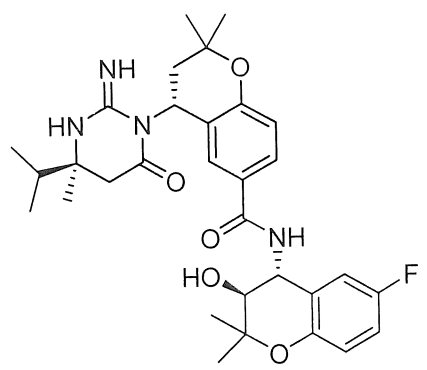
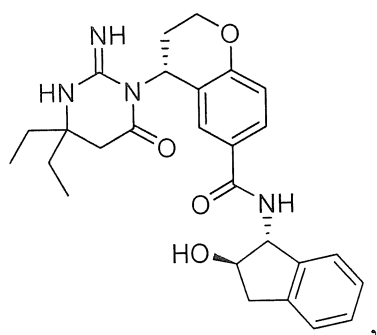
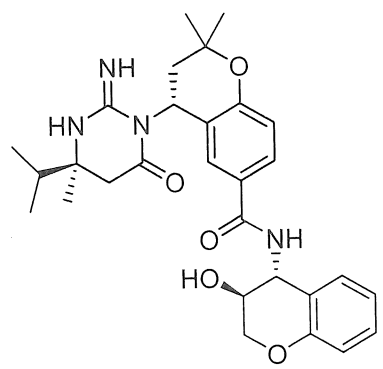
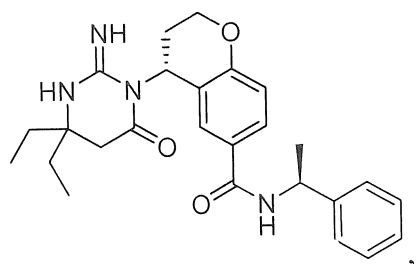
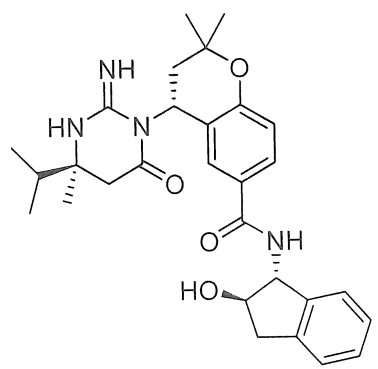
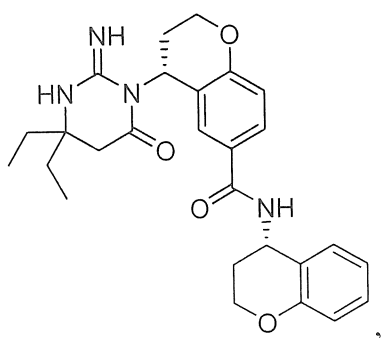
Ví dụ, theo các phương án nhất định X là liên kết và m là 0, như thể hiện trong công thức (IE)

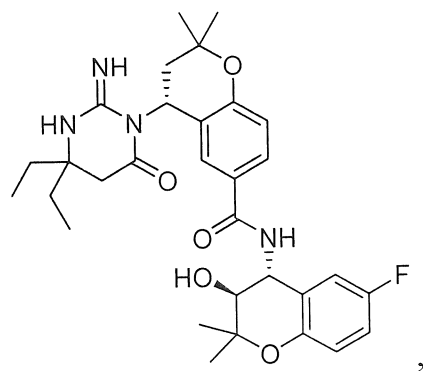
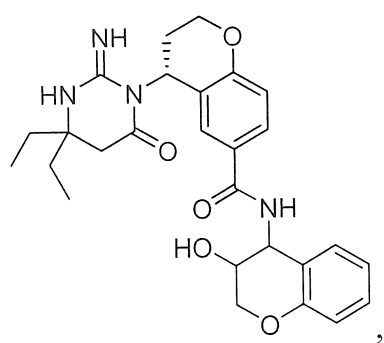
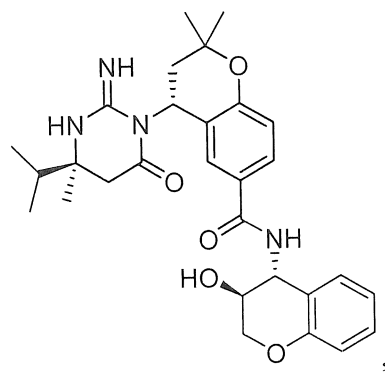
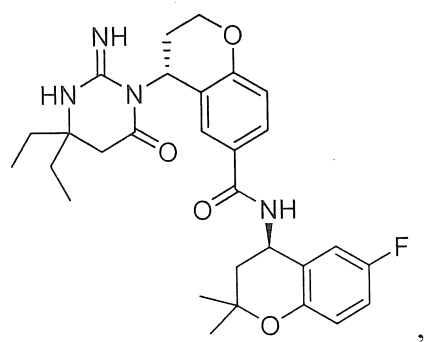
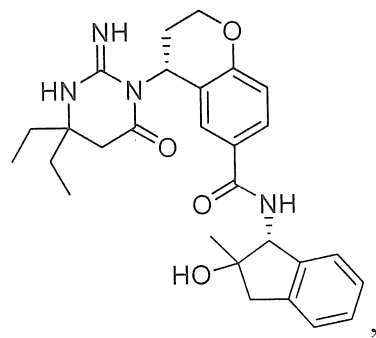
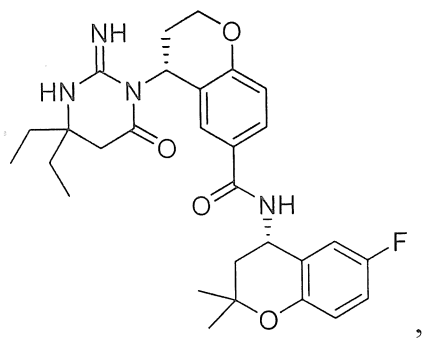
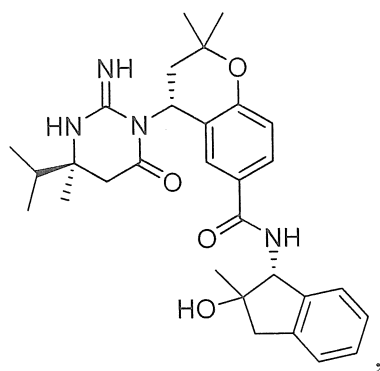
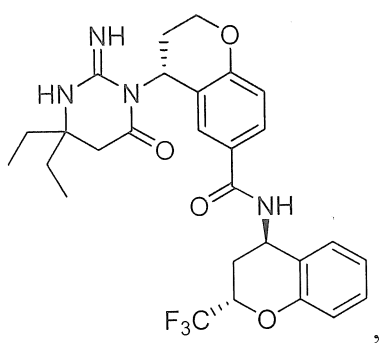


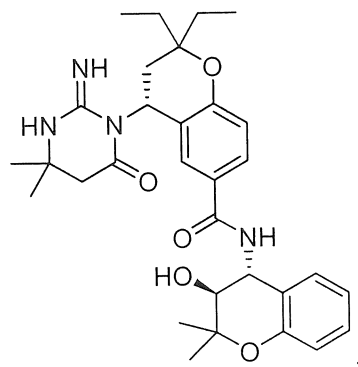
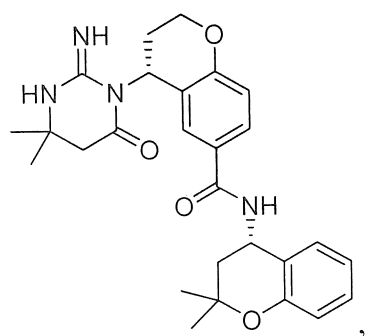
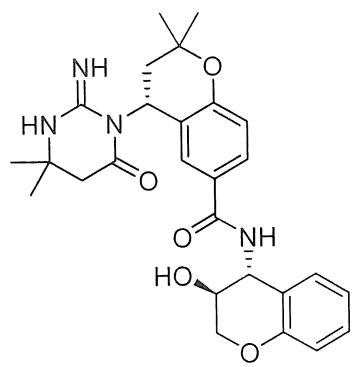
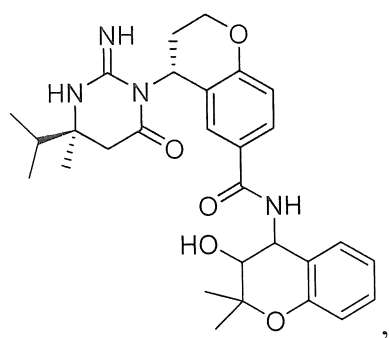
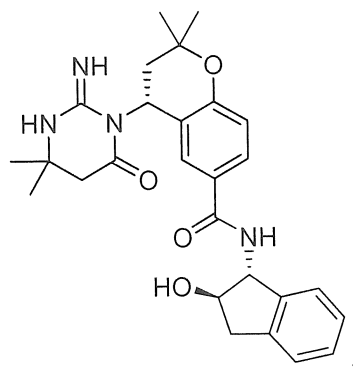
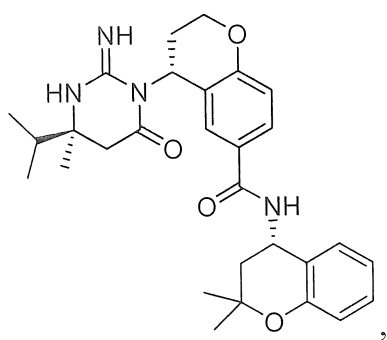
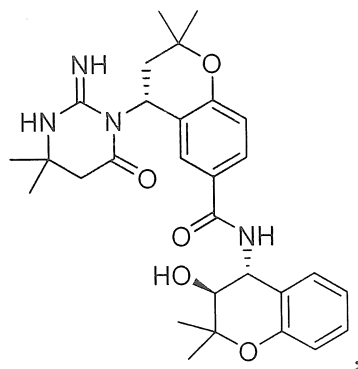
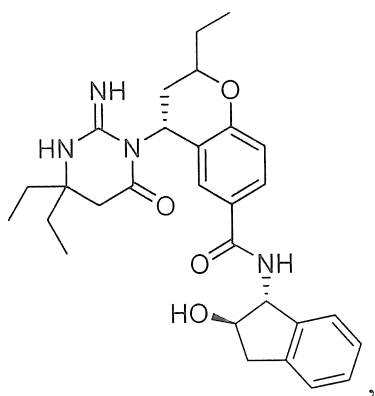
Theo mỗi trong số các phương án của sáng chế, trong các hợp chất được sử dụng trong phương pháp trong bản mô tả này, mỗi biến (bao gồm các biến trong mỗi công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) và (IE), và các phương án của nó) sẽ hiểu rằng mỗi biến là được chọn độc lập với nhau trừ khi có quy định khác.

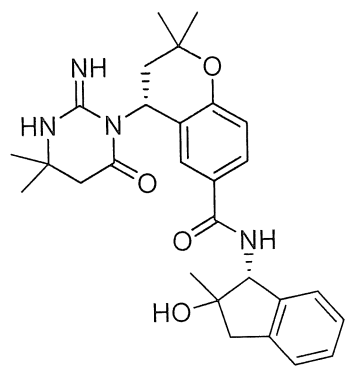
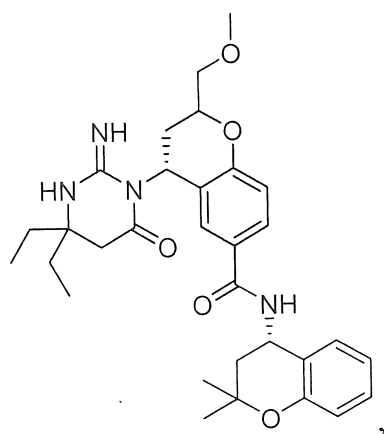
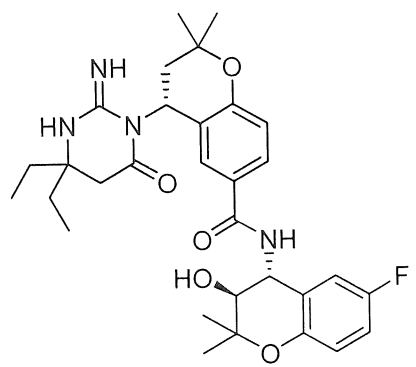
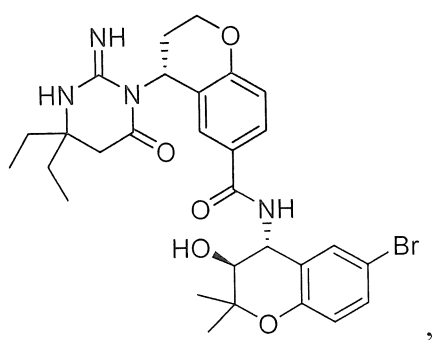
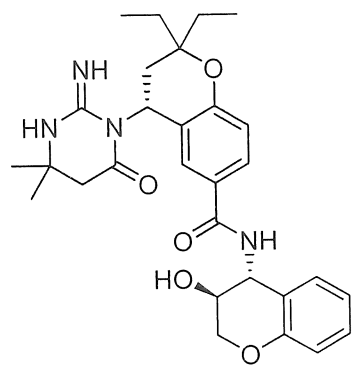
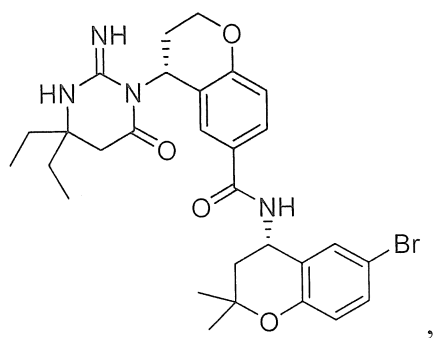
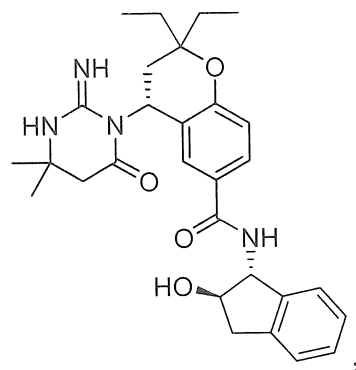
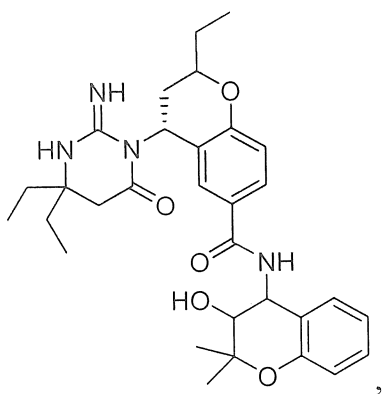
Theo mỗi trong số các phương án của sáng chế, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm các biến trong mỗi công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) và (IE) và các phương án của nó, có thể tồn tại ở các dạng khác nhau của các hợp chất như, ví dụ, bất kỳ solvat, hydrat, chất đồng phân lập thể, và tautome của các hợp chất đã nêu và của bất kỳ muối được dụng của chúng.

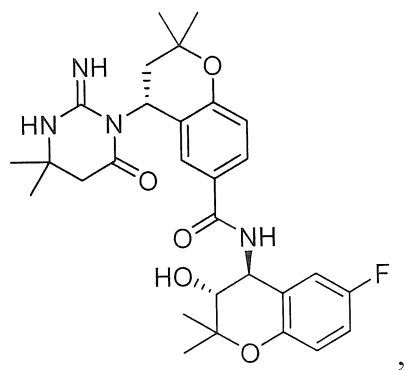
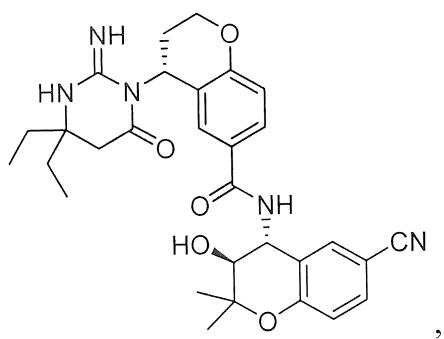
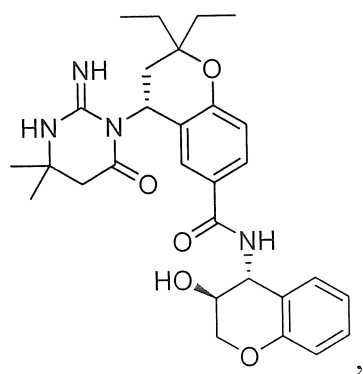
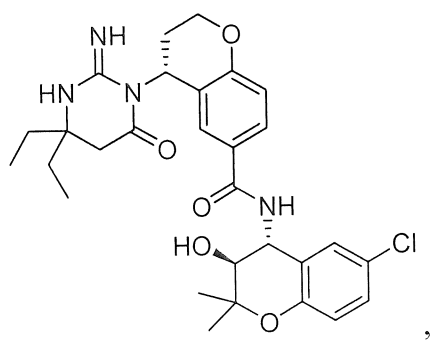
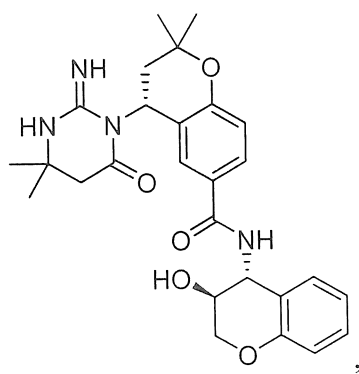
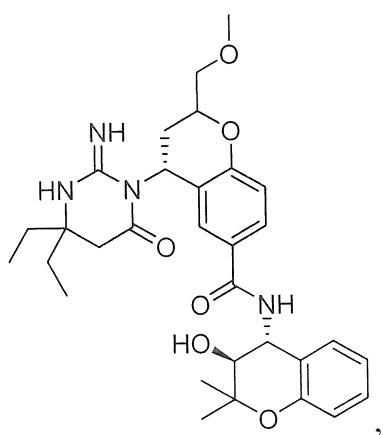
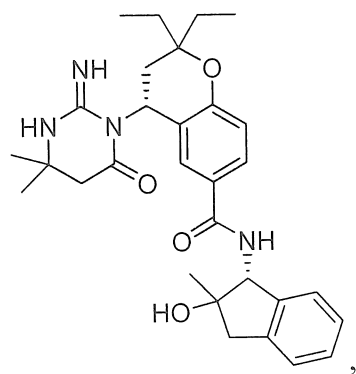
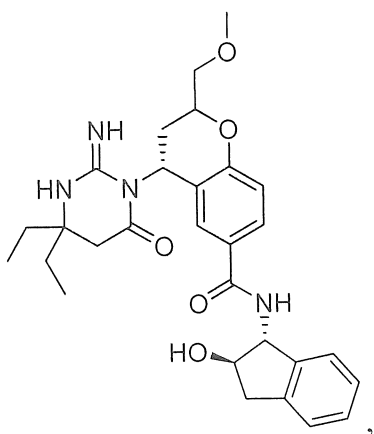
Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm:

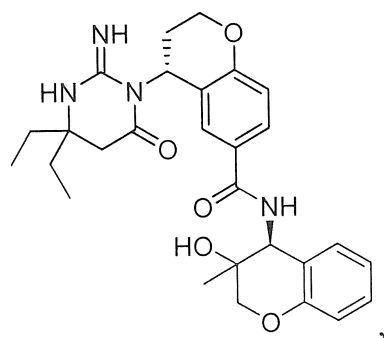
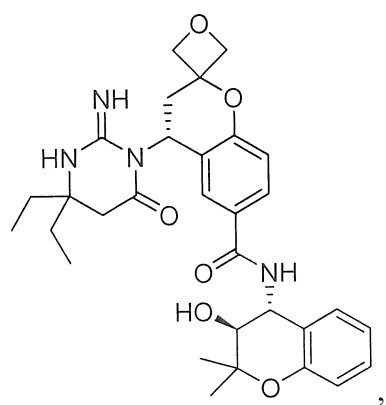
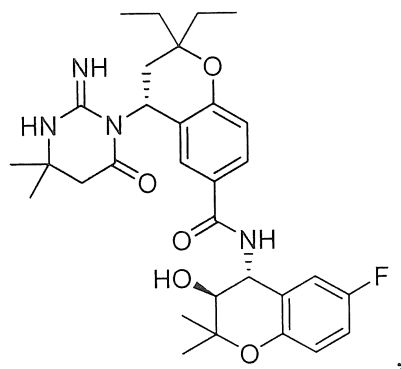
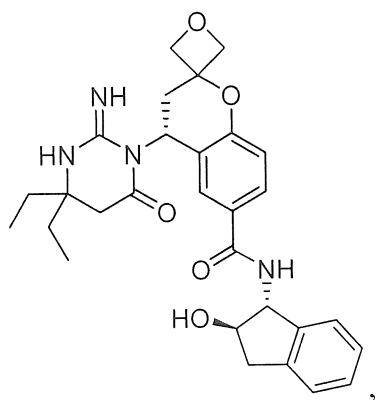
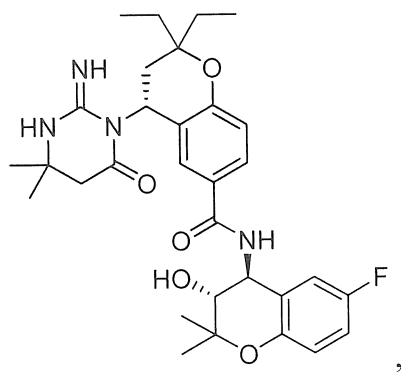
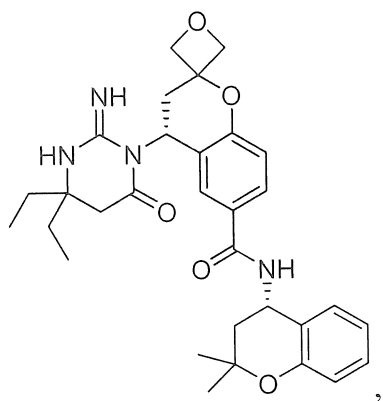
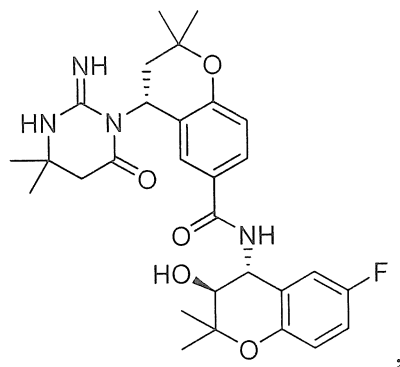
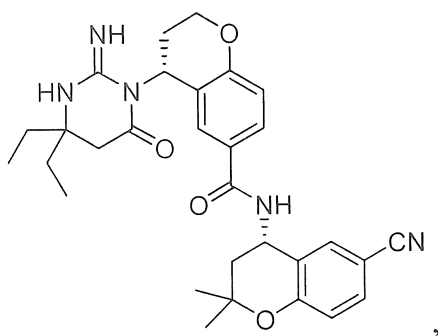


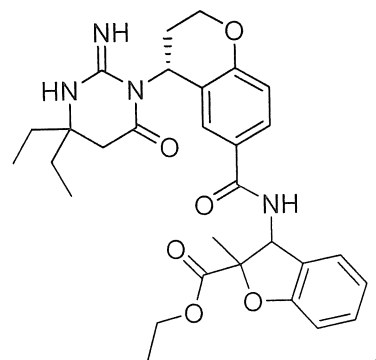
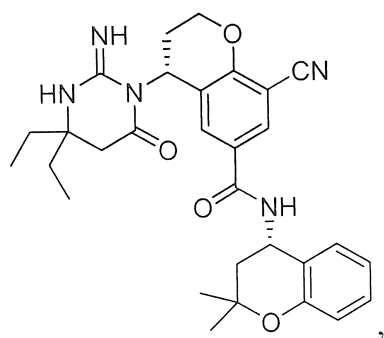
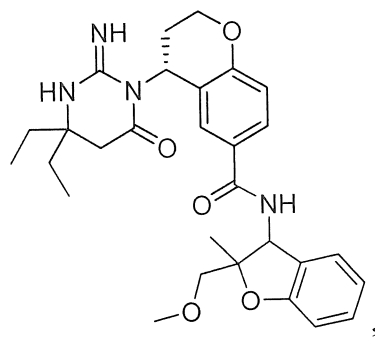
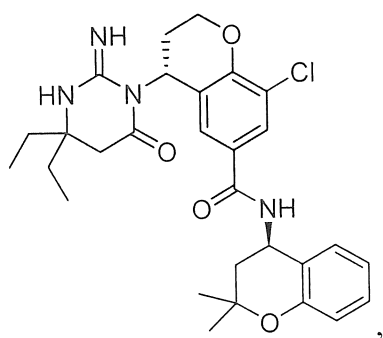
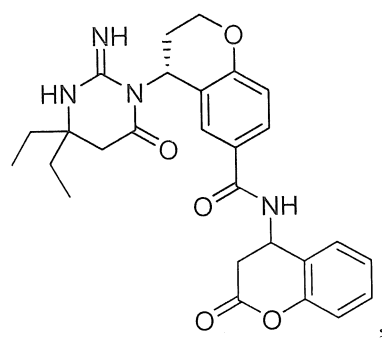
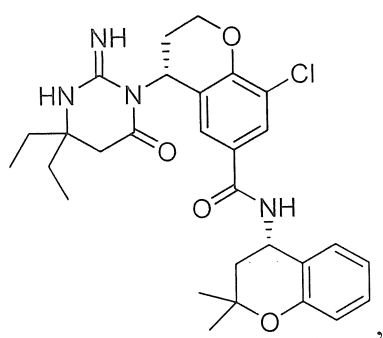
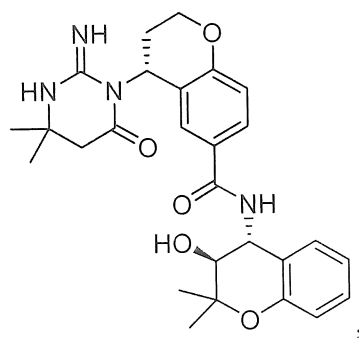
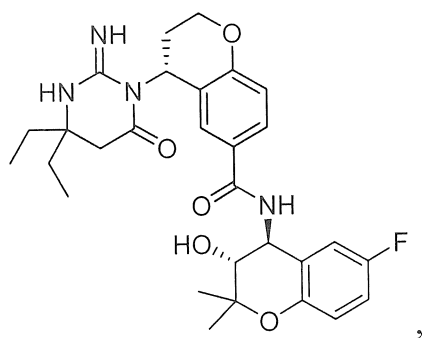
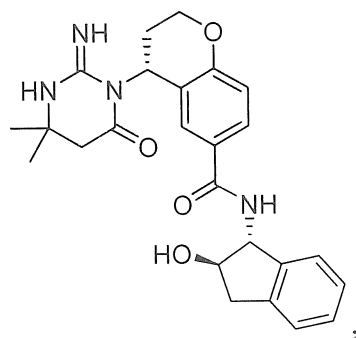
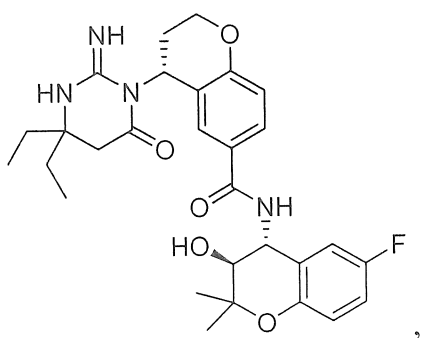


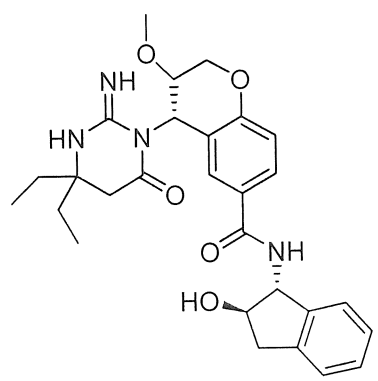
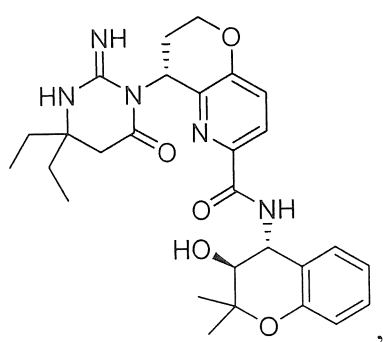
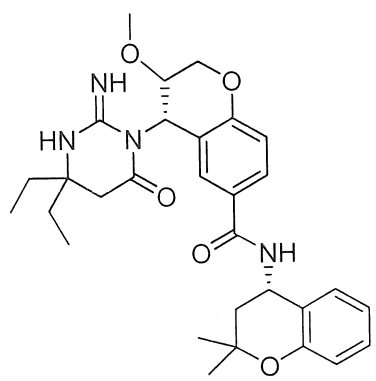
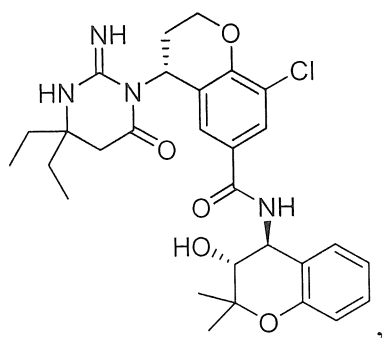
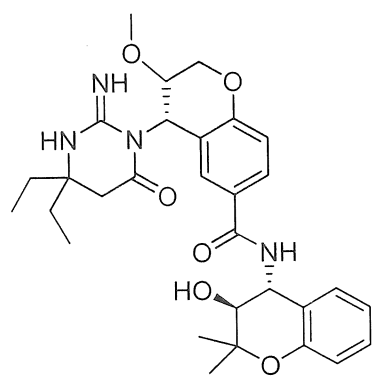
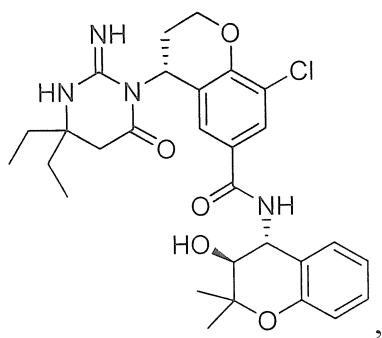
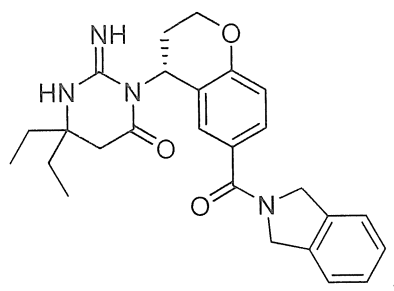
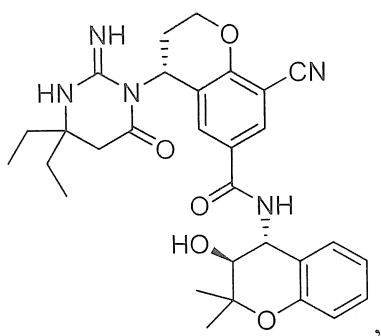


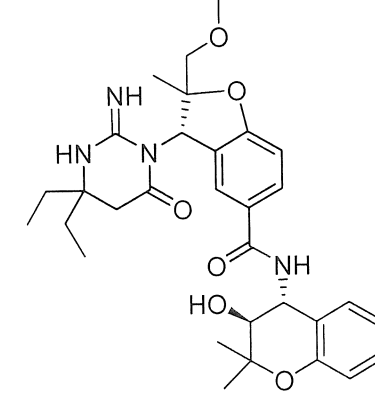
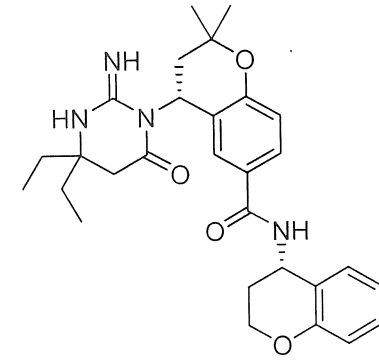
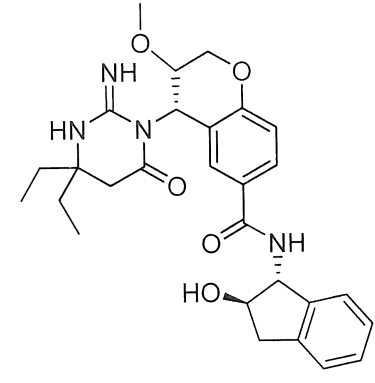
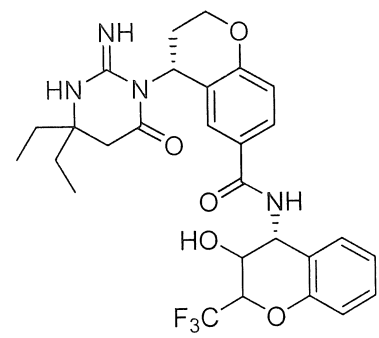
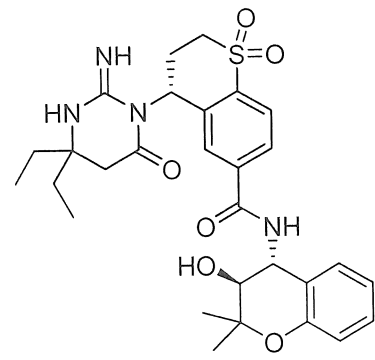
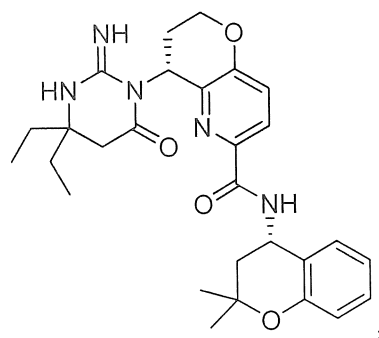
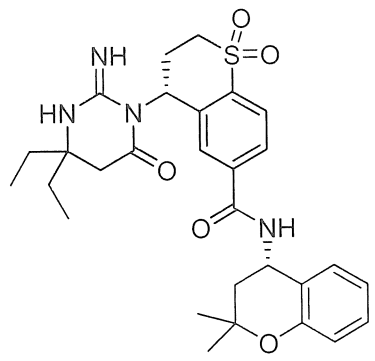
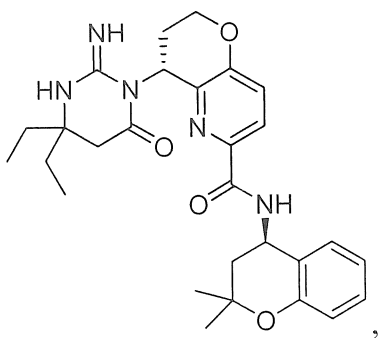


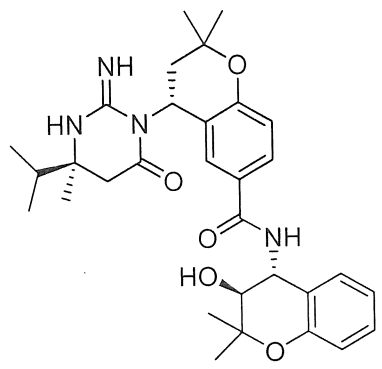
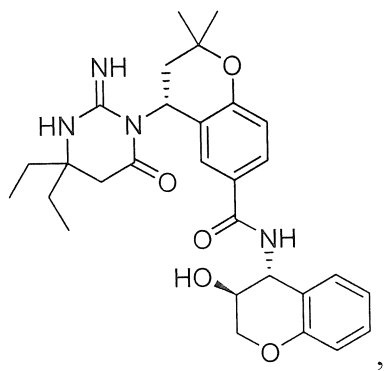
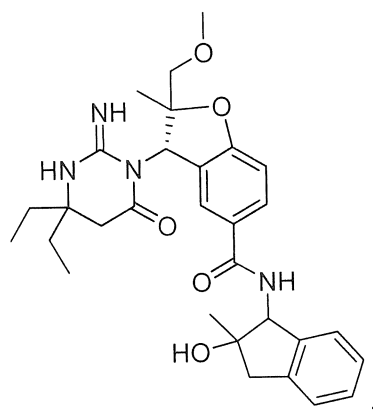
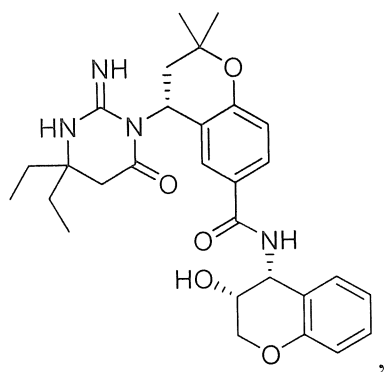
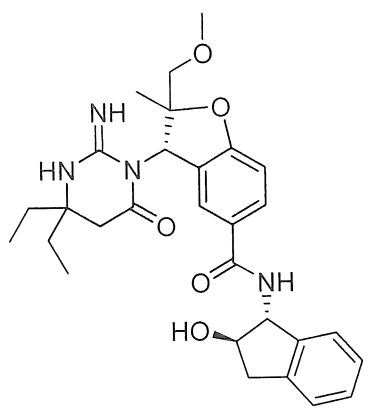
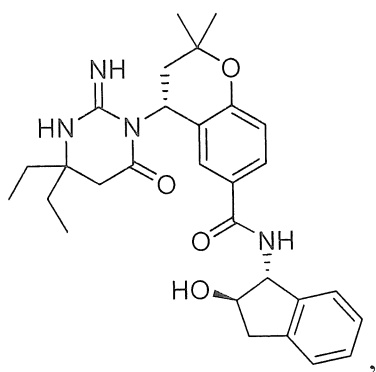
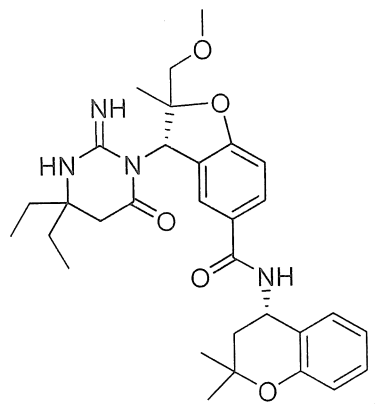
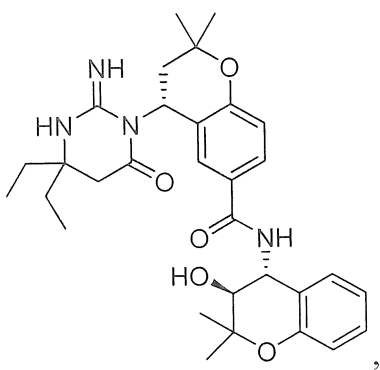


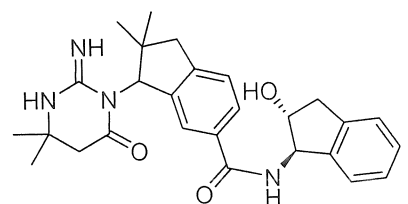
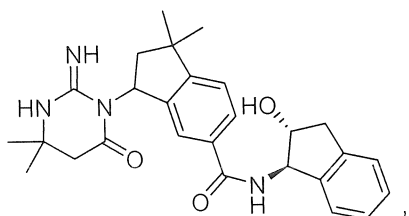
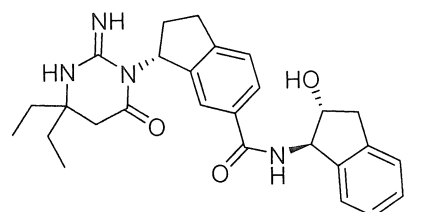
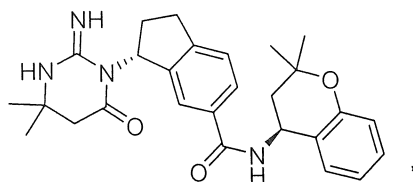
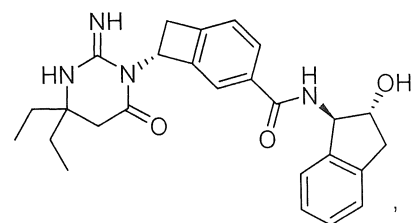
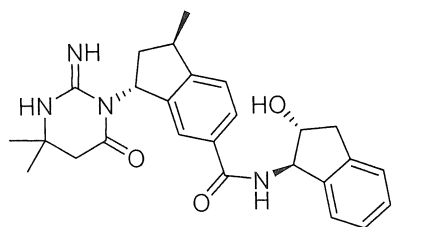
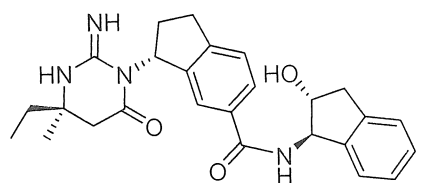
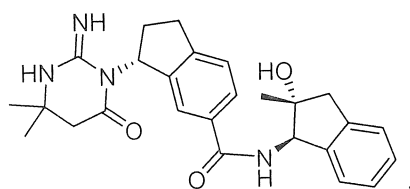
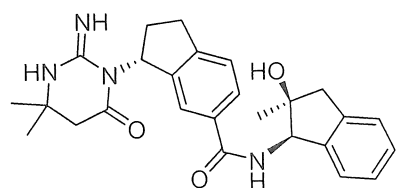
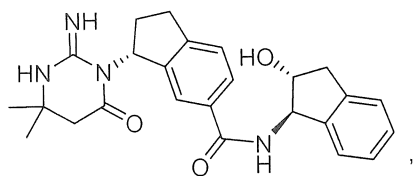
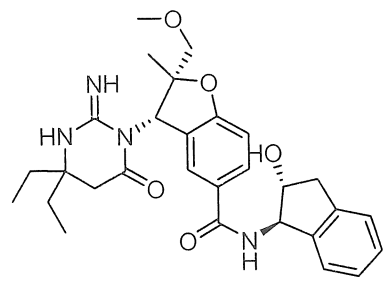
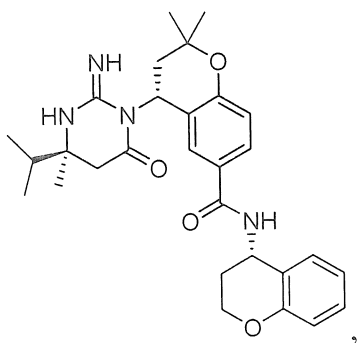


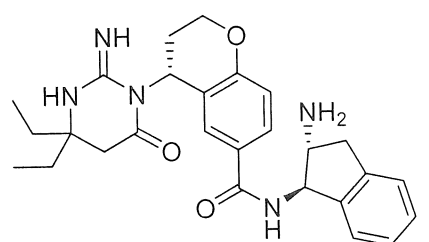
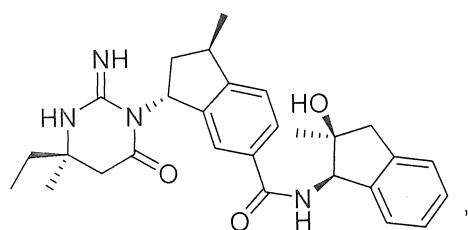
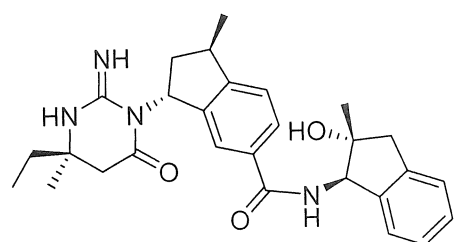
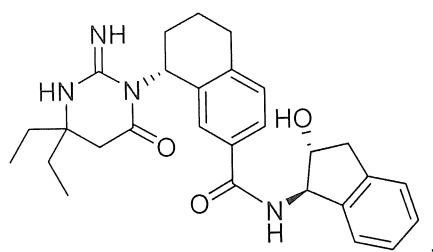
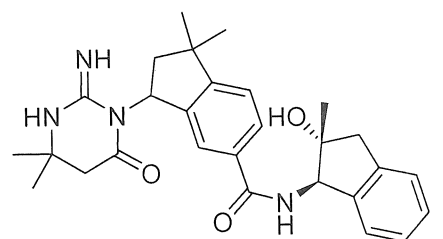
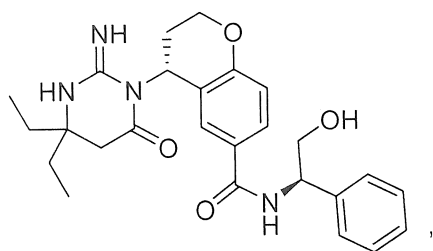
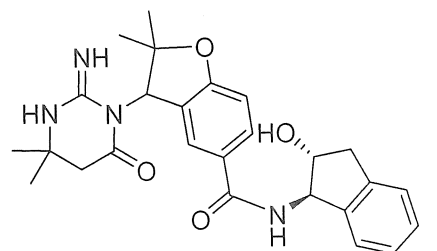
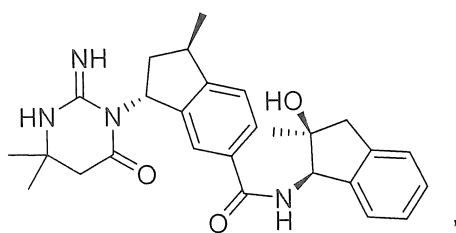
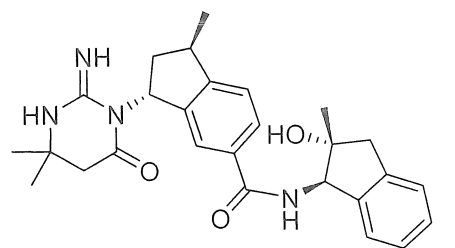
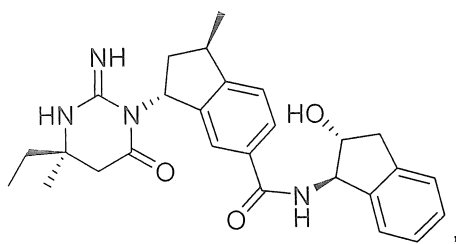


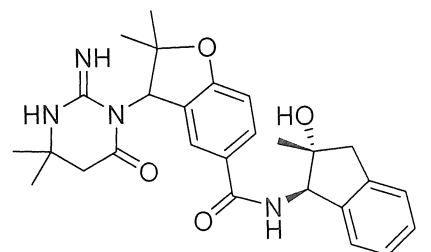
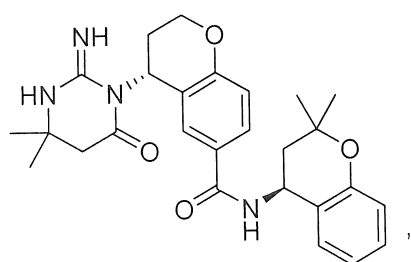
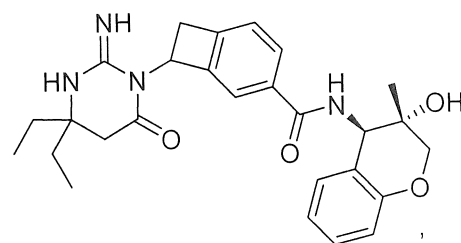
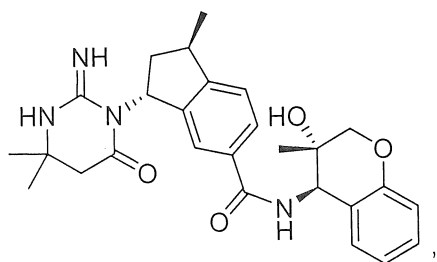
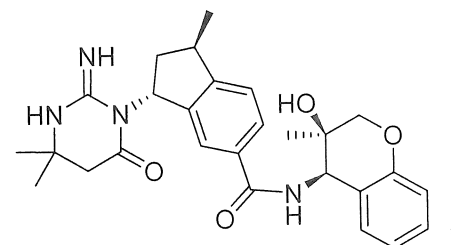
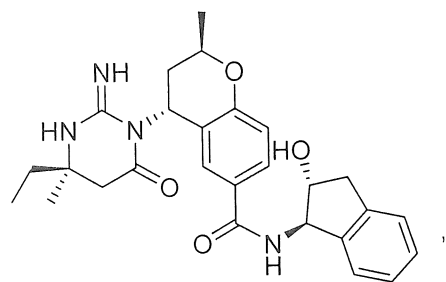
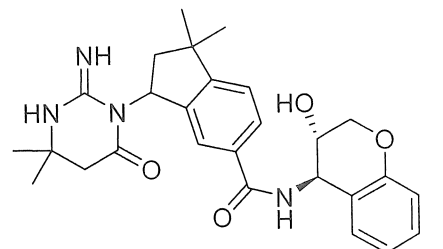
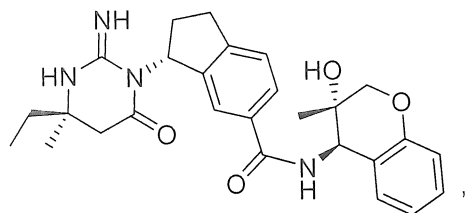
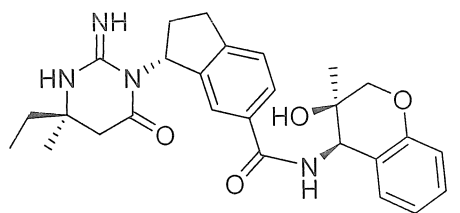
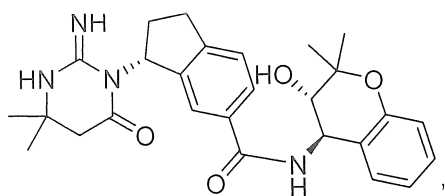


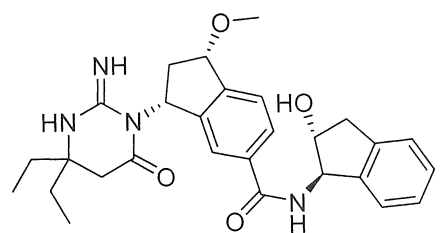
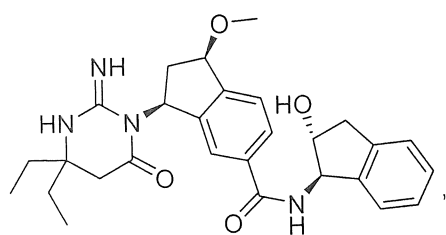
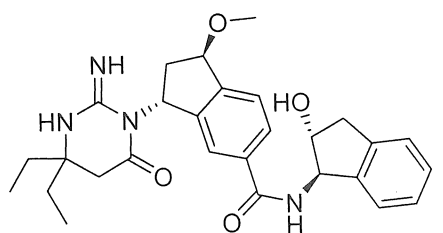
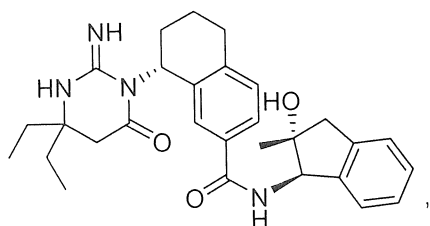
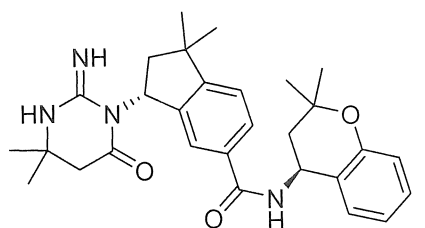
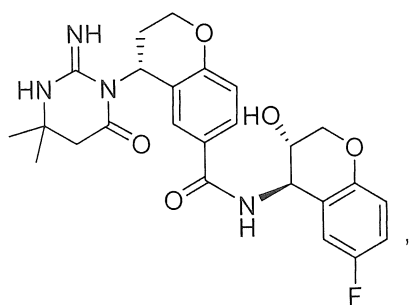
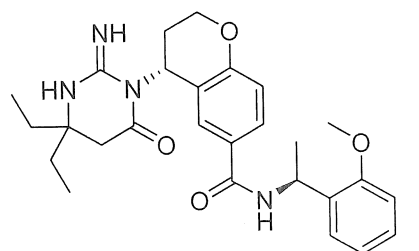
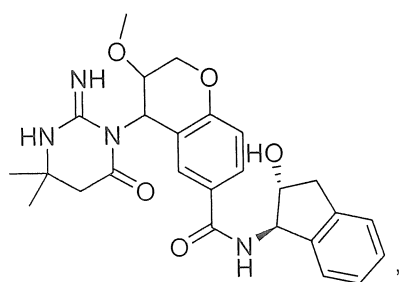
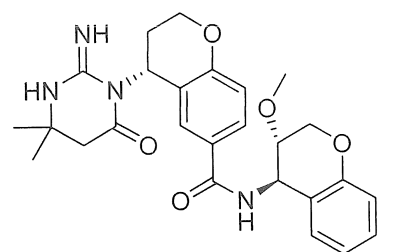
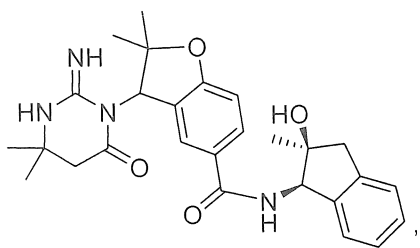


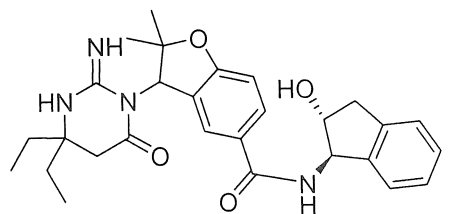
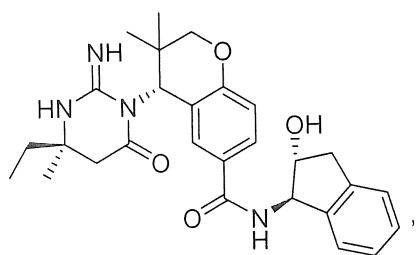
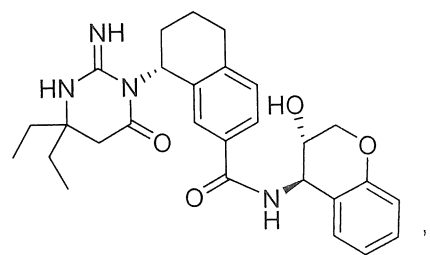
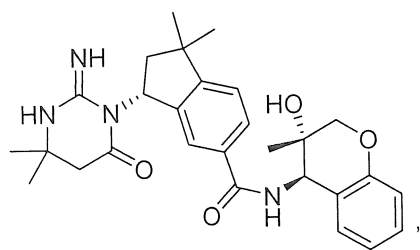
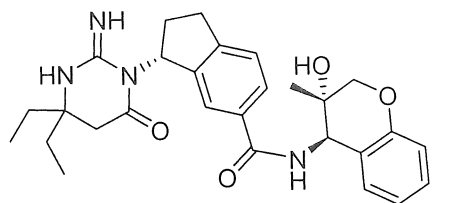
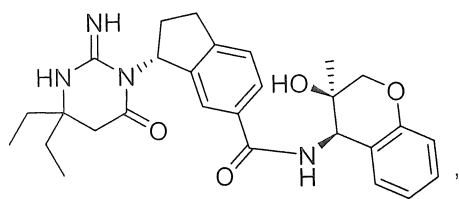
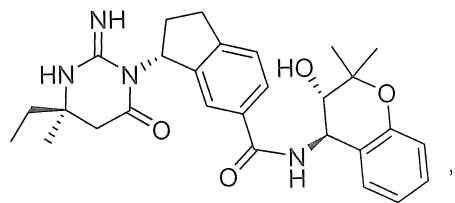
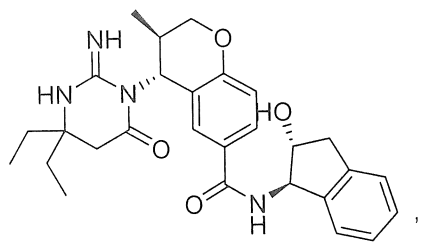
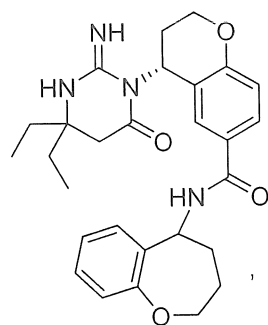
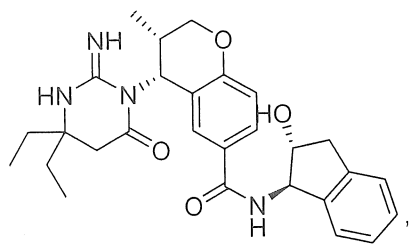


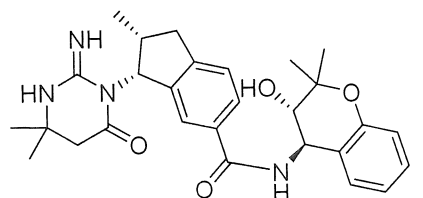
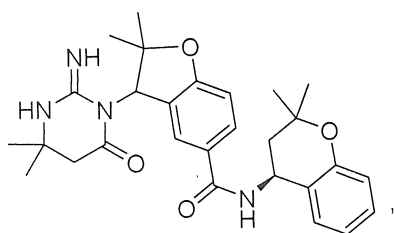
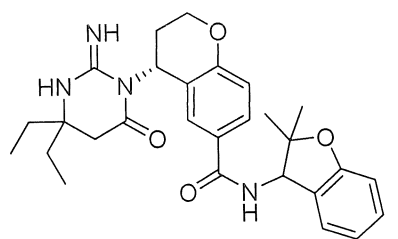
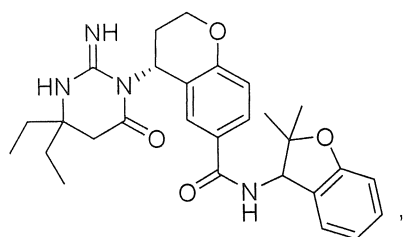
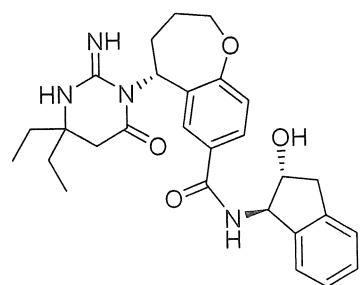
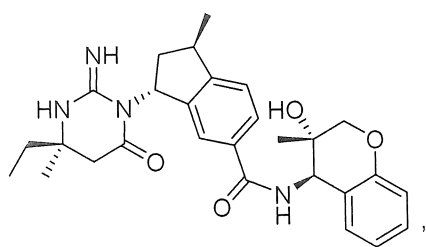
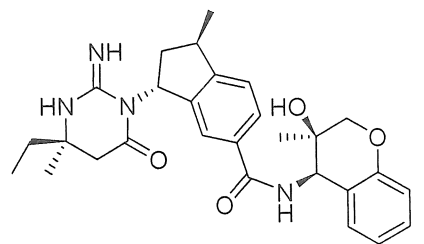
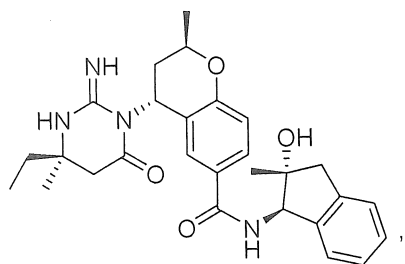
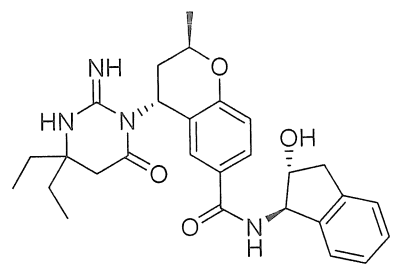
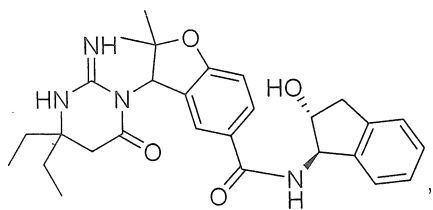


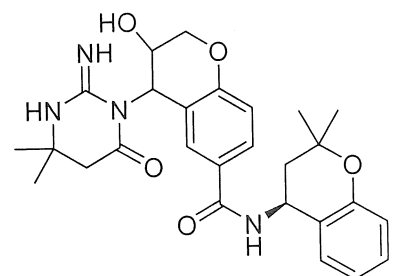
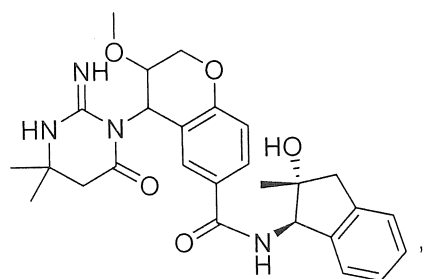
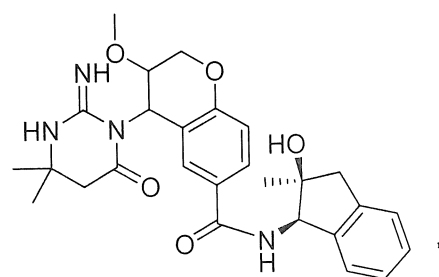
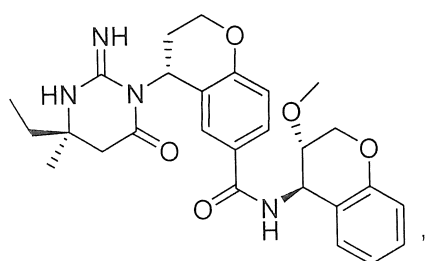
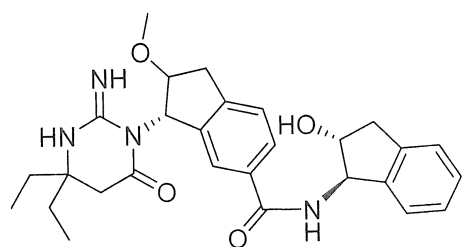
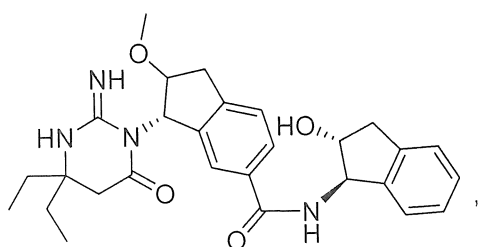
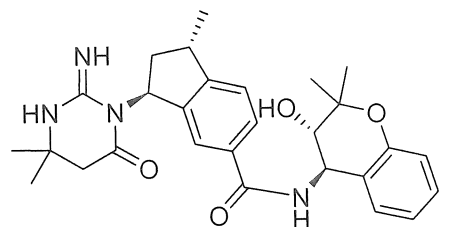
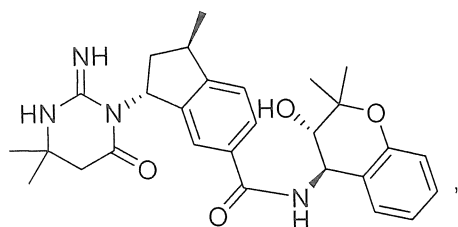
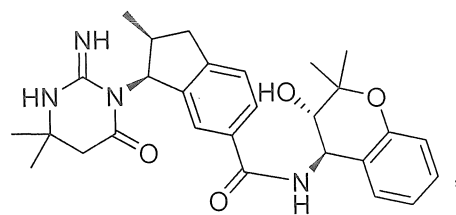
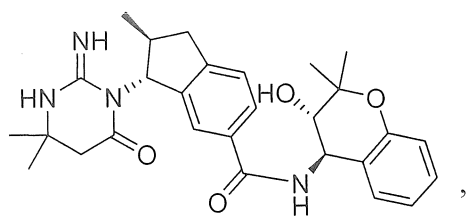


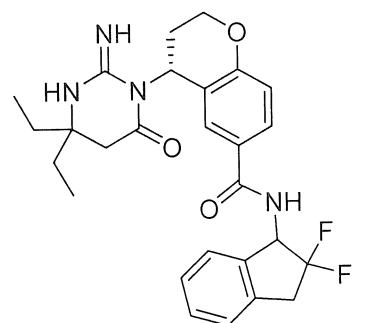
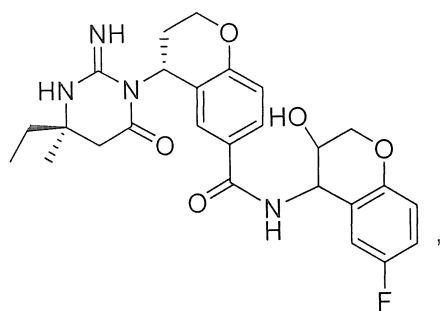
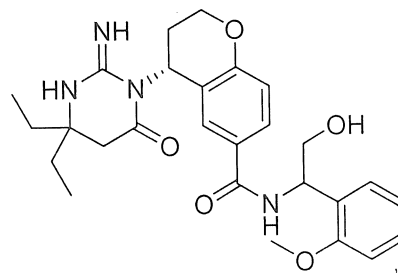
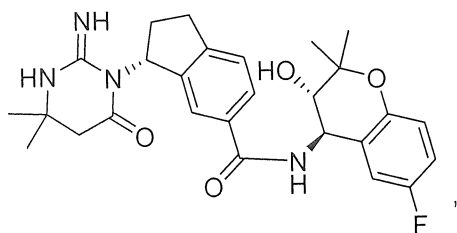
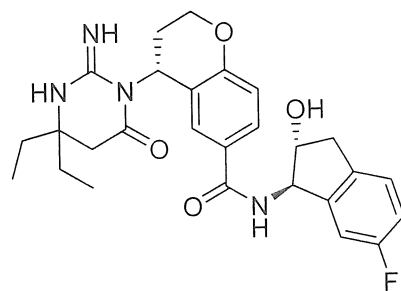
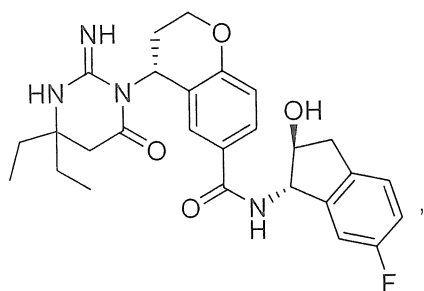
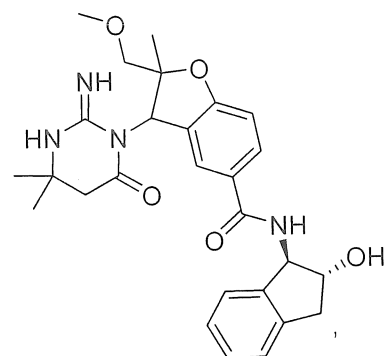
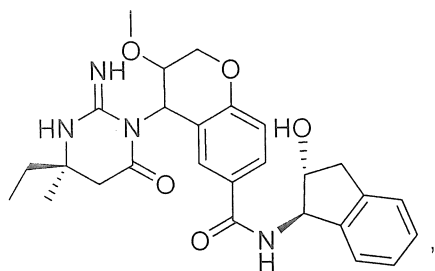


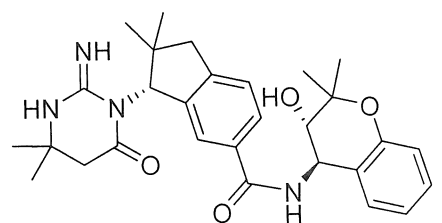
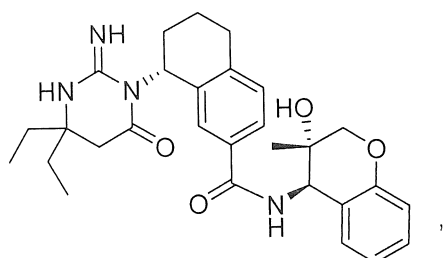
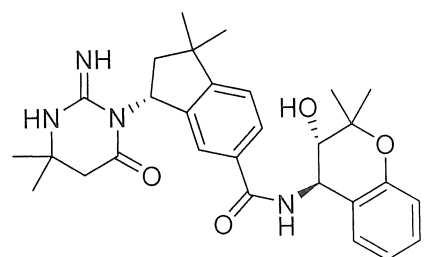
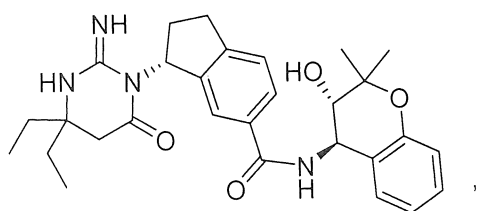
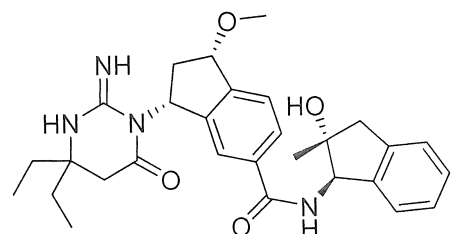
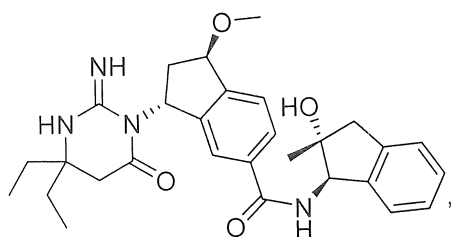
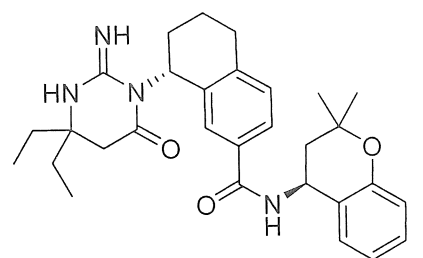
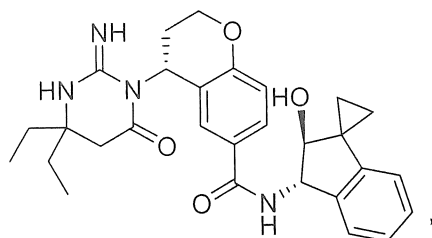
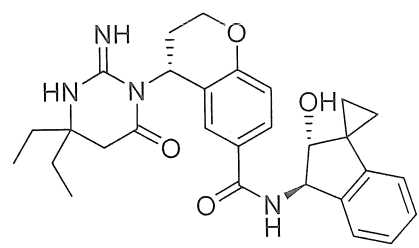
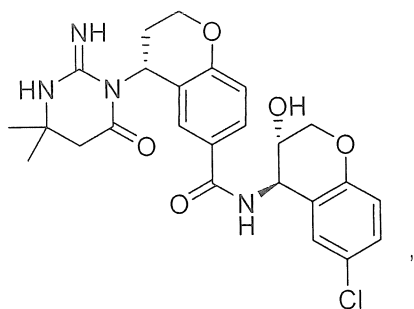


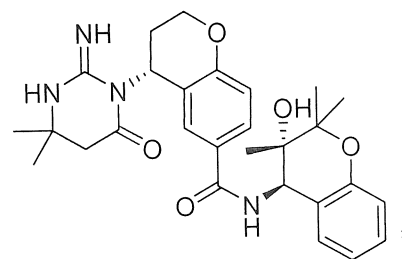
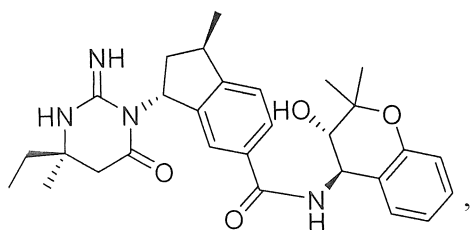
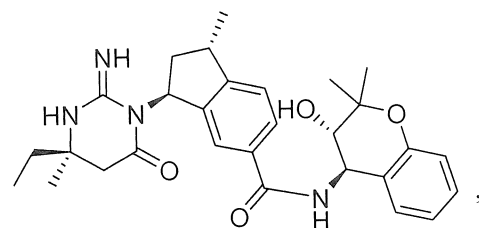
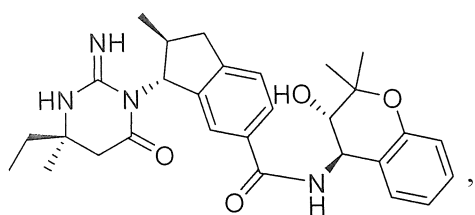
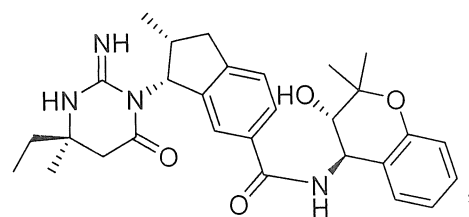
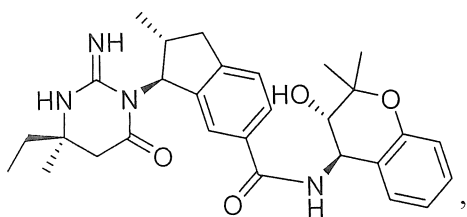
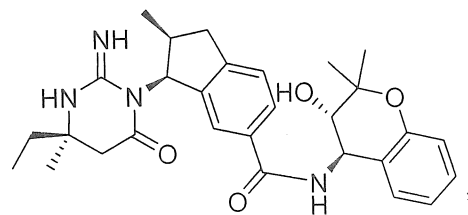
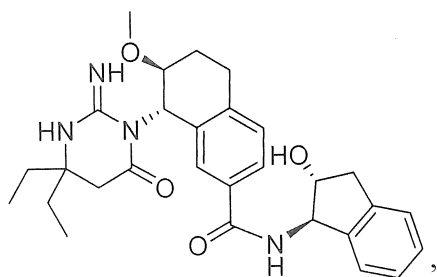
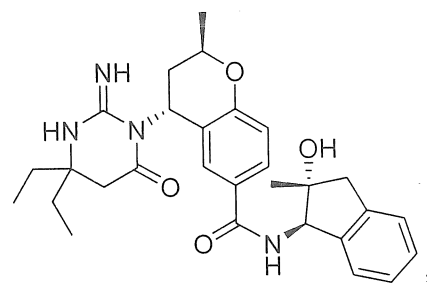
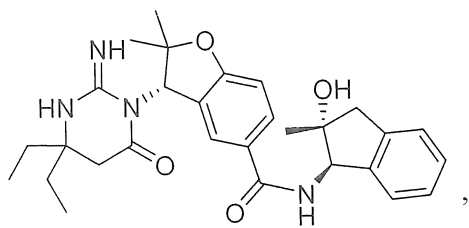


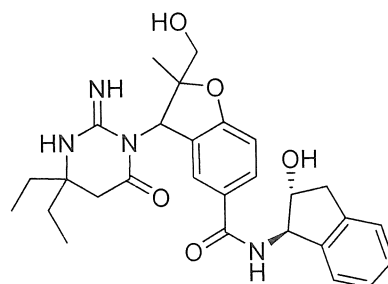
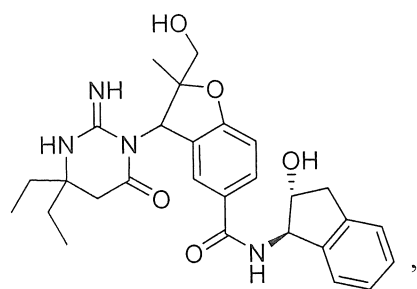
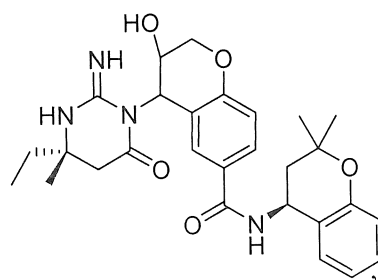
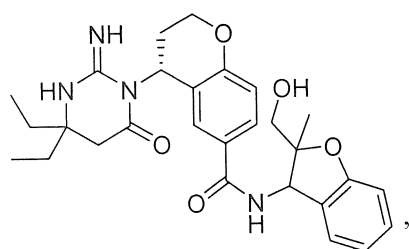
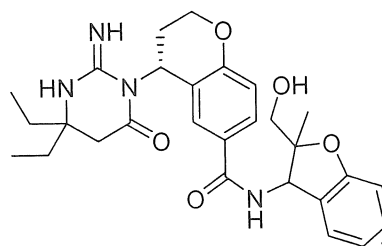
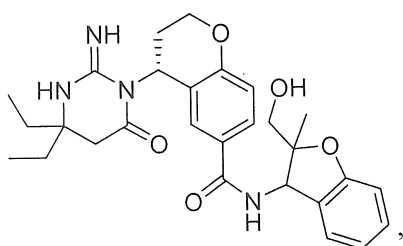
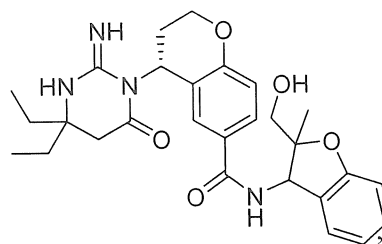
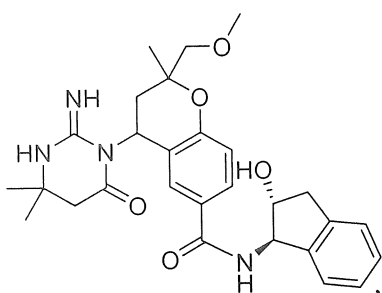
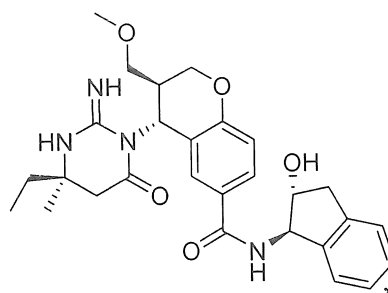
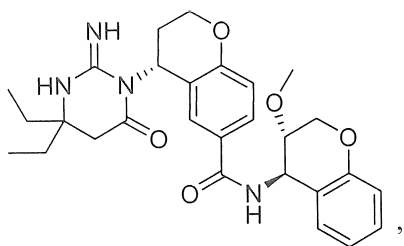


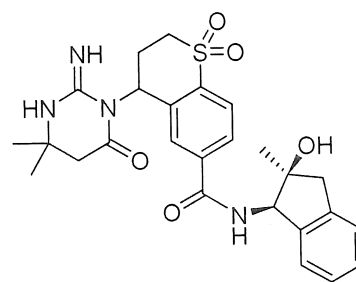
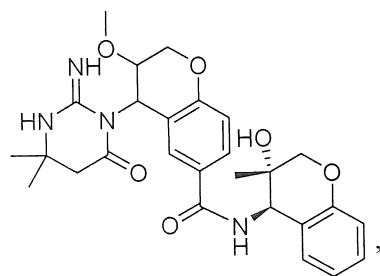
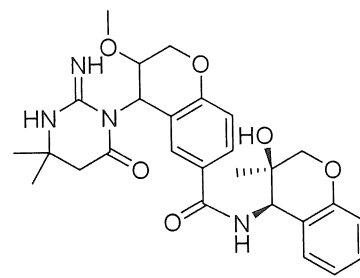
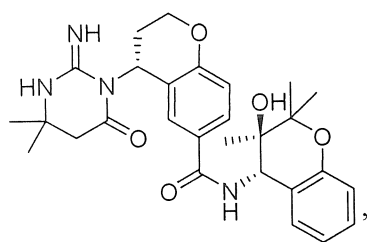
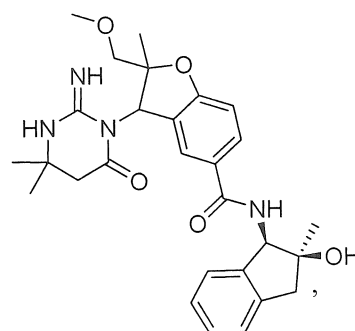
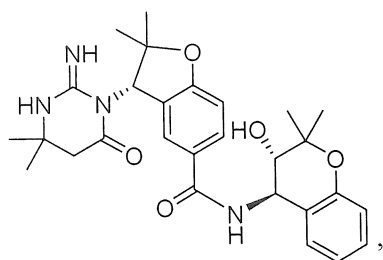
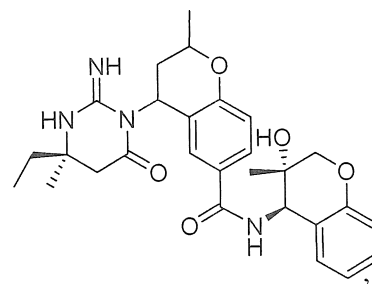
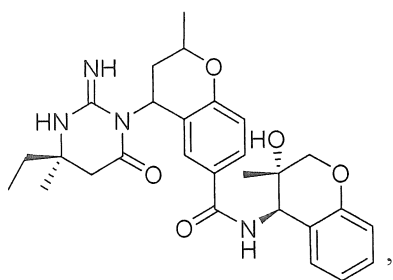
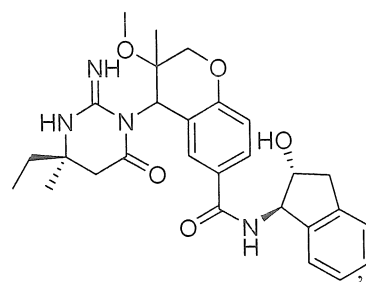
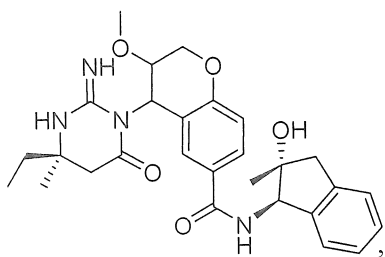


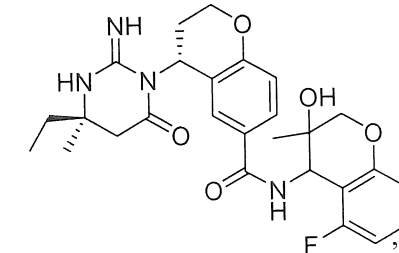
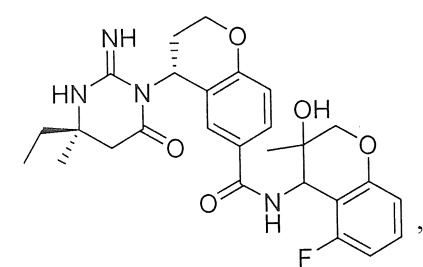
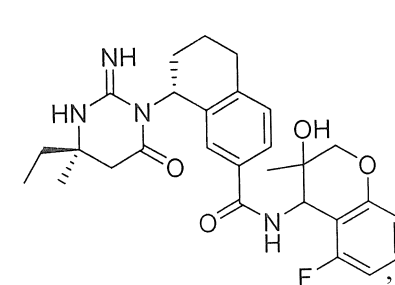
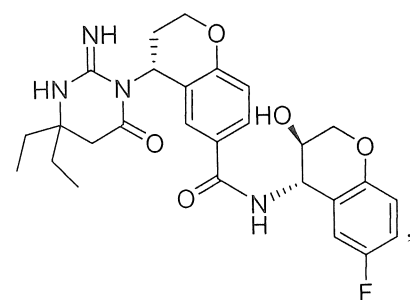
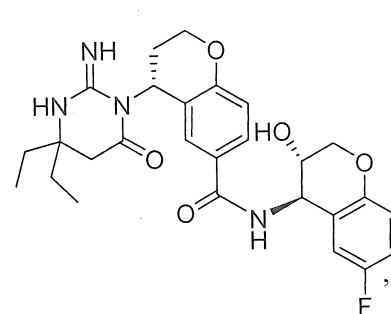
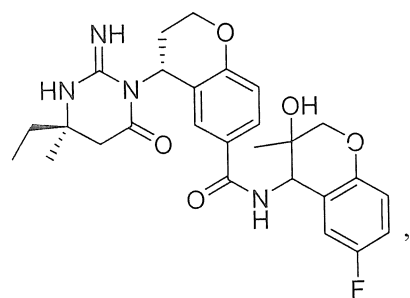
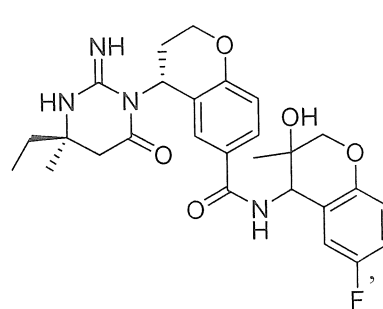
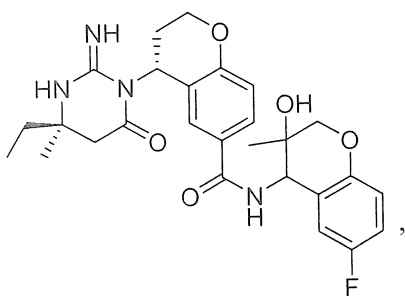
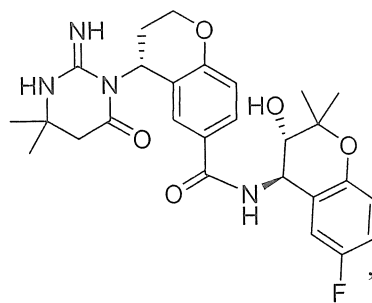
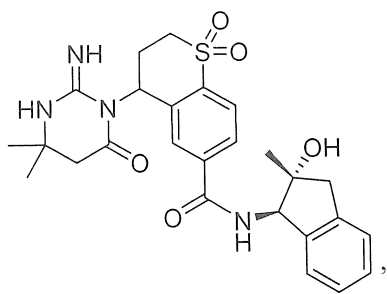


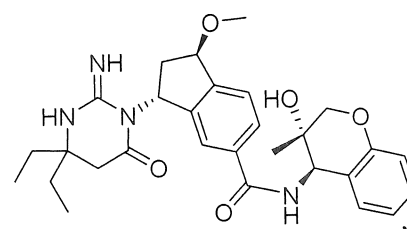
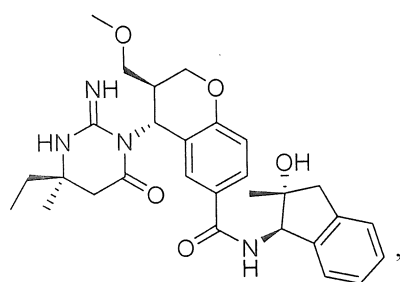
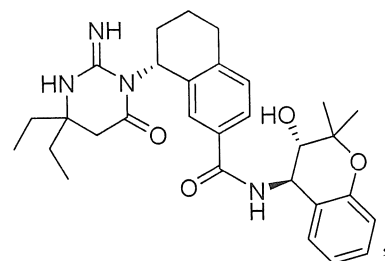
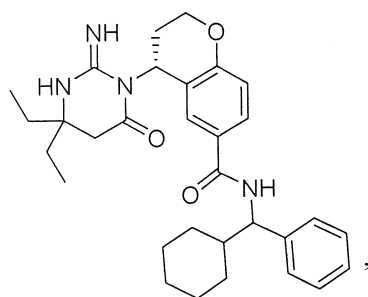
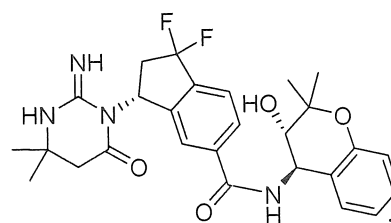
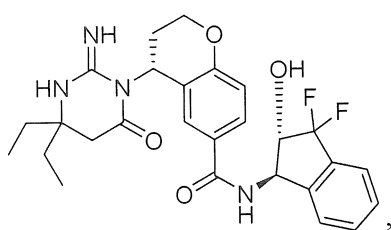
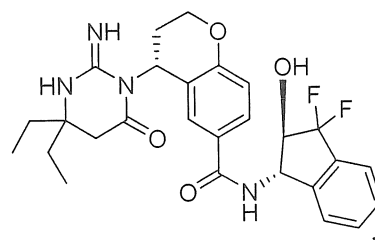
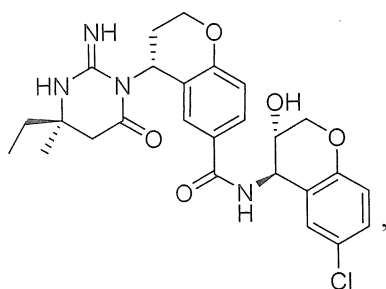
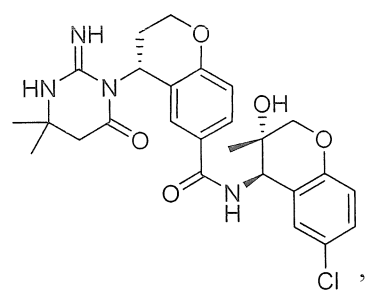
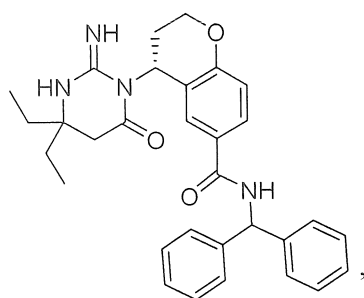


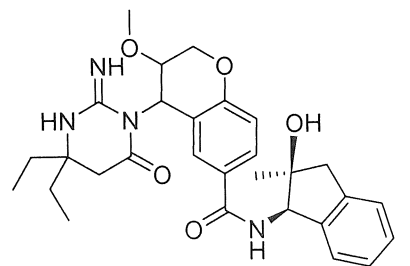
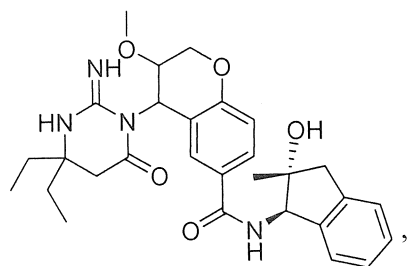
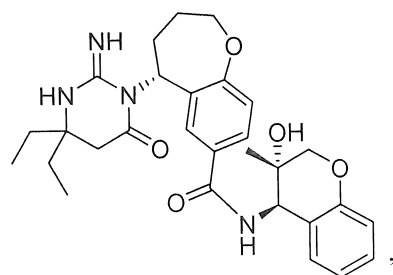
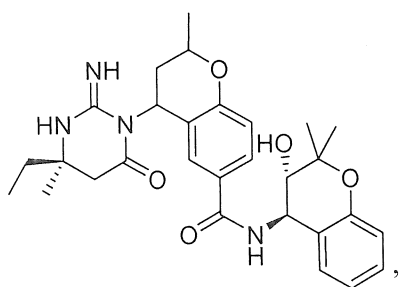
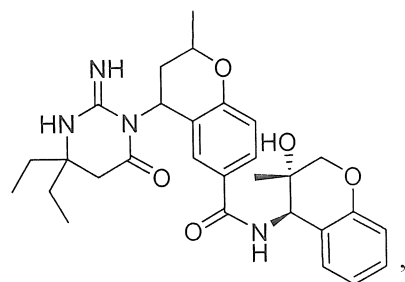
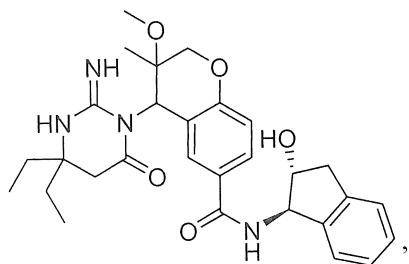
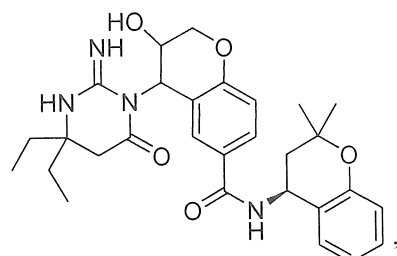
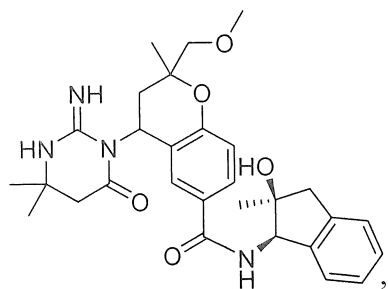
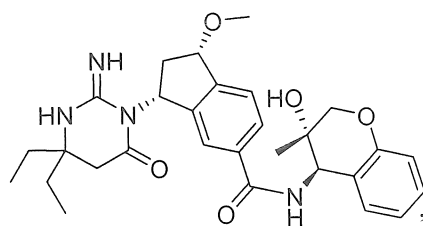
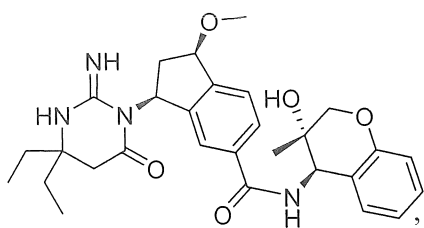


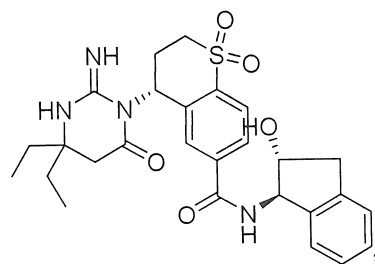
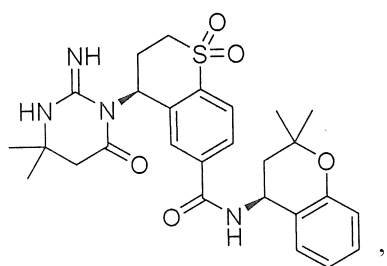
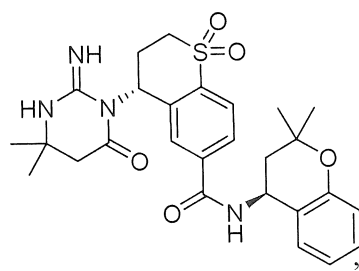
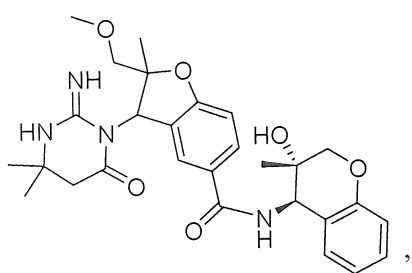
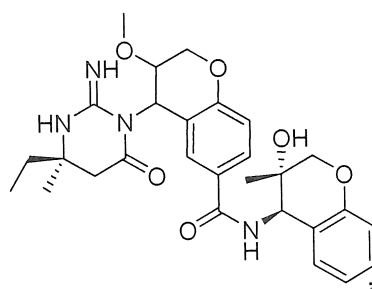
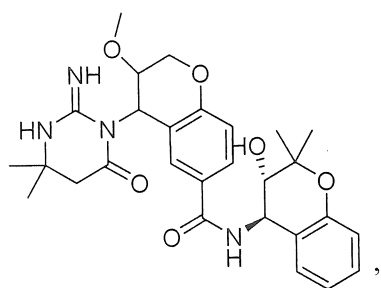
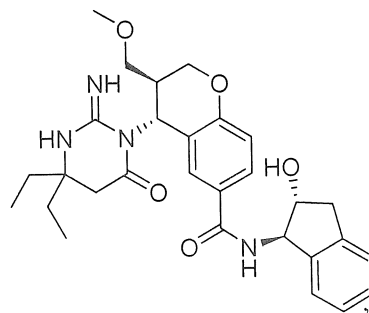
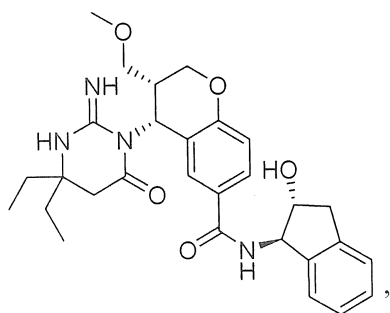
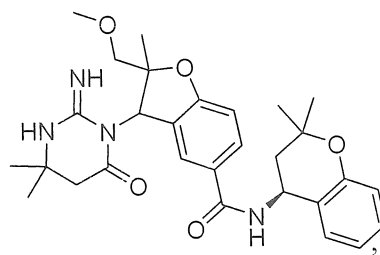
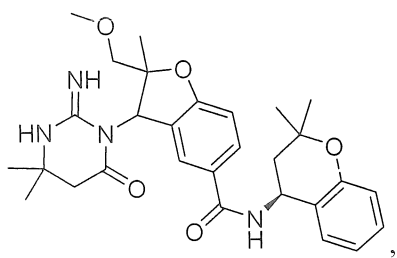


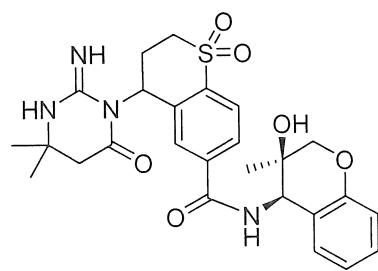
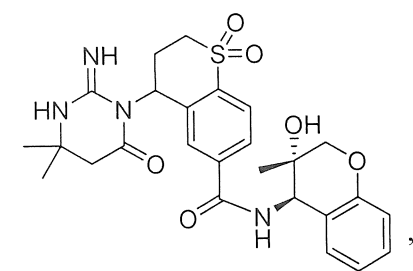
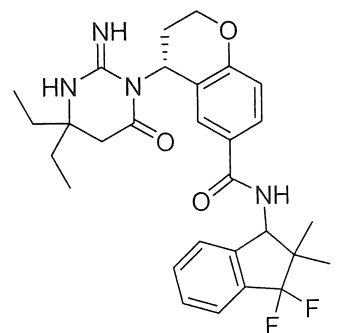
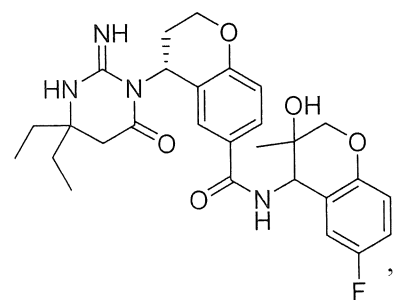
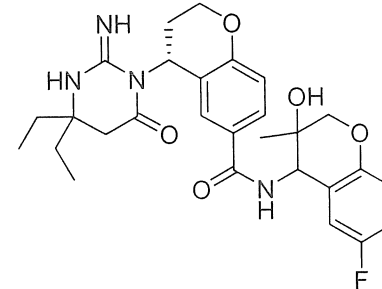
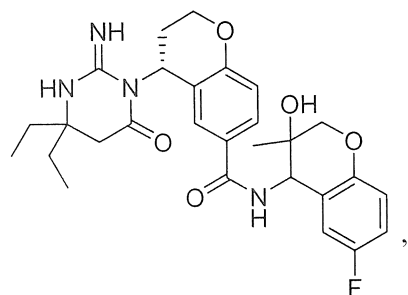
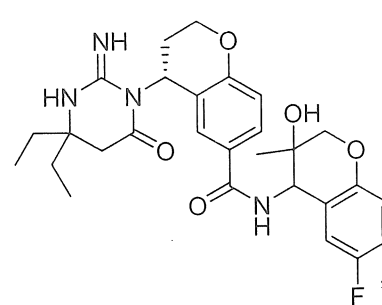
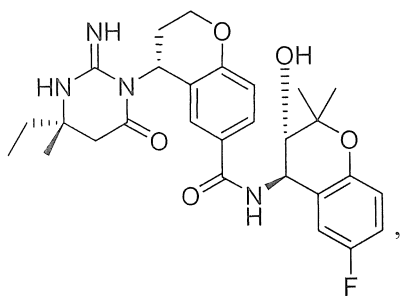
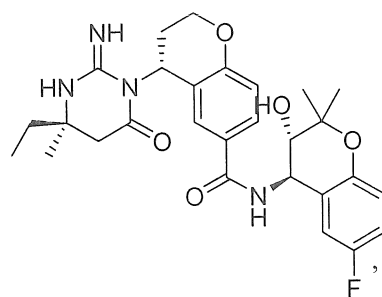
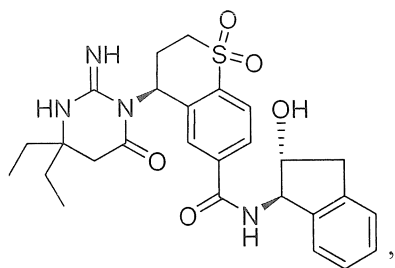


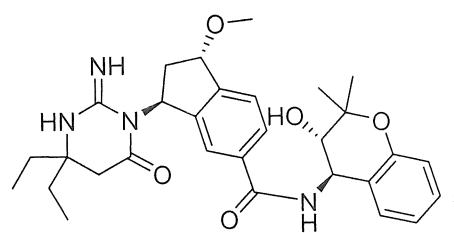
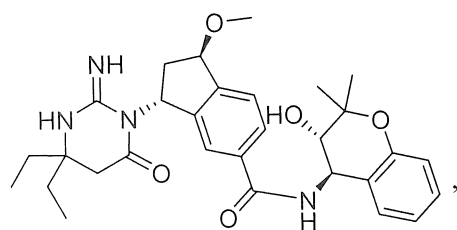
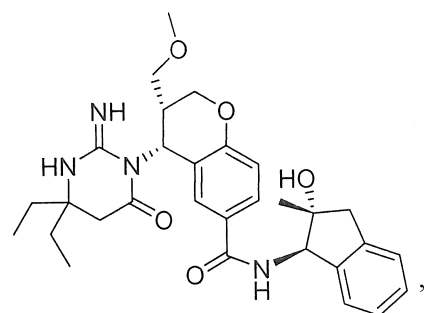
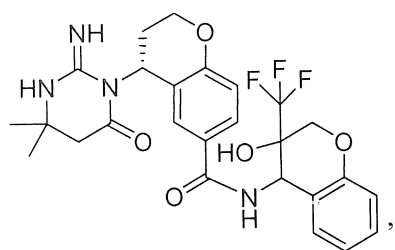
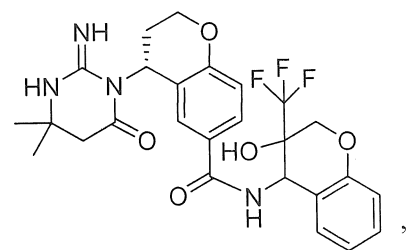
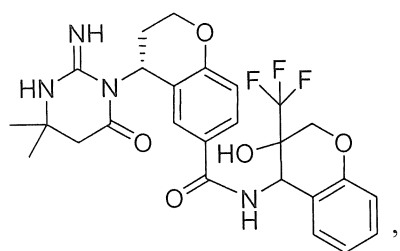
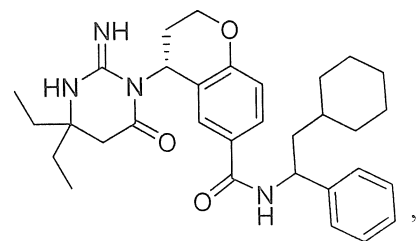
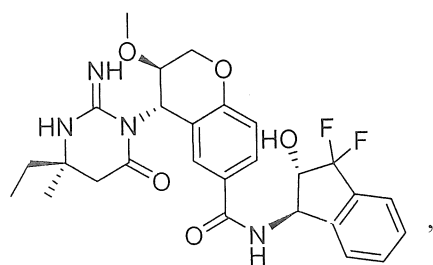
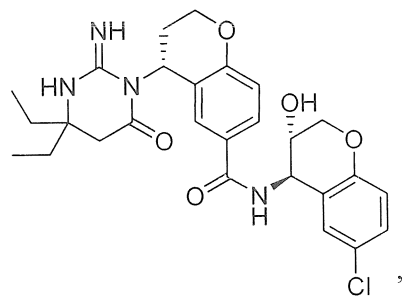
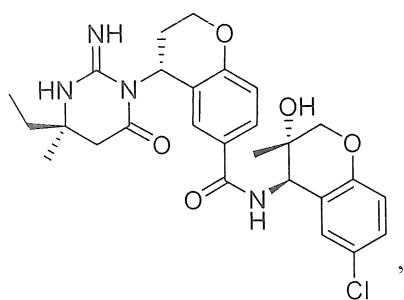


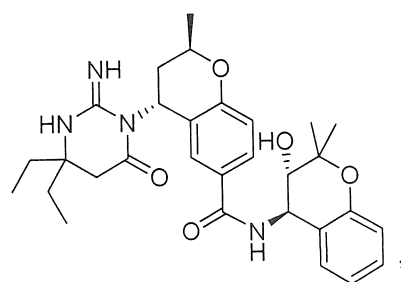
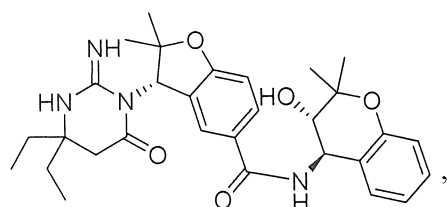
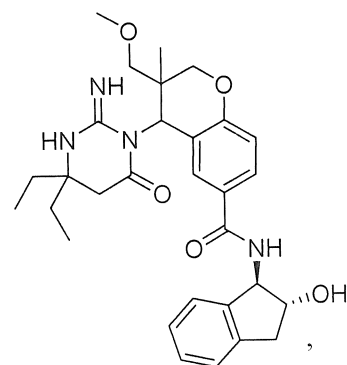
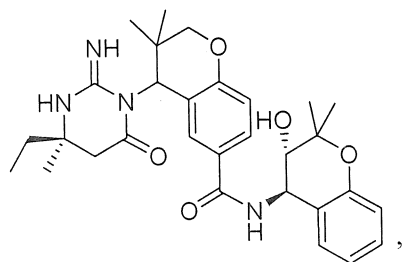
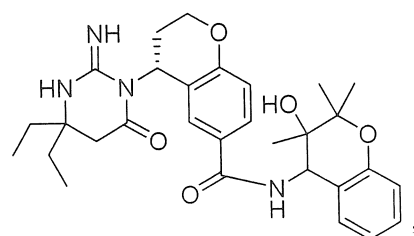
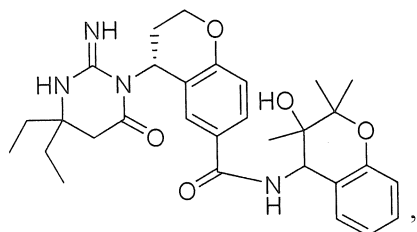
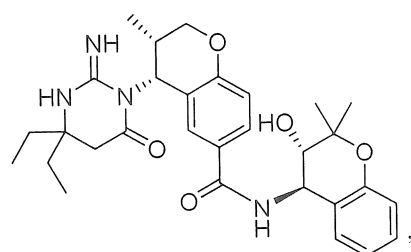
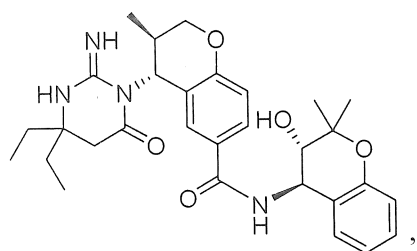
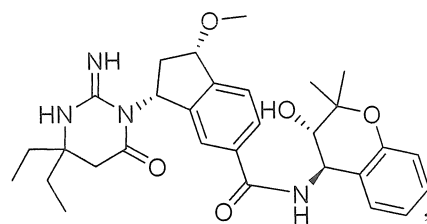
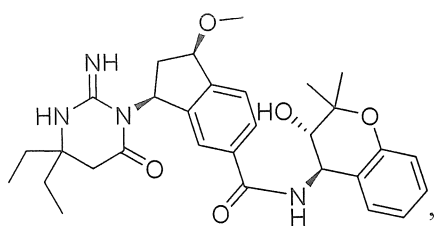


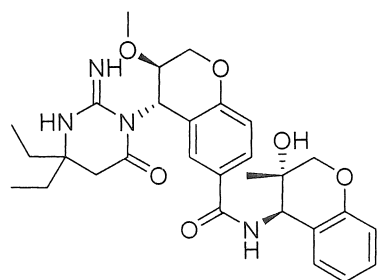
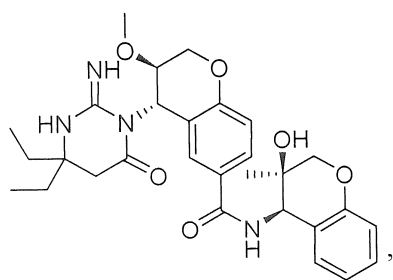
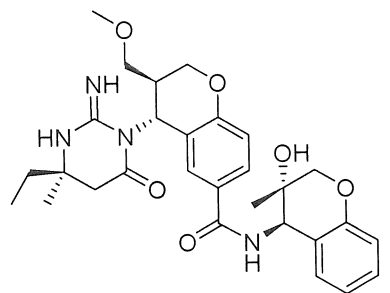
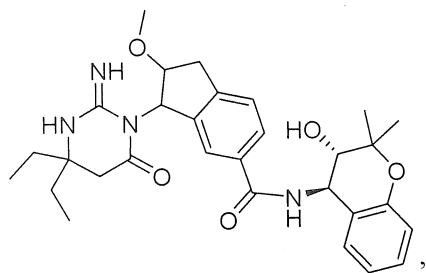
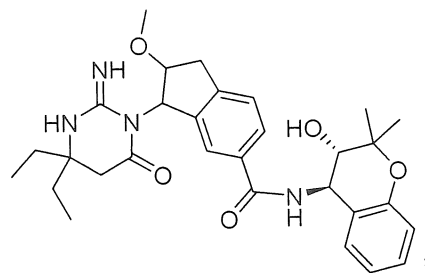
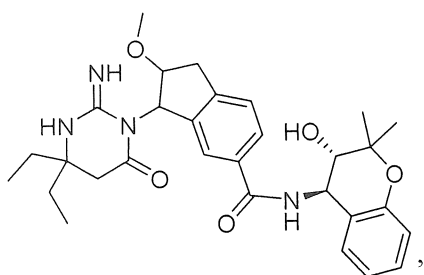
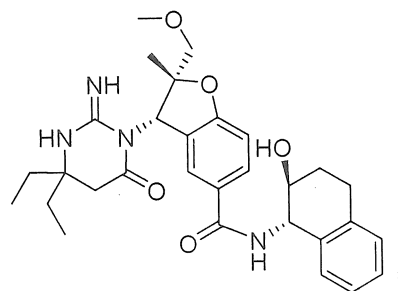
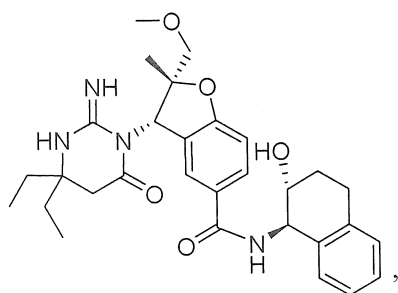
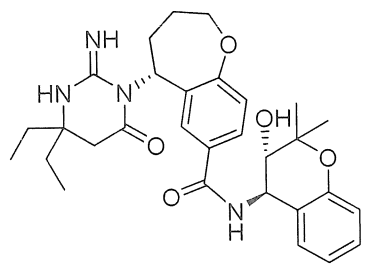
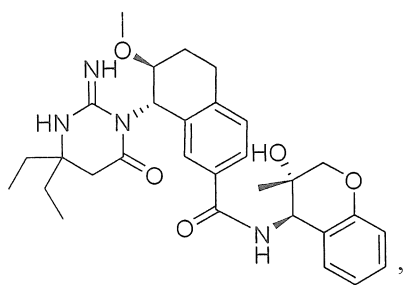


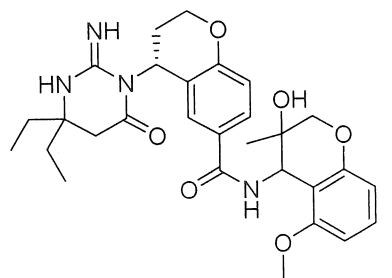
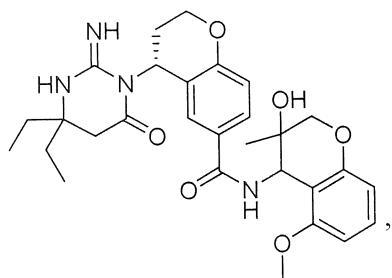
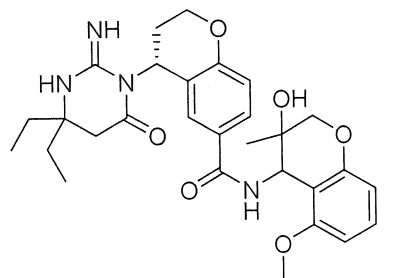
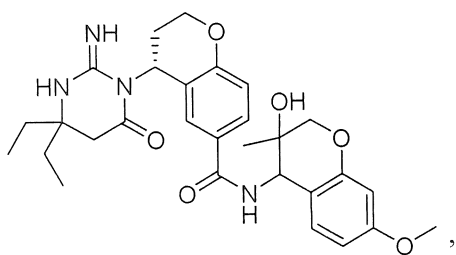
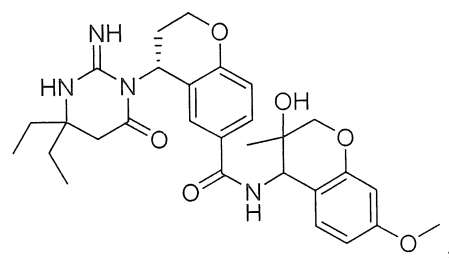
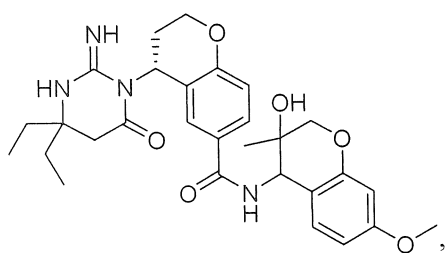
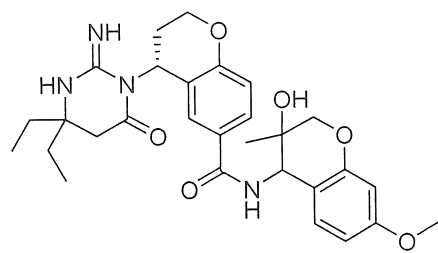
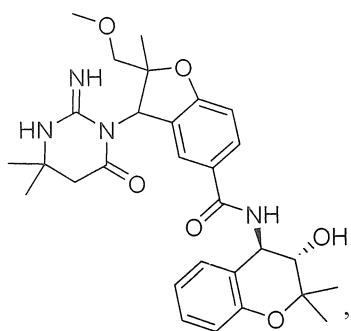
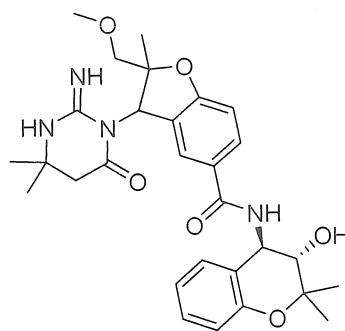
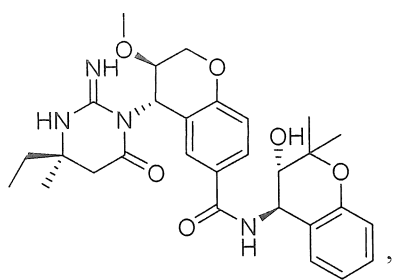


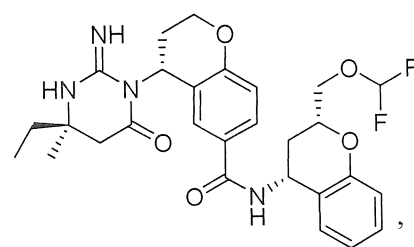
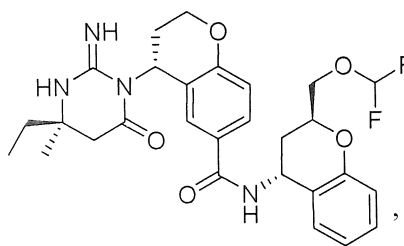
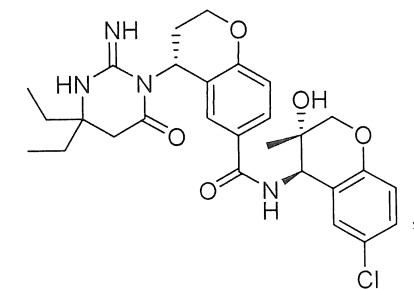
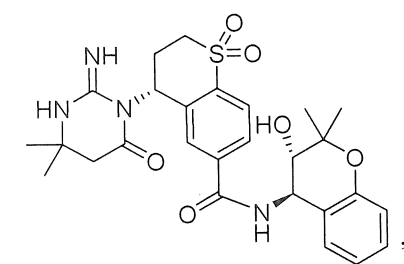
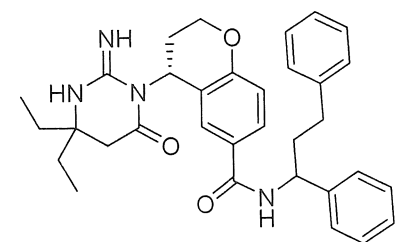
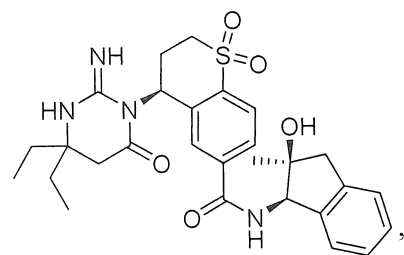
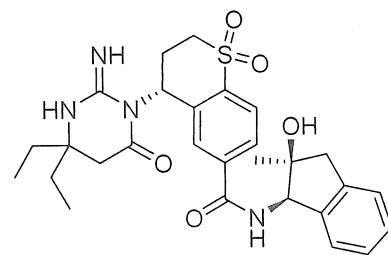
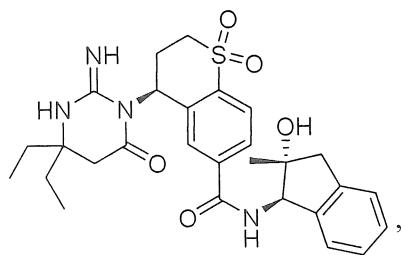
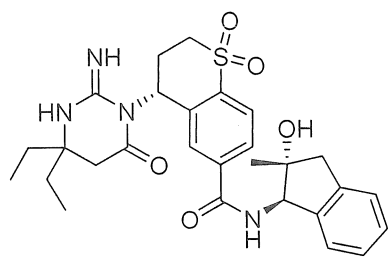
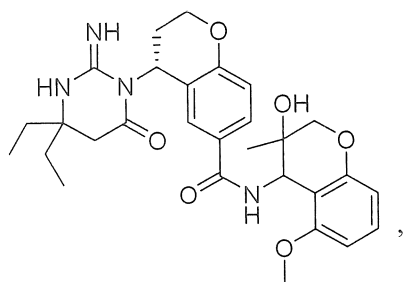


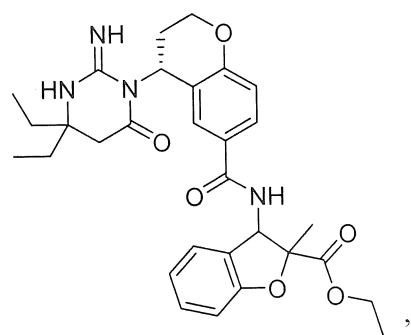
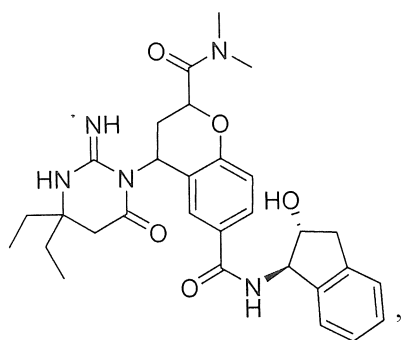
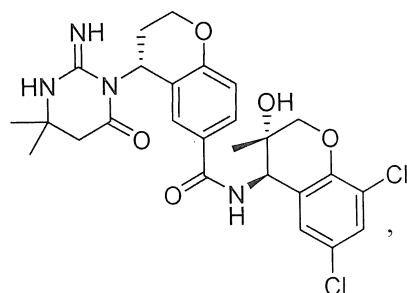
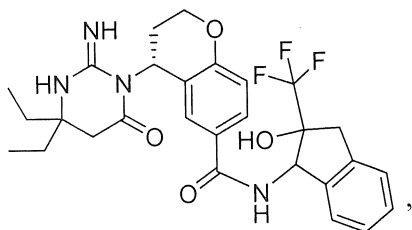
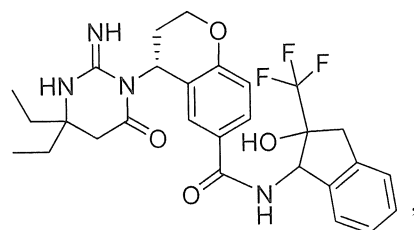
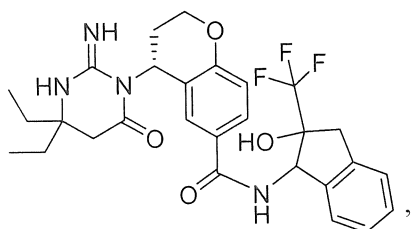
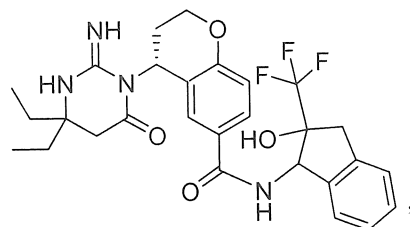
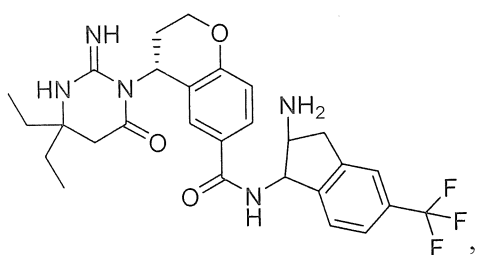
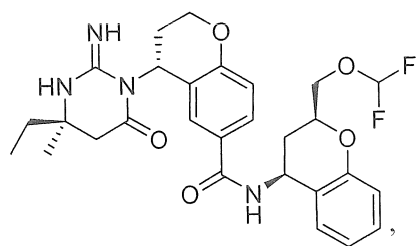
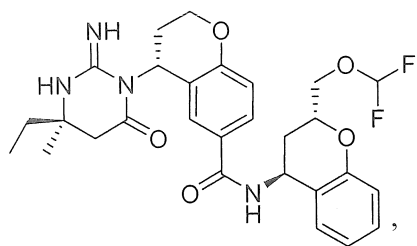


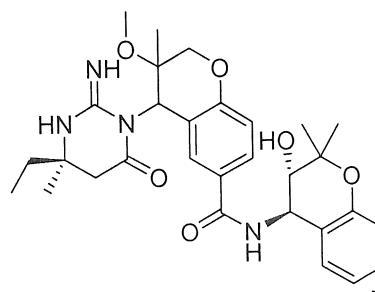
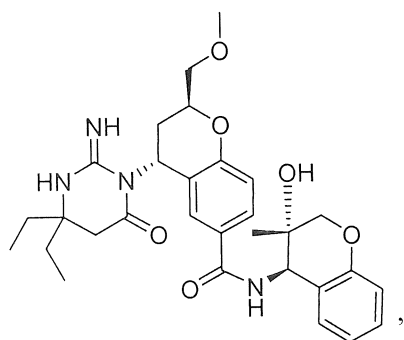
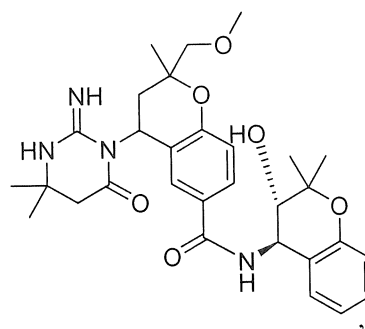
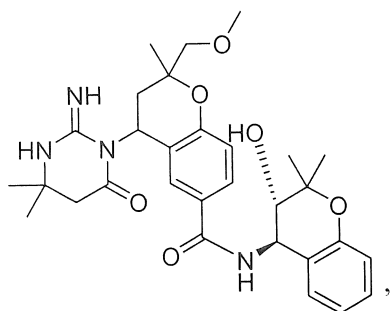
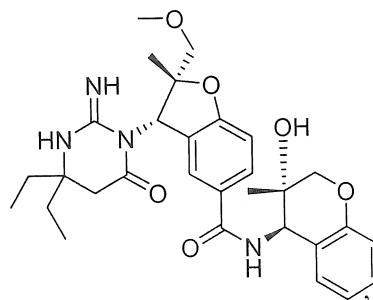
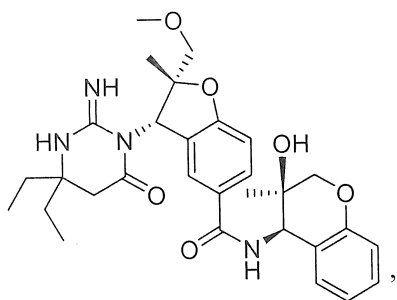
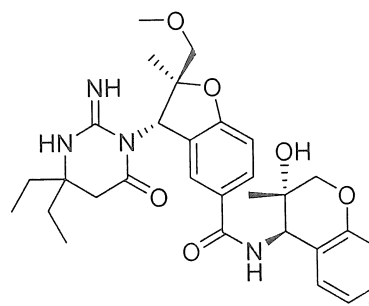
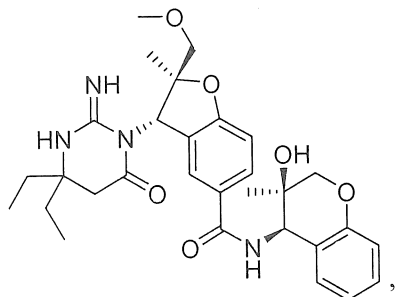
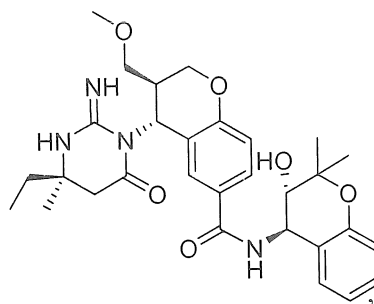
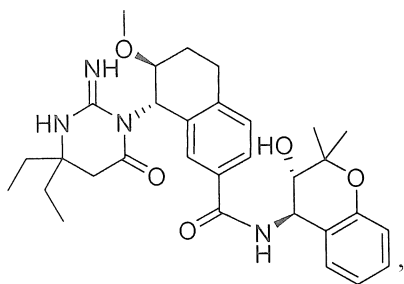


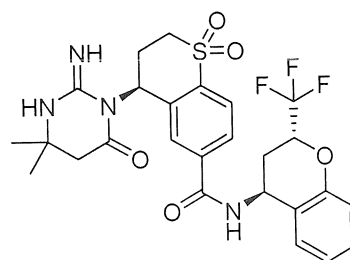
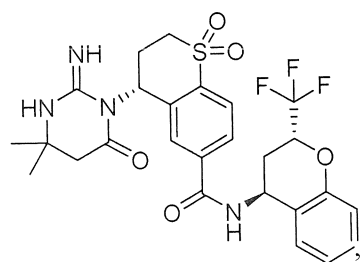
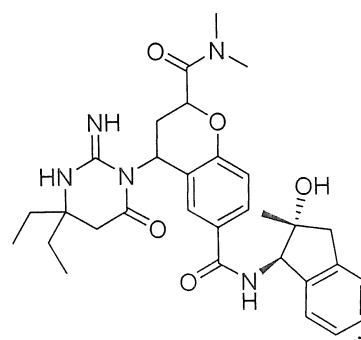
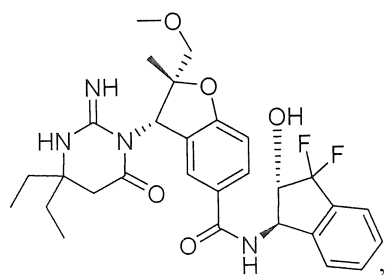
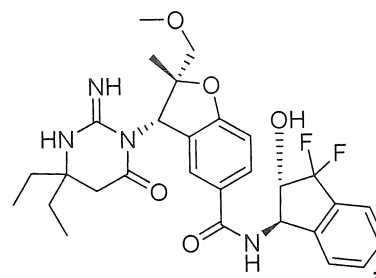
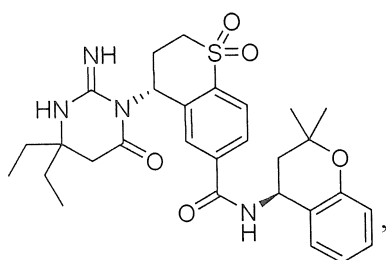
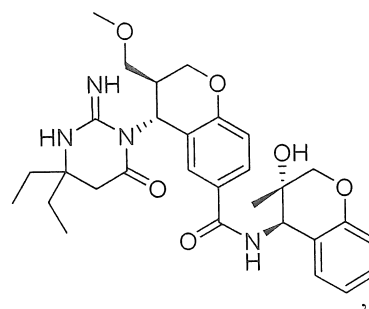
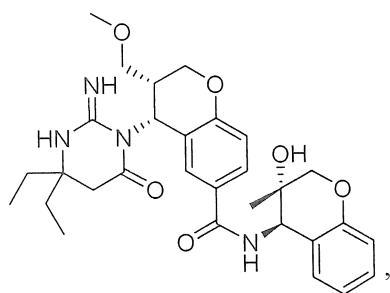
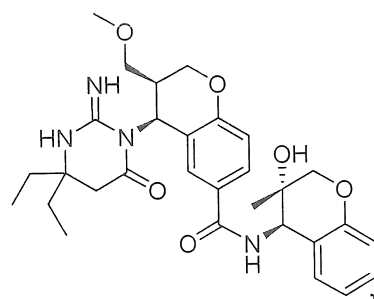
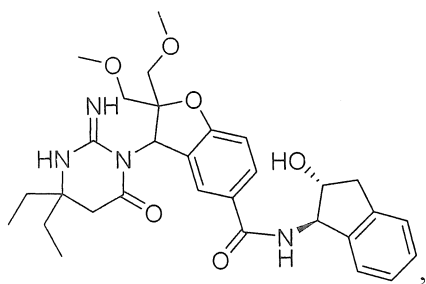


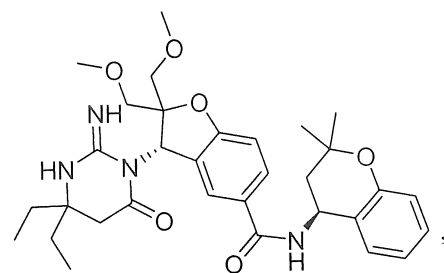
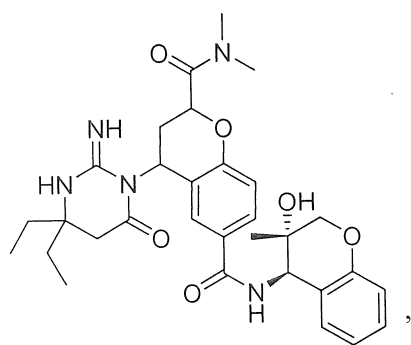
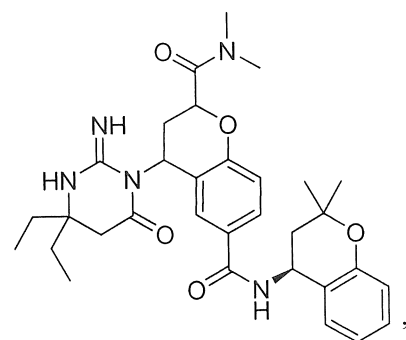
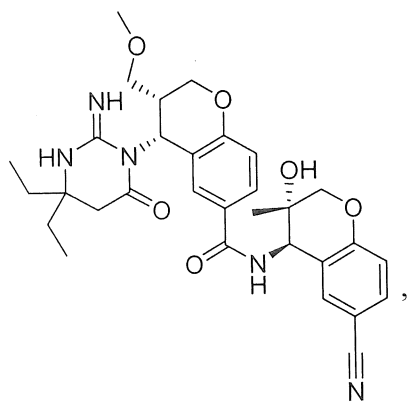
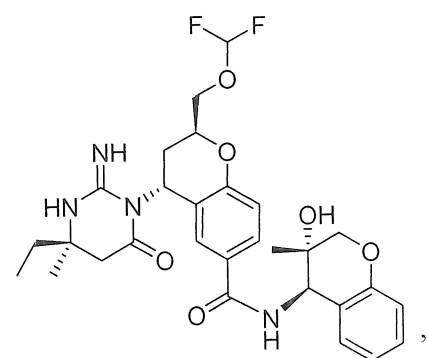
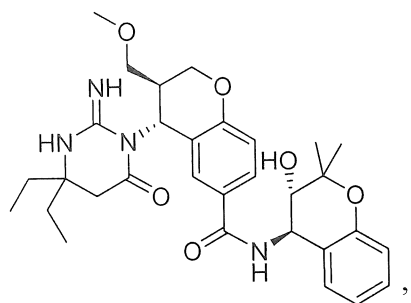
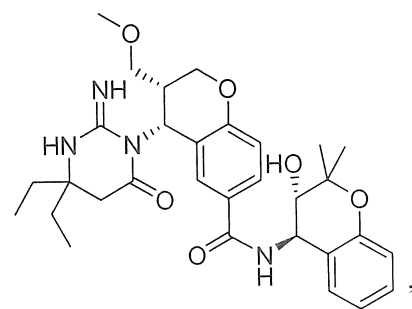
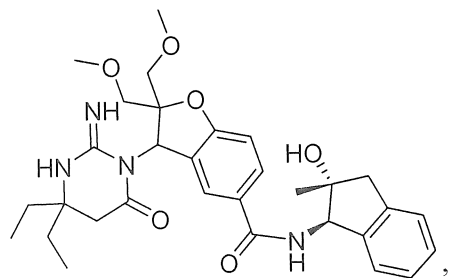
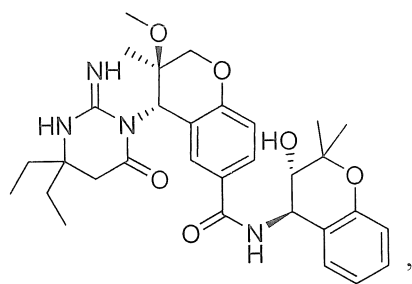
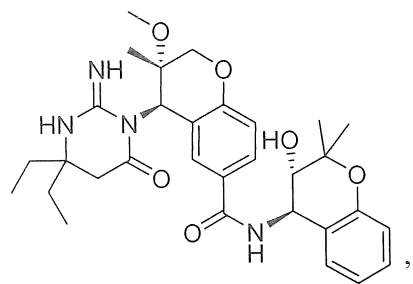


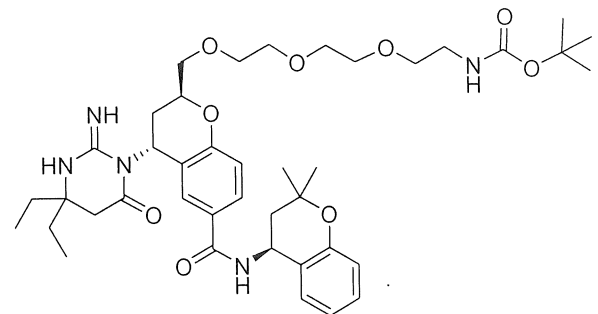
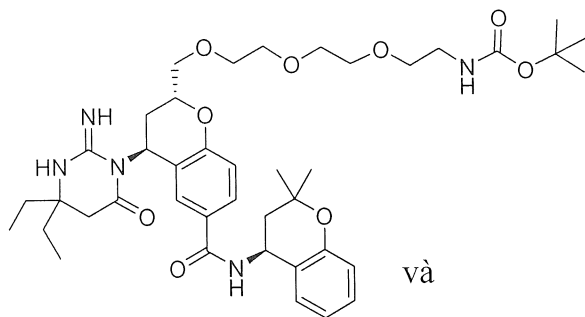
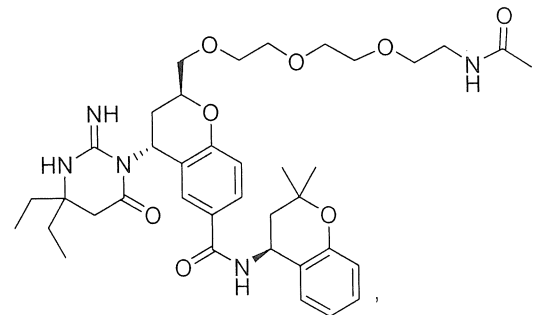
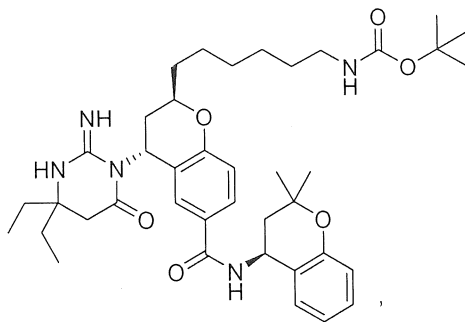
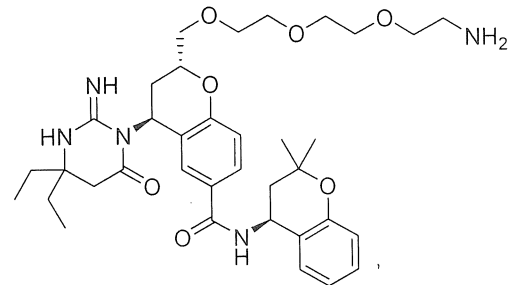
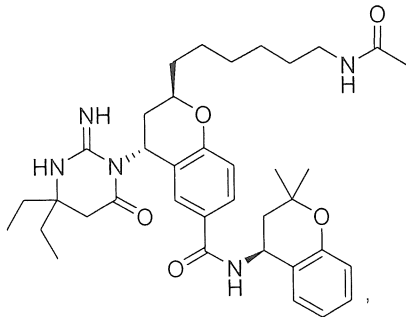
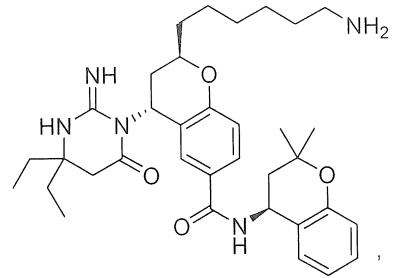
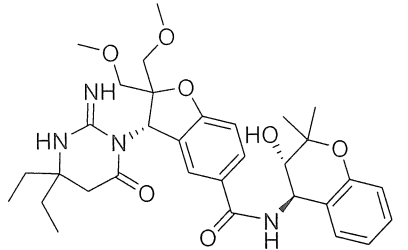
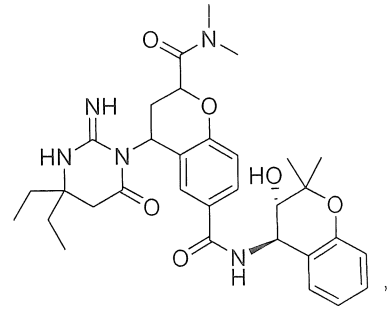
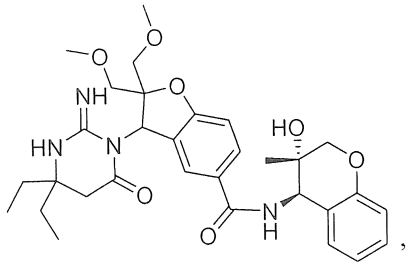






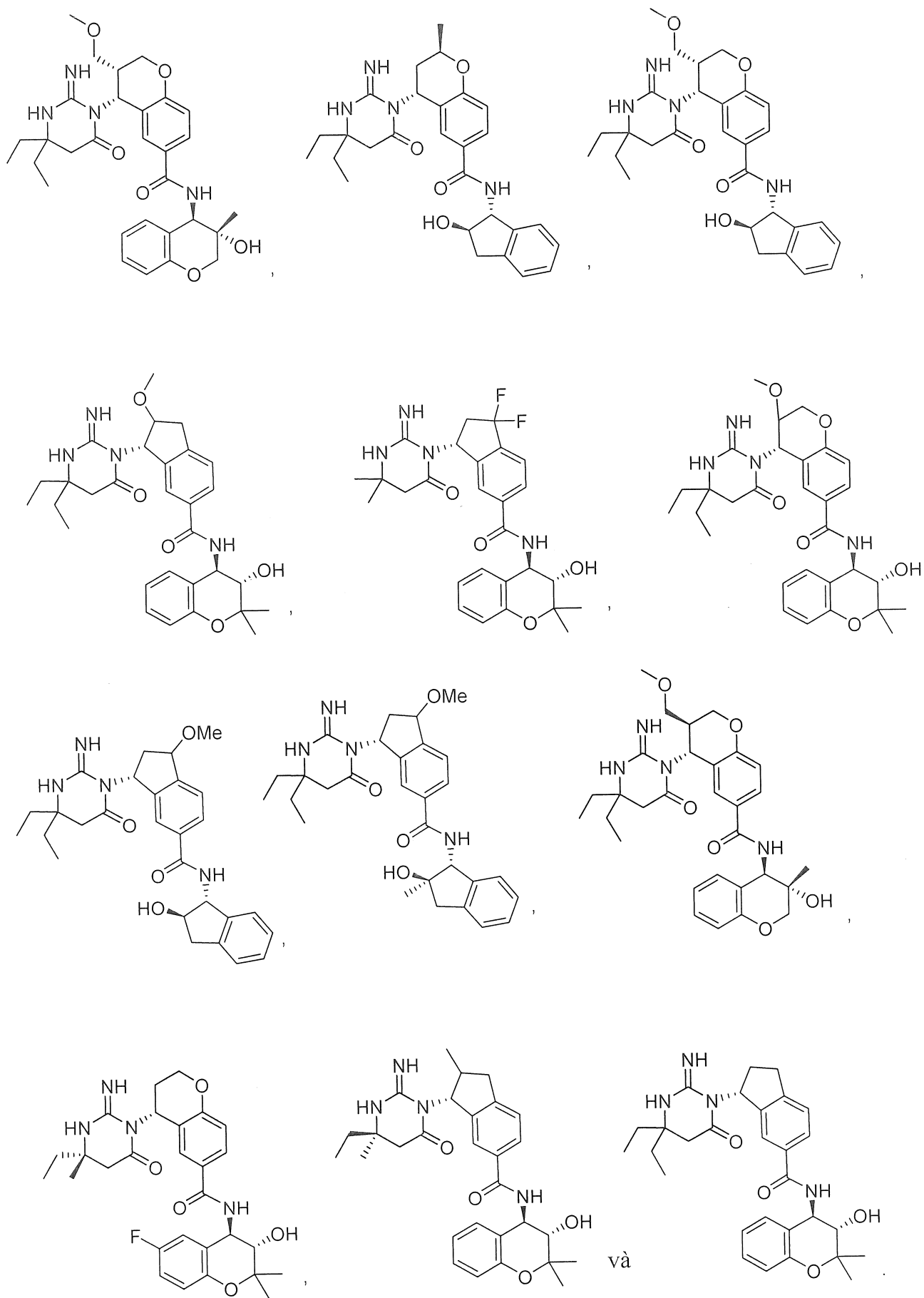




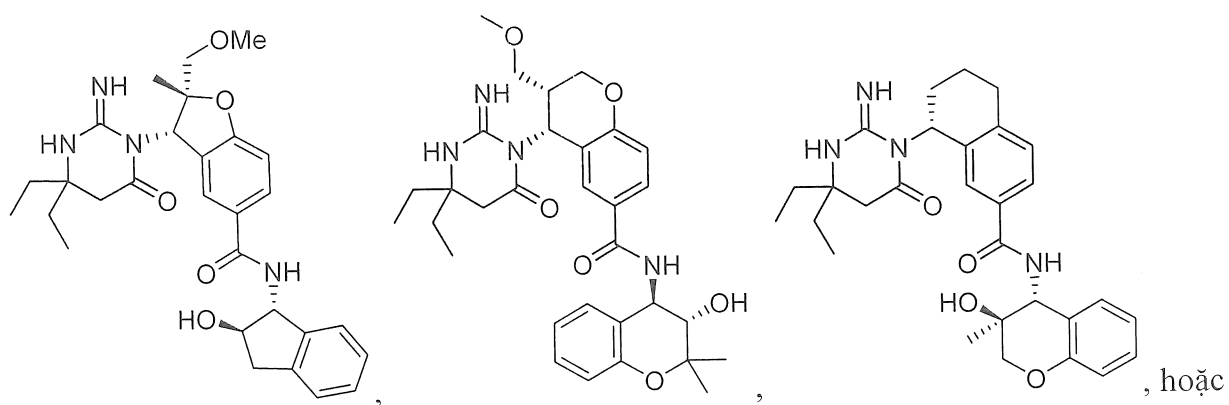


và

Theo các phương án nhất định, hợp chất là được chọn từ nhóm bao gồm

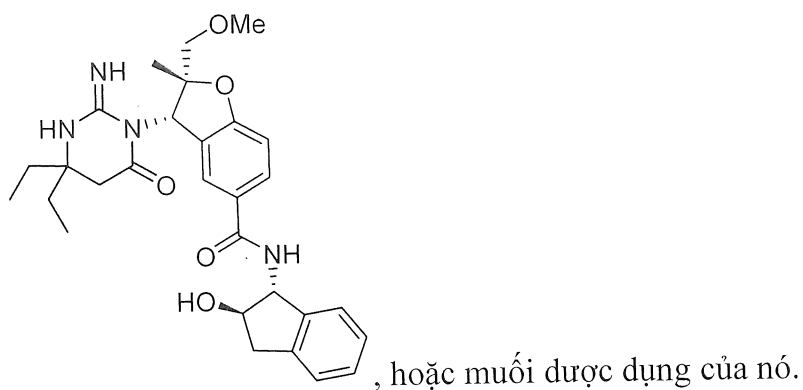


Theo các phương án khác, hợp chất là được chọn từ nhóm bao gồm

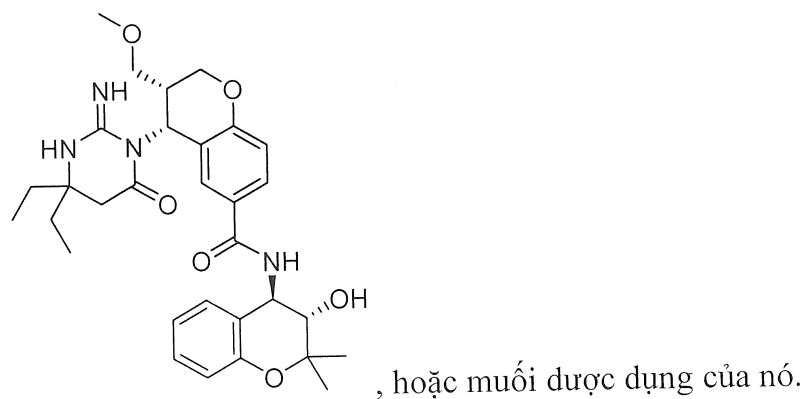


muối được dụng của nó.

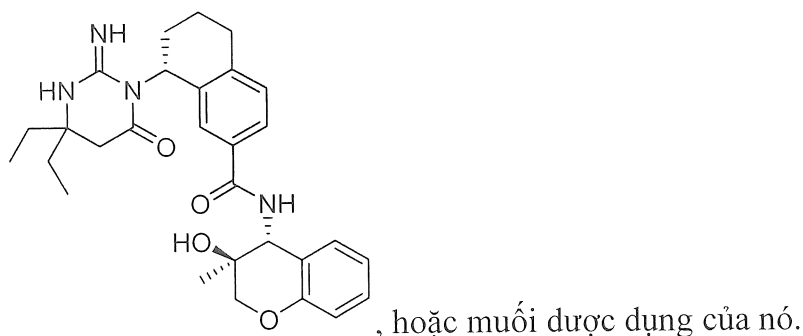
Theo các phương án nhất định được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất có công thức:



Theo các phương án nhất định được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất có công thức:



Theo các phương án nhất định được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất có công thức:



Định nghĩa và từ viết tắt:

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường của chúng và nghĩa của các thuật ngữ như vậy là độc lập mỗi khi xuất hiện. Trừ khi có quy định khác, các định nghĩa sau áp dụng cho toàn bản mô tả và yêu cầu bảo hộ. Tên hóa học, tên chung và cấu trúc hóa học có thể được sử dụng thay thế cho nhau để mô tả cùng một cấu trúc. Các định nghĩa này áp dụng bất kể thuật ngữ được sử dụng riêng hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi có quy định khác. Vì vậy, định nghĩa về “alkyl” áp dụng cho “alkyl” cũng như phần “alkyl” của “hydroxyalkyl”, “haloalkyl”, arylalkyl-, alkylaryl-, “alkoxy”, v.v..

Sẽ hiểu rằng, trong các phương án của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, biến bất kỳ không được xác định rõ trong ngữ cảnh của phương án này là được xác định trong công thức (I’).

Trong các phương án được mô tả trong bản mô tả này, mỗi biến được chọn độc lập với nhau trừ khi có quy định khác.

“Tính kháng thuốc” nghĩa là, liên quan đến chủng ký sinh trùng *Plasmodium*, loài *Plasmodium* mà không còn mẫn cảm với ít nhất một thuốc hữu hiệu trước đó; mà phát triển khả năng chống chịu được sự tấn công bởi ít nhất một thuốc hữu hiệu trước đó. Chủng kháng thuốc có thể truyền khả năng chống chịu cho thế hệ con của nó. Tính kháng thuốc đã nêu có thể là do các đột biến gen ngẫu nhiên trong tế bào vi khuẩn làm biến đổi tính mẫn cảm của nó với thuốc duy nhất hoặc với các thuốc khác nhau.

“Bệnh nhân” bao gồm cả người và động vật không phải người. Động vật không phải người bao gồm động vật nghiên cứu và động vật cưng như chuột nhắt, chuột cống, động vật linh trưởng, khỉ, tinh tinh, vượn lớn, chó, và mèo nhà.

"Dược phẩm" (hoặc "chế phẩm dược dụng") có nghĩa là chế phẩm thích hợp để dùng cho bệnh nhân. Các chế phẩm như vậy có thể chứa hợp chất (hoặc các hợp chất) nguyên chất theo sáng chế hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối, solvat, tiền dược chất, chất đồng phân, hoặc tautome của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Thuật ngữ "dược phẩm" là còn dự tính bao hàm cả chế phẩm khối và đơn vị liều riêng rẽ bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, hai) hoạt chất dược như, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và chất bổ sung được chọn từ danh mục chất bổ sung được mô tả trong bản mô tả này, cùng với bất kỳ tá dược bất hoạt về mặt dược lý. Chế phẩm khối và mỗi đơn vị liều riêng rẽ có thể chứa lượng cố định "nhiều hơn một hoạt chất dược" đã nêu. Chế phẩm khối là vật liệu chưa được định hình thành đơn vị liều riêng rẽ. Một đơn vị liều minh họa là đơn vị liều qua đường miệng như viên nén, viên tròn và dạng tương tự. Tương tự, phương pháp dược mô tả trong bản mô tả này điều trị bệnh nhân bằng cách dùng dược phẩm theo sáng chế là còn dự tính bao hàm dùng chế phẩm khối đã nêu và đơn vị liều riêng rẽ.

"Halogen" và "halo" mean flo, clo, brom, hoặc iot. Dược ưu tiên là flo, clo và brom.

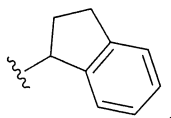
"Alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và bao gồm khoảng 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon trong mạch. Dược ưu tiên là các nhóm alkyl chứa khoảng 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Dược ưu tiên hơn là các nhóm alkyl chứa khoảng 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong mạch. Mạch nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl thấp như metyl, etyl hoặc propyl, được gắn vào mạch alkyl thẳng. "Alkyl thấp" có nghĩa là nhóm có khoảng 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong mạch mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alkyl thích hợp bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl và t-butyl.

"Haloalkyl" có nghĩa là alkyl như được xác định trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên alkyl được thay bằng nhóm halo được xác định trên đây.

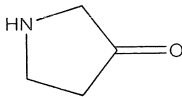
"Aryl" có nghĩa là hệ vòng thơm dạng đơn vòng hoặc đa vòng bao gồm khoảng 6 đến khoảng 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là khoảng 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều "phần tử thế hệ vòng" mà có thể giống hoặc khác nhau, và là như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl thích hợp bao gồm phenyl và naphthyl. "Aryl dạng đơn vòng" có nghĩa là phenyl.

"Xycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng không thơm dạng đơn vòng hoặc đa vòng bao gồm khoảng 3 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là khoảng 3 đến khoảng 10 nguyên tử

cacbon. Được ưu tiên là các vòng xycloalkyl chứa khoảng 5 đến khoảng 10 nguyên tử trên vòng. Xycloalkyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mà có thể giống hoặc khác nhau, như được mô tả trong bản mô tả này. Xycloalkyl dạng đơn vòng chỉ dạng đơn vòng của các nhóm xycloalkyl được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl dạng đơn vòng thích hợp bao gồm xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và dạng tương tự. Xycloalkyl dạng đa vòng chỉ các vòng dạng đa vòng, bao gồm dạng hai vòng, mà bao gồm vòng không thơm. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl dạng đa vòng thích hợp bao gồm 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl và dạng tương tự. Theo các phương án nhất định, vòng không thơm được dung hợp với vòng thơm. Các ví dụ không giới hạn khác về xycloalkyl bao gồm:

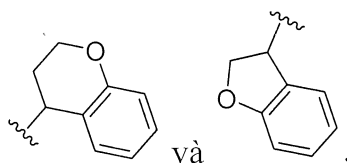


“Heteroxycloalkyl” (hoặc “heteroxyclyl”) có nghĩa là hệ vòng không thơm dạng đơn vòng hoặc đa vòng, no hoặc no một phần bao gồm khoảng 3 đến khoảng 10 nguyên tử trên vòng, tốt hơn là khoảng 5 đến khoảng 10 nguyên tử trên vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong hệ vòng là nguyên tố không phải cacbon, ví dụ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, một mình hoặc kết hợp. Không có các nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liên kề nào có mặt trong hệ vòng. Được ưu tiên heteroxyclyl chứa khoảng 5 đến khoảng 6 nguyên tử trên vòng. Đầu ngữ aza, oxa hoặc thia trước tên gốc heteroxyclyl có nghĩa là ít nhất nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh lần lượt có mặt dưới dạng nguyên tử trên vòng. Bất kỳ –NH trong vòng heteroxyclyl có thể tồn tại được bảo vệ như, ví dụ, dưới dạng nhóm –N(Boc), –N(CBz), –N(Tos) và dạng tương tự; các dạng bảo vệ như vậy cũng được coi là một phần của sáng chế. Heteroxyclyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mà có thể giống hoặc khác nhau, như được mô tả trong bản mô tả này. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của heteroxyclyl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit, S-oxit hoặc S,S-dioxit tương ứng. Do đó, thuật ngữ “oxit,” khi nó xuất hiện trong định nghĩa về biến trong cấu trúc chung được mô tả trong bản mô tả này, chỉ N-oxit, S-oxit, hoặc S,S-dioxit tương ứng. “Heteroxyclyl” còn bao gồm các vòng trong đó =O thay thế hai hydro khả dụng trên cùng nguyên tử cacbon (tức là, heteroxyclyl bao gồm các vòng có nhóm cacbonyl trong vòng). Các nhóm =O như vậy có thể được gọi trong bản mô tả này là “oxo.” Ví dụ về nhóm như

vậy là pyrrolidinon (hoặc pyrrolidon): . Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroxycloalkyl dạng đơn vòng” chỉ dạng đơn vòng của các nhóm heteroxycloalkyl được mô tả trong bản mô tả này và bao gồm nhóm heteroxycloalkyl dạng đơn vòng có 4 đến 7 cạnh bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, các nguyên tử khác loại trên vòng đã nêu độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, N-oxit, O, S, S-oxit, S(O), và S(O)₂. Điểm gắn vào nhóm gốc là cacbon trên vòng hoặc nguyên tử khác loại trên vòng khả dụng bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl dạng đơn vòng bao gồm piperidyl, oxetanyl, pyrrolyl, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, *gamma* lactam, *delta* lactam, *beta* lacton, *gamma* lacton, *delta* lacton, và pyrrolidinon, và oxit của chúng. Ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl dạng đơn vòng bao gồm nhóm:



. Các ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl dạng đa vòng bao gồm, các nhóm heteroxycloalkyl dạng hai vòng. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



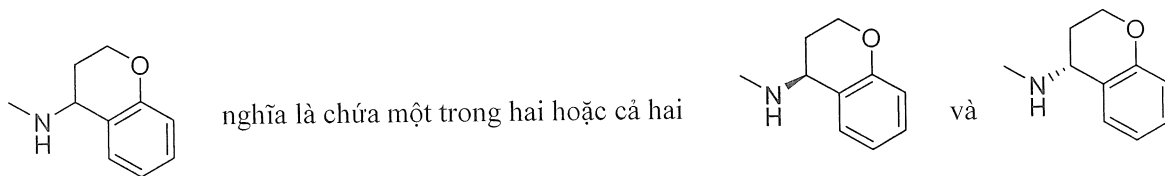
"Alkoxy" có nghĩa là nhóm alkyl-O- trong đó nhóm alkyl là như được mô tả trước đó. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkoxy thích hợp bao gồm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy và *n*-butoxy. Liên kết với nhóm gốc là thông qua oxy ete.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử được chỉ định được thay bằng tập hợp chọn từ nhóm được chỉ ra, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử được chỉ định trong các trường hợp hiện có là không bị vượt quá, và việc thế tạo ra hợp chất ổn định. Dạng kết hợp của phân tử thế và/hoặc các biến là cho phép chỉ khi các dạng kết hợp như vậy tạo ra các hợp chất ổn định. “Hợp chất ổn định” hoặc “cấu trúc ổn định” nghĩa là hợp chất đủ mạnh để chịu được sự phân tách đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và điều chế thành chất điều trị hữu hiệu.

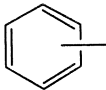
Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là sự thế tùy ý bằng các nhóm, gốc hoặc phần cụ thể.

Khi biến xuất hiện nhiều hơn một lần trong nhóm, ví dụ, R^8 trong $-N(R^8)_2$, hoặc biến xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu trúc được trình bày trong bản mô tả này, các biến có thể giống hoặc khác nhau.

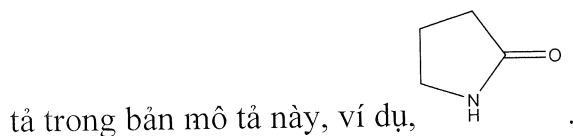
Đường liền nét —, làm liên kết thường chỉ ra hỗn hợp của, hoặc một trong hai, chất đồng phân có thể có, ví dụ, chứa hóa lập thể (R)- và (S)-. Ví dụ:



Đường lượn sóng ~~, như được sử dụng trong bản mô tả này thể hiện giao cắt đường đại diện liên kết hóa học, chỉ ra điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất. Các đường

vẽ vào trong hệ vòng, như, ví dụ  chỉ ra rằng đường được chỉ ra (liên kết) có thể được gắn vào bất kỳ nguyên tử trên vòng có thể thể.

“Oxo” được xác định là nguyên tử oxy được liên kết đôi với cacbon trên vòng ở xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, hoặc vòng khác được mô



Trong bản mô tả này, khi có nhiều nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh trong hệ vòng, oxy và/hoặc lưu huỳnh liền kề bất kỳ không thể có mặt trong hệ vòng đã nêu.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực này, liên kết được vẽ từ nguyên tử cụ thể trong đó không có gốc nào được mô tả ở đầu tận cùng của liên kết chỉ ra nhóm methyl được liên kết thông qua liên kết đó với nguyên tử, trừ khi có quy định khác. Ví dụ:



Theo phương án khác, các hợp chất hữu ích trong phương pháp theo sáng chế, và/hoặc chế phẩm bao gồm chúng hữu ích trong phương pháp đã nêu, là có mặt ở dạng được phân lập và/hoặc được tinh chế. Thuật ngữ "được tinh chế", "ở dạng được tinh chế" hoặc "ở dạng được phân lập và được tinh chế" đối với một hợp chất chỉ trạng thái vật lý của hợp chất đã

nêu sau khi tách được từ quy trình tổng hợp (ví dụ, từ hỗn hợp phản ứng), hoặc nguồn tự nhiên hoặc dạng kết hợp của nó. Do đó, thuật ngữ "được tinh chế", "ở dạng được tinh chế" hoặc "ở dạng được phân lập và được tinh chế" đối với một hợp chất chỉ trạng thái vật lý của hợp chất đã nêu (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất đã nêu, chất đồng phân lập thể đã nêu, hoặc tautome đã nêu) sau khi thu được từ quy trình tinh chế hoặc các quy trình được mô tả trong bản mô tả này hoặc đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, sắc ký, tái kết tinh và dạng tương tự), đủ tinh khiết để thích hợp cho sử dụng *in vivo* hoặc làm thuốc và/hoặc có thể xác định được bằng kỹ thuật phân tích chuẩn được mô tả trong bản mô tả này hoặc đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sẽ hiểu rằng bất kỳ cacbon cũng như nguyên tử khác loại có hóa trị không thỏa đáng trong ngữ cảnh này, các sơ đồ, các ví dụ và các bảng trong bản mô tả này được giả định là có số lượng nguyên tử hydro đủ để thỏa mãn hóa trị.

Khi nhóm chức trong hợp chất được gọi là "được bảo vệ", điều này có nghĩa là nhóm ở dạng biến đổi để loại trừ phản ứng phụ không mong muốn ở vị trí được bảo vệ khi hợp chất được cho phản ứng. Các nhóm bảo vệ thích hợp sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ cũng như bằng cách tham chiếu đến các sách giáo khoa chuẩn như, ví dụ, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Khía cạnh khác đề xuất tiền dược chất và/hoặc solvat của các hợp chất theo sáng chế. Bàn luận về tiền dược chất được đề cập trong T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là hợp chất (ví dụ, tiền chất của thuốc) mà được chuyển dạng *in vivo* tạo ra hợp chất theo sáng chế hoặc muối, hydrat hoặc solvat được dụng của hợp chất. Biến đổi có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau (ví dụ, bằng quá trình chuyển hóa hoặc quá trình hóa học), như, ví dụ, thông qua quá trình thủy phân trong máu. Bàn luận về việc sử dụng tiền dược chất được nêu bởi T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Ví dụ, nếu hợp chất hữu ích trong phương pháp theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó, chứa nhóm chức axit carboxylic, tiền được chất có thể bao gồm este tạo ra bằng cách thay nguyên tử hydro của nhóm axit bằng nhóm như, ví dụ, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)-etyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycacbonylloxymetyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycacbonylloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycacbonylloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycacbonyl)aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycacbonyl)amino)etyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (như β-dimethylaminoetyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di (C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂-C₃)alkyl, và dạng tương tự.

Tương tự, nếu hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, tiền được chất có thể tạo ra bằng cách thay nguyên tử hydro của nhóm rượu bằng nhóm như, ví dụ, (C₁-C₆)alkanoyloxymetyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, (C₁-C₆)alkoxycacbonylloxymetyl, N-(C₁-C₆)alkoxycacbonylaminometyl, suxinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanyl, arylaxyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm α-aminoaxyl là độc lập được chọn từ các L-axit amin có trong tự nhiên, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ hoặc glycosyl (gốc tạo thành từ việc loại nhóm hydroxyl của dạng hemiacetal của hydrat cacbon), và dạng tương tự.

Nếu hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế đưa vào nhóm chức amin, tiền được chất có thể tạo ra bằng cách thay nguyên tử hydro trong nhóm amin bằng nhóm như, ví dụ, R-cacbonyl, RO-cacbonyl, NRR'-cacbonyl where R và R' là mỗi độc lập (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇) xycloalkyl, benzyl, hoặc R-cacbonyl là α-aminoaxyl tự nhiên hoặc α-aminoaxyl tự nhiên, -C(OH)C(O)OY¹ trong đó Y¹ là H, (C₁-C₆)alkyl hoặc benzyl, -C(OY²)Y³ trong đó Y² là (C₁-C₄) alkyl và Y³ là (C₁-C₆)alkyl, carboxy (C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl hoặc mono-N- hoặc di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y⁴)Y⁵ trong đó Y⁴ là H hoặc metyl và Y⁵ là mono-N- hoặc di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl hoặc pyrrolidin-1-yl, và dạng tương tự.

Một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat cũng như dạng solvat với dung môi được dụng như nước, etanol, và dạng tương tự, và dự tính rằng sáng chế bao hàm cả dạng solvat và dạng không solvat. "Solvat" có nghĩa là liên hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Liên hợp vật lý này bao gồm các mức độ liên kết ion và cộng hóa trị khác nhau, bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. "Solvat" bao hàm cả solvat pha dung dịch và có thể tách. Các ví dụ không giới hạn về solvat thích hợp bao gồm etanolat, metanolat, và dạng tương tự. "Hydrat" là solvat trong đó phân tử dung môi là H_2O .

Một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể tùy ý được chuyển thành solvat. Việc điều chế solvat nói chung là đã biết. Do đó, ví dụ M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, **1993**, 3, 601-611, mô tả việc điều chế solvat của chất kháng nấm fluconazol trong etyl axetat cũng như từ nước. Các phương pháp điều chế tương tự đối với solvat, hemisolvat, hydrat và dạng tương tự là được mô tả bởi E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); và A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Quy trình điển hình, không giới hạn, bao gồm hòa tan hợp chất theo sáng chế trong lượng mong muốn của dung môi mong muốn (dung môi hữu cơ hoặc nước hoặc hỗn hợp của chúng) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ môi trường, và làm lạnh dung dịch ở tốc độ đủ để tạo ra các tinh thể mà sau đó được tách ra bằng phương pháp chuẩn. Các kỹ thuật phân tích như, ví dụ, đo phổ hồng ngoại, cho thấy sự có mặt của dung môi (hoặc nước) trong tinh thể dưới dạng solvat (hoặc hydrat).

"Lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu điều trị" có nghĩa là lượng của hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế hữu ích trong việc ức chế các bệnh nêu trên hoặc hoạt tính enzym và do đó tạo ra tác dụng điều trị, cải thiện, ức chế hoặc ngăn ngừa mong muốn.

Khía cạnh khác đề xuất các muối được dụng của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Do đó, tham chiếu đến hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm tham chiếu đến các muối của chúng, trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ "(các) muối", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các muối axit được tạo ra với axit vô cơ và/hoặc axit hữu cơ, cũng như các muối bazơ được tạo ra với các bazơ vô cơ và/hoặc bazơ hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất

theo sáng chế chứa cả nhóm bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, pyridin hoặc imidazol, và nhóm axit, như, nhưng không giới hạn ở, axit carboxylic, ion lưỡng tính ("muối nội") có thể được tạo ra và là được bao gồm trong thuật ngữ "(các) muối" như được sử dụng trong bản mô tả này. Các muối được dụng (tức là, không độc, chấp nhận được về mặt sinh lý) là được ưu tiên, dù các muối khác là cũng hữu ích. Muối của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách cho hợp chất theo sáng chế phản ứng với lượng của axit hoặc bazơ, như đương lượng, trong môi trường như môi trường trong đó muối kết tủa hoặc trong môi trường nước tiếp theo là làm đông khô nhanh.

Các muối cộng axit được lấy làm ví dụ bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, suxinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, toluensulfonat (còn gọi là tosylat,) và dạng tương tự.

Ngoài ra, các axit mà thường được coi là thích hợp để tạo muối được dụng từ được chất bazơ được bàn luận, ví dụ, bởi P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; và trong *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên website của họ). Các bộ lọc này được kết hợp vào đây theo cách viện dẫn.

Các muối bazơ được lấy làm ví dụ bao gồm amoni muối, muối kim loại kiềm như natri, lithi, và kali muối, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie, muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như dicyclohexylamin, t-butyl amin, và muối với axit amin như arginin, lysin và dạng tương tự. Các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn với các chất như alkyl thấp halogenua (ví dụ, metyl, etyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, dexyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Tất cả các muối axit và muối bazơ như vậy dự tính là muối được dùng nằm trong phạm vi của sáng chế và tất cả các muối axit và muối bazơ được coi tương đương với dạng tự do của hợp chất tương ứng nhằm mục đích của sáng chế.

Khía cạnh khác đề xuất este được dùng của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Các este như vậy bao gồm các nhóm sau: (1) este của axit carboxylic thu được bằng cách este hóa các nhóm hydroxy, trong đó nhóm phi cacbonyl của phần axit carboxylic của este là được chọn từ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh (ví dụ, axetyl, n-propyl, t-butyl, hoặc n-butyl), alkoxyalkyl (ví dụ, metoxymetyl), aralkyl (ví dụ, benzyl), aryloxyalkyl (ví dụ, phenoxymetyl), aryl (ví dụ, phenyl tùy ý được thế bằng, ví dụ, halogen, C₁₋₄alkyl, hoặc C₁₋₄alkoxy hoặc amino); (2) este sulfonat, như alkyl- hoặc aralkylulfonyl (ví dụ, metansulfonyl); (3) este của axit amin (ví dụ, L-valyl hoặc L-isoleuxyl); (4) este phosphonat và (5) este mono-, di- hoặc triphosphat. Este phosphat có thể là được este hóa tiếp bằng, ví dụ, rượu C₁₋₂₀ hoặc dẫn xuất phản ứng của nó, hoặc bằng 2,3-di (C₆₋₂₄)axyl glyxerol.

Như nêu trong bản mô tả này, khía cạnh khác đề xuất tautome của các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong phương pháp trong bản mô tả này, và muối, solvat, este và tiền được chất của tautome đã nêu. Sẽ hiểu rằng tất cả các dạng tautome của hợp chất như vậy là nằm trong phạm vi của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, tất cả keto-enol và imin-enamin tạo ra của các hợp chất, khi có mặt, là được bao gồm trong sáng chế.

Các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể chứa tâm bất đối hoặc không đối xứng, và, do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự tính rằng tất cả dạng đồng phân lập thể của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế cũng như hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic, tạo nên một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao hàm sử dụng tất cả các chất đồng phân hình học và chất đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế đưa vào liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả hai dạng cis và trans, cũng như hỗn hợp, là được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Khía cạnh khác đề xuất hỗn hợp đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành đồng phân không đối quang riêng rẽ

của chúng dựa trên khác biệt lý hóa của chúng bằng phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) đồng phân không đối quang riêng rẽ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Tương tự, một số hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể là chất đồng phân atrop (đồng phân cản quay, ví dụ, biaryl được thế) và được coi là một phần của sáng chế. Chất đồng phân đối ảnh có thể còn được tách bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học và dạng tương tự) của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế (bao gồm các chất đồng phân lập thể của muối, solvat, este và tiền dược chất của các hợp chất cũng như muối, solvat và este của tiền dược chất), như các chất đồng phân lập thể mà có thể tồn tại do các cacbon không đối xứng trên các phân tử thế, bao gồm dạng đồng phân đối ảnh (mà có thể tồn tại ngay cả khi không có cacbon không đối xứng), dạng rotame, chất đồng phân atrop, và dạng đồng phân không đối quang, được bao hàm làm phương án nằm trong phạm vi của sáng chế, là chất đồng phân vị trí (như, ví dụ, 4-pyridyl và 3-pyridyl). (Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế đưa vào liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả hai dạng cis và trans, cũng như hỗn hợp, là được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của các hợp chất là được bao gồm trong phương pháp theo sáng chế).

Các chất đồng phân lập thể cụ thể của các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, về thực chất không chứa các chất đồng phân khác, hoặc có thể là hỗn hợp, ví dụ, dưới dạng raxemat hoặc với tất cả các chất đồng phân lập thể khác hoặc được chọn khác. Các tâm không đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi Khuyến cáo IUPAC 1974. Việc sử dụng các thuật ngữ "muối", "solvat", "este", "tiền dược chất" và dạng tương tự, dự tính là được áp dụng ngang bằng cho muối, solvat, este và tiền dược chất của chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quay (rotame), tautome, chất đồng phân vị trí, raxemat hoặc tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế.

Khía cạnh khác đề xuất hợp chất có đánh dấu đồng vị được sử dụng trong phương pháp của sáng chế. Các hợp chất như vậy là giống với các hợp chất trong bản mô tả này, nhưng thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về chất đồng vị mà có thể kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl , theo thứ tự.

Một số hợp chất có đánh dấu đồng vị theo sáng chế (ví dụ, các hợp chất có đánh dấu ^3H và ^{14}C) là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố hợp chất và/hoặc cơ chất đến mô. Chất đồng vị Triti (tức là, ^3H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) là đặc biệt được ưu tiên do dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^2H) có thể tạo lợi ích điều trị nhất định do tính ổn định chuyển hóa cao hơn (ví dụ, tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu liều lượng) và do đó có thể là được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất có đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể điều chế được theo các quy trình tương tự như được bộc lộ trong các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng (thuốc thử) có đánh dấu đồng vị cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị.

Trong các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế, các nguyên tử có thể có độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể là được làm giàu nhân tạo ở chất đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế trong tự nhiên. Sáng chế bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^1H) và đơteri (^2H). Sự có mặt của đơteri trong các hợp chất theo sáng chế được chỉ ra bằng "D". Proti là đồng vị hydro chiếm ưu thế trong tự nhiên. Việc làm giàu đơteri có thể tạo lợi ích điều trị nhất định, như tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích làm chuẩn để xác định các mẫu sinh học. Các hợp chất giàu đồng vị theo sáng chế có thể điều chế được mà không cần thực nghiệm nhiều bằng kỹ thuật thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự các quy trình được mô tả trong các sơ đồ và các ví dụ trong bản mô tả này sử dụng các chất phản ứng (thuốc thử) và/hoặc chất trung gian giàu đồng vị thích hợp.

Dạng đa hình của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế, và của muối, solvat, este và tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế, dự tính là được bao gồm trong sáng chế.

Các phương pháp điều trị

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium* bao gồm cho đối tượng có nhu cầu này dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó. Cụ thể hơn, phương pháp theo sáng chế bao gồm dùng hợp chất có công thức (I') hoặc (I), hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I') hoặc (I), hoặc muối dược dụng của nó, là được dùng ở dạng dược phẩm, còn bao gồm chất mang dược dụng hoặc tá dược.

Sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, hoặc để điều trị bệnh sốt rét, hoặc để ức chế plasmepsin X mà bao gồm cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, hợp chất đã nêu có công thức cấu trúc (I') hoặc (I) được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I') hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, là được dùng với chất mang dược dụng, làm dược phẩm. Cũng được đề xuất trong bản mô tả này là các phương án về phương pháp, như được mô tả dưới đây.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối dược dụng của nó để ức chế hoạt tính plasmepsin X, để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, hoặc để điều trị bệnh sốt rét. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc để ức chế hoạt tính plasmepsin X, để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, hoặc để điều trị bệnh sốt rét. Hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối dược dụng của chúng được mô tả trong bất kỳ phương án của sáng chế trong bản mô tả này là hữu ích cho ứng dụng bất kỳ trên đây.

Sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, hoặc để điều trị bệnh sốt rét, hoặc để ức chế plasmepsin IX mà bao gồm cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, hợp chất đã nêu có công thức cấu trúc (I') hoặc (I) được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I') hoặc (I), hoặc muối dược dụng của

chúng, là được dùng với chất mang được dụng, làm được phẩm. Cũng được đề xuất trong bản mô tả này là các phương án về phương pháp, như được mô tả dưới đây.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối được dụng của nó để ức chế hoạt tính plasmepsin IX, để điều trị bệnh nhiễm trùng do Plasmodium, hoặc để điều trị bệnh sốt rét. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để ức chế hoạt tính plasmepsin IX, để điều trị bệnh nhiễm trùng do Plasmodium, hoặc để điều trị bệnh sốt rét. Hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối được dụng của chúng được mô tả trong bất kỳ phương án của sáng chế trong bản mô tả này là hữu ích cho ứng dụng bất kỳ trên đây.

Sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh nhiễm trùng do Plasmodium, hoặc để điều trị bệnh sốt rét, hoặc để ức chế plasmepsin X và plasmepsin IX mà bao gồm cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hợp chất đã nêu có công thức cấu trúc (I') hoặc (I) được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I') hoặc (I), hoặc muối được dụng của chúng, là được dùng với chất mang được dụng, làm được phẩm. Cũng được đề xuất trong bản mô tả này là các phương án về phương pháp, như được mô tả dưới đây.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối được dụng của nó để ức chế hoạt tính plasmepsin X và plasmepsin IX, để điều trị bệnh nhiễm trùng do Plasmodium, hoặc để điều trị bệnh sốt rét. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để ức chế hoạt tính plasmepsin X và plasmepsin IX, để điều trị bệnh nhiễm trùng do Plasmodium, hoặc để điều trị bệnh sốt rét. Hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối được dụng của chúng được mô tả trong bất kỳ phương án của sáng chế trong bản mô tả này là hữu ích cho ứng dụng bất kỳ trên đây.

Phương pháp theo sáng chế là hữu ích để điều trị bệnh sốt rét ở chỗ chúng ức chế sự khởi phát, sự sinh trưởng, hoặc sự tiến triển của tình trạng bệnh lý, cải thiện triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm thoái triển tình trạng bệnh lý, chữa khỏi tình trạng bệnh lý, hoặc cải thiện sức khỏe chung của đối tượng bị ảnh hưởng bởi, hoặc có nguy cơ, mắc tình trạng bệnh lý. Do đó, theo đối tượng được bộc lộ trong bản mô tả này, các thuật ngữ “điều trị”,

“việc điều trị”, và các biến thể ngữ pháp của chúng, cũng như cụm từ “phương pháp điều trị”, nghĩa là bao hàm can thiệp điều trị mong muốn bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở, phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng hiện hữu ở đối tượng nhiễm trùng, như ở đối tượng phơi nhiễm ký sinh trùng như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phương án của sáng chế còn bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE) hoặc muối dược dụng của nó (i) để sử dụng trong, (ii) để sử dụng làm thuốc hoặc dược phẩm cho, hoặc (iii) để sử dụng trong bào chế thuốc cho: (a) liệu pháp (ví dụ, đối với cơ thể người); (b) được; (c) ức chế sự sinh trưởng của ký sinh trùng/*Plasmodium*, (d) điều trị hoặc dự phòng bệnh nhiễm trùng loài *Plasmodium*; (e) làm giảm sự khởi phát, mức độ nghiêm trọng, hoặc sự tiến triển của các triệu chứng bệnh lý liên quan đến bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium* và/hoặc làm giảm phương thức gây bệnh của bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium* nặng hoặc, (f) điều trị, dự phòng, hoặc làm trì hoãn sự khởi phát, mức độ nghiêm trọng, hoặc sự tiến triển của bệnh liên quan đến *Plasmodium*, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: bệnh sốt rét.

Do đó, khía cạnh khác đề xuất phương pháp để điều trị bệnh sốt rét hoặc để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, bao gồm dùng dạng kết hợp bao gồm lượng của ít nhất một hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối dược dụng, solvat, este hoặc tiền dược chất của nó, và lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất bổ sung được mô tả dưới đây. Theo các phương án nhất định, được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp để điều trị bệnh sốt rét hoặc để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium*, bao gồm dùng dạng kết hợp bao gồm lượng của ít nhất một hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối dược dụng, solvat, este hoặc tiền dược chất của nó, và lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều thuốc trị sốt rét bổ sung. Theo các phương án nhất định, được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp để điều trị bệnh sốt rét bằng cách ức chế plasmepsin X, IX và ít nhất một cơ chế khác, bao gồm dùng dạng kết hợp bao gồm lượng của ít nhất một hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối dược dụng, solvat, este hoặc tiền dược chất của nó, và lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều thuốc trị sốt rét bổ sung, trong đó thuốc trị sốt rét bổ sung tác dụng thông qua cơ chế khác với việc ức chế plasmepsin IX hoặc plasmepsin X. Đặc tính dược của hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối dược dụng của nó có thể được xác nhận bằng các thử nghiệm dược lý học. Các thử nghiệm nhất định được lấy ví dụ trong bản mô tả này.

Liều lượng và cách dùng

Khía cạnh khác đề xuất liều lượng và dạng liều thích hợp của các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Các liều thích hợp để dùng hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế cho bệnh nhân có thể dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, bởi bác sỹ điều trị, dược sỹ, hoặc người trong nghề khác, và có thể thay đổi theo sức khỏe bệnh nhân, tuổi, thể trọng, tần suất dùng, sử dụng với các hoạt chất khác, và/hoặc chỉ định mà các hợp chất là được dùng. Liều có thể nằm trong khoảng 0,001 đến 500 mg/kg thể trọng/ngày của hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 25 mg/kg thể trọng/ngày của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối hoặc solvat được dùng của hợp chất đã nêu. Theo phương án khác, lượng hoạt chất ở liều đơn vị của chế phẩm có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 100 mg, theo phương án cụ thể nằm trong khoảng 1 mg đến khoảng 50 mg, theo phương án cụ thể khoảng 1 mg đến khoảng 25 mg, theo ứng dụng cụ thể. Theo phương án khác, chế độ liều hằng ngày được khuyến cáo để dùng qua đường miệng có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày, theo phương án cụ thể 1 mg/ngày đến 200 mg/ngày, theo hai đến bốn liều chia nhỏ.

Như được bàn luận trên đây, lượng và tần suất dùng các hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dùng của chúng sẽ được điều chỉnh theo quyết định của bác sỹ điều trị có xét đến các yếu tố như tuổi, tình trạng bệnh lý và thể trọng của bệnh nhân cũng như mức độ nghiêm trọng của triệu chứng được điều trị.

Chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, huyền phù và nhũ tương. Ví dụ, có thể là nước đã nêu hoặc dung dịch nước-propylen glycol để tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc thêm chất ngọt và chất cản quang cho dung dịch, huyền phù và nhũ tương dùng qua đường miệng. Chế phẩm dạng lỏng có thể còn bao gồm dung dịch để dùng qua đường trong mũi.

Chế phẩm khí dung thích hợp để xông có thể bao gồm dung dịch và chất rắn ở dạng bột, mà có thể là kết hợp với chất mang được dùng, như khí nén trợ, ví dụ, nitơ.

Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng liều rắn mà dự tính được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các dạng lỏng như vậy bao gồm dung dịch, huyền phù và nhũ tương.

Khía cạnh khác đề xuất sử dụng chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối được dụng của nó được bào chế để phân phối qua da. Chế phẩm phân phối qua da có thể ở dạng kem, nước xúc ngoài da, khí dung và/hoặc nhũ tương và có thể được bao gồm trong băng dán qua da thuộc loại chất nền hoặc nguồn lưu như thông thường trong lĩnh vực này cho mục đích này.

Khía cạnh khác đề xuất sử dụng chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối được dụng của nó được bào chế để phân phối dưới da. Khía cạnh khác đề xuất sử dụng chế phẩm thích hợp để phân phối qua đường miệng. Theo một số phương án, có thể có lợi nếu được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối được dụng của nó được bào chế ở dạng liều đơn vị. Ở các dạng như vậy, được phẩm được chia nhỏ thành các liều có kích thước thích hợp chứa lượng thích hợp của hoạt chất, ví dụ, lượng hữu hiệu để đạt được mục đích mong muốn. Mỗi trong số các phương án thay thế nêu trên được coi là thuộc các phương án khác nhau của sáng chế.

Khi được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung ("liệu pháp kết hợp"), các hợp chất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), có thể là được dùng cùng nhau hoặc theo thứ tự. Khi được dùng theo thứ tự, hợp chất theo sáng chế có thể là được dùng trước hoặc sau một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc sở thích của bệnh nhân.

Nếu được bào chế dưới dạng liều cố định, sản phẩm kết hợp như vậy sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối được dụng của nó nằm trong giới hạn liều được mô tả trong bản mô tả này và hoạt chất được hoặc điều trị còn lại nằm trong giới hạn liều của nó.

Liệu pháp kết hợp

Khía cạnh khác đề xuất các phương pháp điều trị sử dụng chế phẩm được dụng bao gồm hợp chất theo sáng chế, dưới dạng hóa chất nguyên chất hoặc tùy ý còn bao gồm các thành phần bổ sung. Các chế phẩm như vậy là được bao hàm để bào chế và sử dụng một mình hoặc liệu pháp kết hợp. Để bào chế được phẩm từ các hợp chất theo sáng chế, chất mang được dụng trợ có thể là chất rắn hoặc chất lỏng. Chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, hạt phân tán, viên nang, viên nhện và thuốc đạn. Bột và viên nén có thể bao gồm

khoảng 5 đến khoảng 95 % hoạt chất. Các chất mang rắn thích hợp là đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, magie cacbonat, magie stearat, bột talc, đường hoặc lactoza. Viên nén, bột, viên nhện và viên nang có thể được sử dụng dưới dạng liều rắn thích hợp để dùng qua đường miệng. Các ví dụ về chất mang được dùng và phương pháp sản xuất các chế phẩm có thể được tìm thấy trong A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Các ví dụ không giới hạn về các thuốc và hoạt chất bổ sung hữu ích trong liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh sốt rét, bao gồm các thuốc sau: Coartem® (Novartis International AG, Basel, Switzerland; artemete + lumefantrine), Eurartesim® (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., Rome, Italy; dihydroartemisinin-piperaquin), Pyramax® (Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea; pyronaridin-artesunate), ASAQ Winthrop® (Sanofi SA (Gentilly, France)/DNDi (Geneva, Switzerland); artesunate + amodiaquin), ASMQ (Cipla Limited (Mumbai, India)/DNDi, artesunate + mefloquine), SPAQ-CO™ (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd. (Shanghai), amodiaquin + sulfadoxin, pyrimethamine), Artesun® (Guilin Pharmaceutical, artesunate), artemete, artesunate, dihydroartemisinin, lumefantrine, amodiaquin, mefloquine, piperaquin, quinine, cloquine, atovaquone và proguanil và sulfadoxin-pyrimethamine, Tafenoquine (Glaxosmithkline), OZ439/PQP (Sanofi), OZ439/FQ (Sanofi), KAE609 (Novartis), KAF156 (Novartis), DSM265 (NIH/Takeda), và MK-4815 (Merck & Co., Inc., Powles *et al.*, *Antimicrobial Agents và Chemotherapy* 56(5): 2414–2419(2012)). Việc chọn hoạt chất bổ sung sẽ phụ thuộc vào bệnh hoặc rối loạn có mặt cần điều trị, như được xác định bởi bác sĩ điều trị hoặc nhà cung cấp y tế khác.

Do đó, sáng chế cũng đề xuất phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) hoặc (IE), hoặc muối được dùng của nó để ức chế plasmepsin X, plasmepsin IX hoặc plasmepsin X và IX, để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Plasmodium* hoặc để điều trị bệnh sốt rét trong đó phương pháp còn bao gồm cho đối tượng có nhu cầu này dùng một hoặc nhiều thuốc trị sốt rét bổ sung. Theo một số phương án, một hoặc nhiều thuốc trị sốt rét bổ sung là được chọn từ nhóm bao gồm: artemete, lumefantrine, dihydroartemisinin, piperaquin, pyronaridin, artesunate, amodiaquin, mefloquine, sulfadoxin, pyrimethamine, lumefantrine, quinine, cloquine, atovaquone, và proguanil.

Ví dụ thực hiện sáng chế

ACN = axetonitril

AcOEt = etylaxetat

Bu₃P= Bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0)

DCM = diclometan

DIAD= Diisopropyl azodicarboxylat

DIEA= N, N-Diisopropyletylamin, hoặc bazơ Hünig

DMF = N,N-Dimetylformamit

DMP= Dess–Martin periodinane

DMSO = dimetyl sulfoxit

EDC = EDCI= 1-etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)carbodiimide

EtOAc = etyl axetat

h = giờ

HOBt= Hydroxybenzotriazol

LCMS= Sắc ký lỏng–Khối phổ

LHMDS = LiHMDS= lithi bis(trimetylsilyl)amit

LiAlH₄=lithi nhôm hydrua

min = phút

Me = metyl

MeOH= CH₃OH=metanol

NaBH₄ = natri bohydrua

Na₂SO₄= natri sulfat

NH₄Cl= Amoni clorua

Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua

SFC = Sắc ký lỏng siêu hạn (Supercritical Fluid Chromatography)

TBAF= tetra-n-butylamoni florua

TEA= trietylamin

TFA = axit trifloaxetic

THF= tetrahydrofuran

TMS = Trimetylsilyl

CDCl_3 = clorofom nặng

CD_3OD = metanol nặng

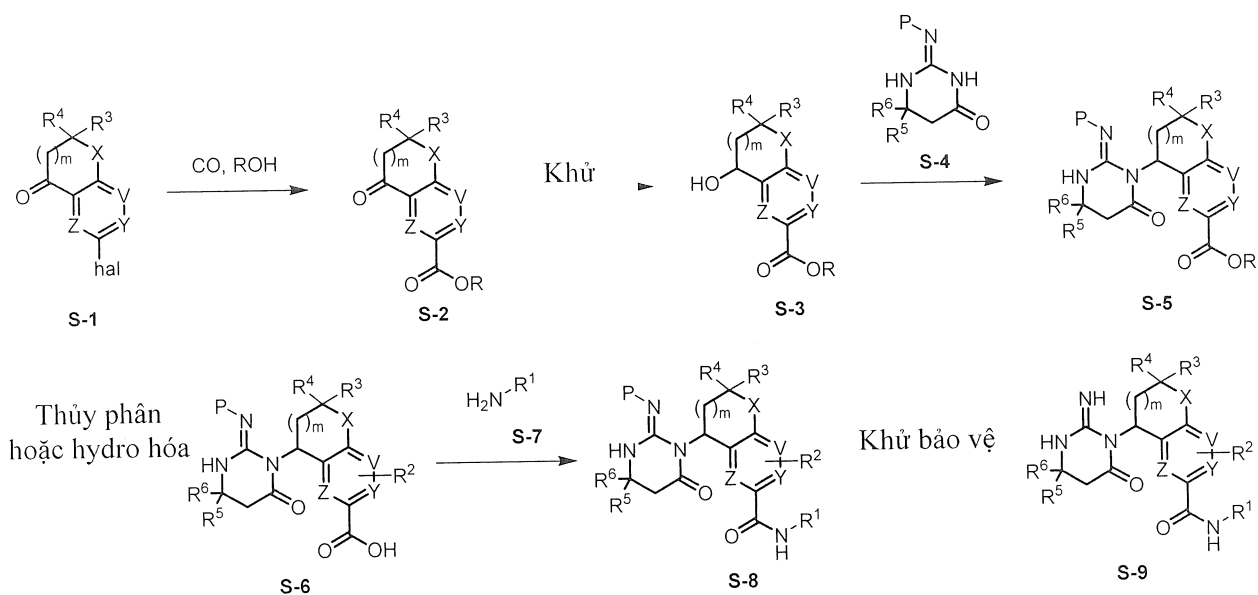
1 Áp suất tiêu chuẩn [atm] = 101325 pascal [Pa] = 14,6959488 psi

r.t = nhiệt độ trong phòng

Nghĩa của các từ viết tắt trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân được thể hiện như sau:
 s = singlet (vạch đơn), d = doublet (vạch bội 2), dd = double doublet (2 vạch bội 2), dt = double triplet (2 vạch bội 3), ddd = double double doublet (2 x 2 x vạch bội 2), sept = septet (vạch bội 7), t = triplet (vạch bội 3), m = multiplet (vạch bội), br = broad (rộng), brs = broad singlet (vạch đơn rộng), q = quartet (vạch bội 4), J = coupling constant (hằng số tương tác, hằng số ghép) và Hz = hertz.

Nhiều phương pháp để điều chế các hợp chất theo sáng chế là được mô tả trong các Sơ đồ và các Ví dụ sau. Nguyên liệu và chất trung gian được mua trên thị trường từ các nguồn catalô phổ biến hoặc được tạo ra bằng các quy trình đã biết, hoặc như được minh họa theo cách khác. Một số con đường được áp dụng thường xuyên đối với hợp chất có công thức (I') hoặc (I) là được mô tả trong các Sơ đồ sau. Trong một số trường hợp, thứ tự thực hiện các bước phản ứng trong các sơ đồ có thể được thay đổi để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Dấu hoa thị (*) có thể được sử dụng trong hình vẽ cấu trúc hóa học chỉ ra vị trí của tâm không đối xứng.

SƠ ĐỒ 1



Hợp chất trung gian có công thức S-2, trong đó hal là halogen như Cl, Br và I, là được điều chế từ S-1 sau khi cacbonyl hóa với sự có mặt của rượu. Việc khử keton ở S-2

có thể được thực hiện bằng cách raxemic hóa sử dụng nguồn hydrua như NaBH_4 hoặc LiAlH_4 hoặc tính chọn lọc lập thể sử dụng hydro hóa xúc tác không đối xứng hoặc xúc tác sinh học (ketoreductaza) thu được các rượu S-3. Xử lý S-3 bằng iminopyrimidon có bảo vệ N S-4 (WO2017142825) trong điều kiện Mitsunobu thu được chất trung gian S-5. Theo cách khác, rượu ở chất trung gian S-3 có thể được chuyển thành nhóm rời chuyển như mesylat, tosylat hoặc halogen mà có thể được thay bằng iminopyrimidon S-4 thu được chất trung gian S-5. Việc thủy phân hoặc hydro hóa este S-5 có axit hoặc bazơ xúc tác tiếp theo là việc liên hợp với amin S-7 tạo ra chất trung gian S-8 mà sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ thu được sản phẩm có công thức S-9.

Các phản ứng nhạy với độ ẩm hoặc không khí được thực hiện bên trong hộp găng tay hoặc trong môi trường nitơ hoặc argon sử dụng các dung môi và chất phản ứng (thuốc thử) khan. Quá trình phản ứng được xác định bằng sắc ký lớp mỏng phân tích (TLC) thường được thực hiện với các đĩa TLC phủ sẵn hoặc Sắc ký lỏng-khối phổ (LC/MS).

Thông thường, hệ thống LC-MS phân tích được sử dụng gồm nền tảng Waters ZQ™ có ion hóa bằng đầu phun điện tử theo chế độ phát hiện ion dương với HPLC loại Agilent 1100 có bộ lấy mẫu tự động. Cột thường là Waters Xterra MS C18, $3,0 \times 50$ mm, $5 \mu\text{m}$ hoặc Waters Acquity UPLC® BEH C18 $1,0 \times 50$ mm, $1,7 \mu\text{m}$. Lưu lượng là 1 mL/min, và thể tích tiêm là $10 \mu\text{L}$. Phát hiện UV là trong khoảng 210–400 nm. Pha động gồm dung môi A (nước + 0,05% TFA) và dung môi B (MeCN + 0,05% TFA) với gradien 100% dung môi A trong 0,7 min chuyển sang 100% dung môi B trong 3,75 min, được duy trì trong 1,1 min, sau đó đảo ngược về 100% dung môi A trong 0,2 min.

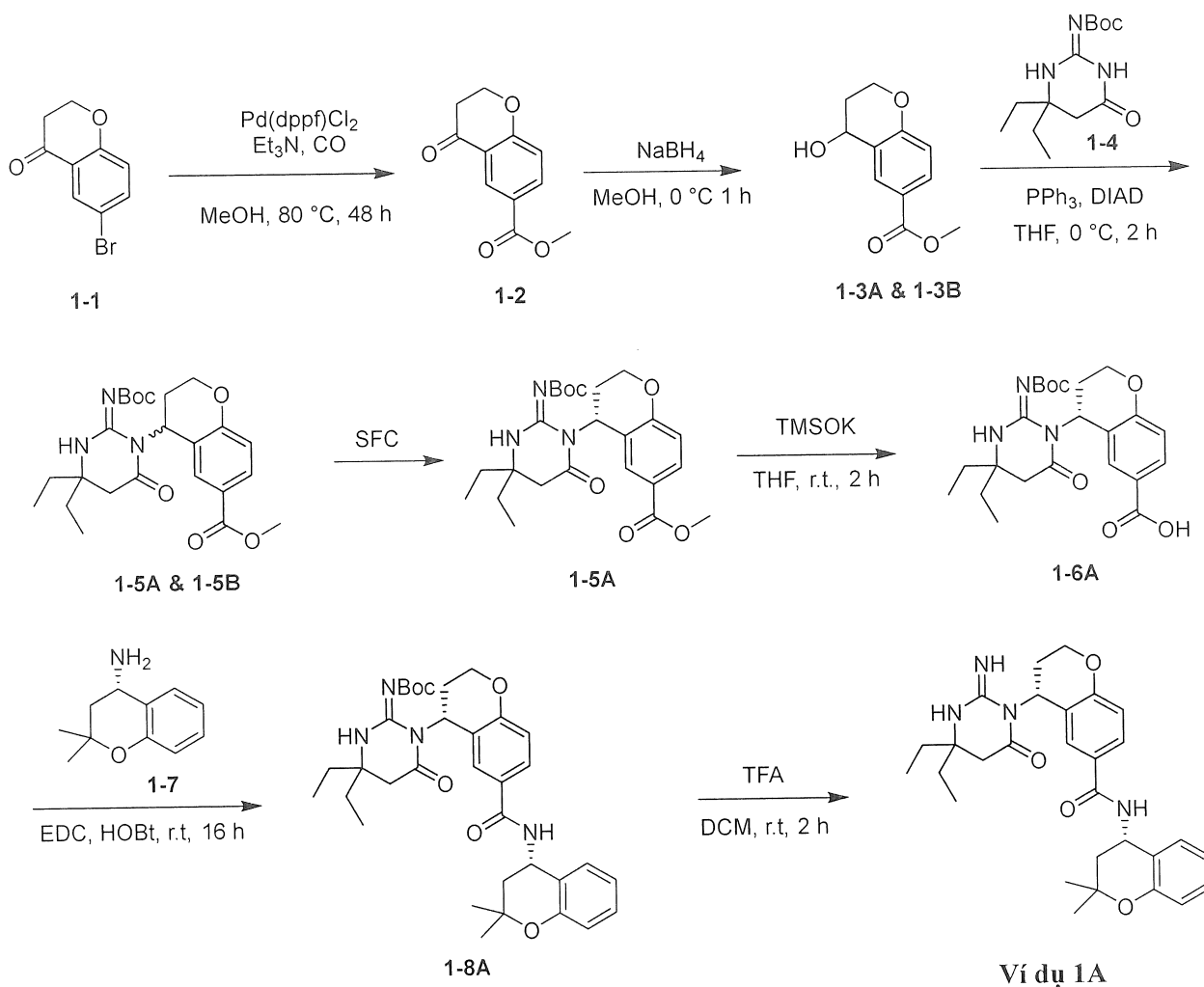
Tinh chế bằng HPLC điều chế thường được thực hiện sử dụng hệ thống có định hướng khối phổ hoặc hệ thống có định hướng phi khối. Thông thường, chúng được thực hiện trên Waters Chromatography Workstation có cấu hình hệ thống LC-MS gồm: hệ thống Waters ZQ™ single quad MS có ion hóa bằng đầu phun điện tử, bơm gradien Waters 2525 Gradient Pump, bộ tiêm/thu mẫu Waters 2767 Injector/Collector, bộ dò Waters 996 PDA Detector, các điều kiện MS gồm: 150–750 amu, phun điện tử theo chế độ phát hiện ion dương, thu mẫu được khởi động bởi MS, và cột Waters SUNFIRE® C-18 5-micron, 30 mm (id) $\times$ 100 mm. Các pha động gồm hỗn hợp gồm axetonitril (10–100%) trong nước chứa 0,1% TFA. Lưu lượng được duy trì ở 50 mL/min, thể tích tiêm là $1800 \mu\text{L}$, và khoảng phát hiện UV là 210–400 nm. Hệ thống HPLC điều chế khác được sử dụng là Gilson Workstation gồm: bộ tiêm/thu mẫu Gilson GX-281 Injector/Collector, bộ dò Gilson UV/VIS-155 Detector, các bơm Gilson 333 và 334 Pumps, và cột Phenomenex Gemini-NX C-18 5-micron, 50 mm (id) $\times$ 250 mm hoặc cột Waters XBridge™ C-18 5-micron

OBD™, 30 mm (id) x 250 mm. Các pha động gồm hỗn hợp gồm axetonitril (0-75%) trong nước chứa 5mmol (NH₄)HCO₃. Lưu lượng được duy trì ở 50 mL/min cho cột Waters Xbridge™ và 90 mL/min cho cột Phenomenex Gemini. Thể tích tiêm nằm trong khoảng 1000-8000 μ L, và khoảng phát hiện UV là 210–400 nm. Gradient pha động được tối ưu hóa cho hợp chất cụ thể. Các phản ứng được thực hiện sử dụng bức xạ vi sóng thường được thực hiện sử dụng Emrys Optimizer do Personal Chemistry sản xuất, hoặc Initiator do Biotage sản xuất. Việc cô dung dịch được thực hiện trên thiết bị quay bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký nhanh thường được thực hiện sử dụng thiết bị Biotage® Flash Chromatography (Dyax Corp.), thiết bị ISCO CombiFlash® Rf, hoặc ISCO CombiFlash® Companion XL trên silicagel (32-63 μ M, cỡ lỗ 60 Å) trong các hộp đóng gói sẵn có kích thước được chỉ rõ. Phổ ¹H NMR được thu bằng quang phổ kế ở 500 MHz trong dung dịch CDCl₃ trừ khi có quy định khác. Dịch chuyển hóa học được thông báo dưới dạng phần triệu (ppm). Tetrametylsilan (TMS) được sử dụng làm chuẩn nội trong dung dịch CDCl₃, và đỉnh CH₃OH còn lại hoặc TMS được sử dụng làm chuẩn nội trong dung dịch CD₃OD. Các hằng số tương tác (J) được thông báo dưới dạng hertz (Hz). Sắc ký phân tích không đối xứng được thực hiện phổ biến nhất là trên một trong số các cột CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, hoặc CHIRALCEL® OJ (250x4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) có ghi rõ phần trăm etanol trong hexan (%Et/Hex) hoặc isopropanol trong heptan (%IPA/Hep) làm các hệ dung môi đẳng dòng. Sắc ký điều chế không đối xứng được thực hiện trên một trong số các cột CHIRALPAK AS, CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20x250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) với các hệ dung môi đẳng dòng mong muốn được xác nhận bằng điều kiện sắc ký phân tích không đối xứng hoặc sắc ký lỏng siêu hạn (SFC).

Cần hiểu rằng tâm không đối xứng trong hợp chất có thể tồn tại ở cấu hình lập thể "S" hoặc "R", hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai cấu hình này. Bên trong phân tử, mỗi liên kết được vẽ dưới dạng đường thẳng từ tâm không đối xứng bao gồm cả hai đồng phân lập thể (R) và (S) cũng như hỗn hợp của chúng.

VÍ DỤ 1A

4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-N-((*S*)-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit



Bước A: metyl 4-oxocroman-6-carboxylat **1-2**

Pd(dppf)Cl_2 (11,28 g, 15,41 mmol) và triethylamin (64,5 mL, 462 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 6-bromocroman-4-on **1-1** (35 g, 154 mmol) trong MeOH (120 mL) ở 25 °C. Dung dịch được khuấy ở 80 °C trong 48 giờ trong môi trường khí CO (50 psi). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(120 g), Dung môi giải hấp theo gradien 10% Etyl axetat/ete dầu hỏa @55 mL/min) thu được metyl 4-oxocroman-6-carboxylat **1-2**.

MS (ESI) m/z : 248,1($M+41+H^+$)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,12 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,60 - 4,65 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H).

Bước B: metyl 4-hydroxycroman-6-carboxylat **1-3A & 1-3B**.

Natri bohýdrua (3,03 g, 80 mmol) ở 0 °C được thêm từng phần vào dung dịch chứa methyl 4-oxocroman-6-carboxylat **1-2** (15 g, 72,7 mmol) trong MeOH (100 mL). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp này được dập tắt bằng cách thêm NH₄Cl bão hòa (50 mL), sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được cặn, được thêm nước (100 mL), được chiết bằng EtOAc (50 mL*2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS (40 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~22% Etyl axetat/ete dầu hỏa @50 mL/min) thu được methyl 4-hydroxycroman-6-carboxylat **1-3A & 1-3B**.

MS (ESI) *m/z*: 209,0 (M+H⁺).

¹H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 8,03 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 3H)

Bước C: (*E*)-methyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylat **1-5A & 1-5B**.

DIAD (18,86 mL, 96 mmol) được thêm bằng cách nhỏ giọt vào dung dịch chứa (*Z*)-tert-butyl (4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **1-4** (12,94 g, 48,0 mmol), methyl 4-hydroxycroman-6-carboxylat **1-3A & 1-3B** (10 g, 48,0 mmol) và triphenylphosphin (25,2 g, 96 mmol) trong THF (50 mL) ở 0 °C trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước (60 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL*2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(40 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~25% Etyl axetat/ete dầu hỏa @50 mL/min) thu được (*E*)-methyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylat **1-5A & 1-5B**.

MS (ESI) *m/z*: 460,2 (M+H⁺).

¹H NMR (500MHz, clorofom-d) δ 7,75 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 7,0, 10,1 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,02 - 0,89 (m, 6H)

Bước D: Methyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylat **1-5A**

Metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)croman-6-carboxylat **1-5A** (6,5 g, 14,14 mmol) được tinh chế bằng SFC trên (Thiết bị SFC 5, Phương pháp Cột DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*50mm,10um), Điều kiện 0,1% aqNH₃ MeOH, bắt đầu B 40%, kết thúc B 40%, Lưu lượng (mL/min) 200, Lần tiêm 150) thu được metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)croman-6-carboxylat **1-5A** (R_t=6,460min).

MS (ESI) *m/z*: 460,2 (M+H⁺).

1-5A: ¹H NMR (500MHz, clorofom-d) δ 10,10 (s, 1H), 7,75 (dd, *J*=2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,83 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,45 - 6,31 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,03 - 0,90 (m, 6H)

Bước E: Axit 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)croman-6-carboxylic **1-6A**

Kali trimetylsilanolat (1,842 g, 14,36 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)croman-6-carboxylat **1-5A** (2,2 g, 4,79 mmol) trong THF (35 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 22 °C trong 1 giờ. Dung dịch chứa axit 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)croman-6-carboxylic **1-6A** được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế hoặc xử lý gì thêm.

MS (ESI) *m/z*: 446,1 (M+H⁺)

Bước F: tert-butyl (1-(6-(((*S*)-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)croman-4-yl)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1*H*)-yliden)carbamate **1-8A**

DIEA (3,14 mL, 17,96 mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)croman-6-carboxylic **1-6A** (2,0 g, 4,49 mmol), EDC (1,721 g, 8,98 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol **7** (1,213 g, 8,98 mmol) và (*S*)-2,2-dimethylcroman-4-amin (1,591 g, 8,98 mmol) trong THF (35 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 22 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (10 mL), và được chiết bằng EtOAc (30 mL * 3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế

bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(40 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~26% AcOEt/ete dầu hỏa @50 mL/min) thu được tert-butyl (1-(6-(((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)croman-4-yl)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **1-8A**.

MS (ESI) m/z : 605,4 ($M+H^+$)

1H NMR (400MHz, chloroform- d) δ 10,10 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 3H), 6,48 - 6,34 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,53 - 5,39 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,56 (m, 7H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (m, 6H)

Bước G: 4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamide **Ví dụ 1A**

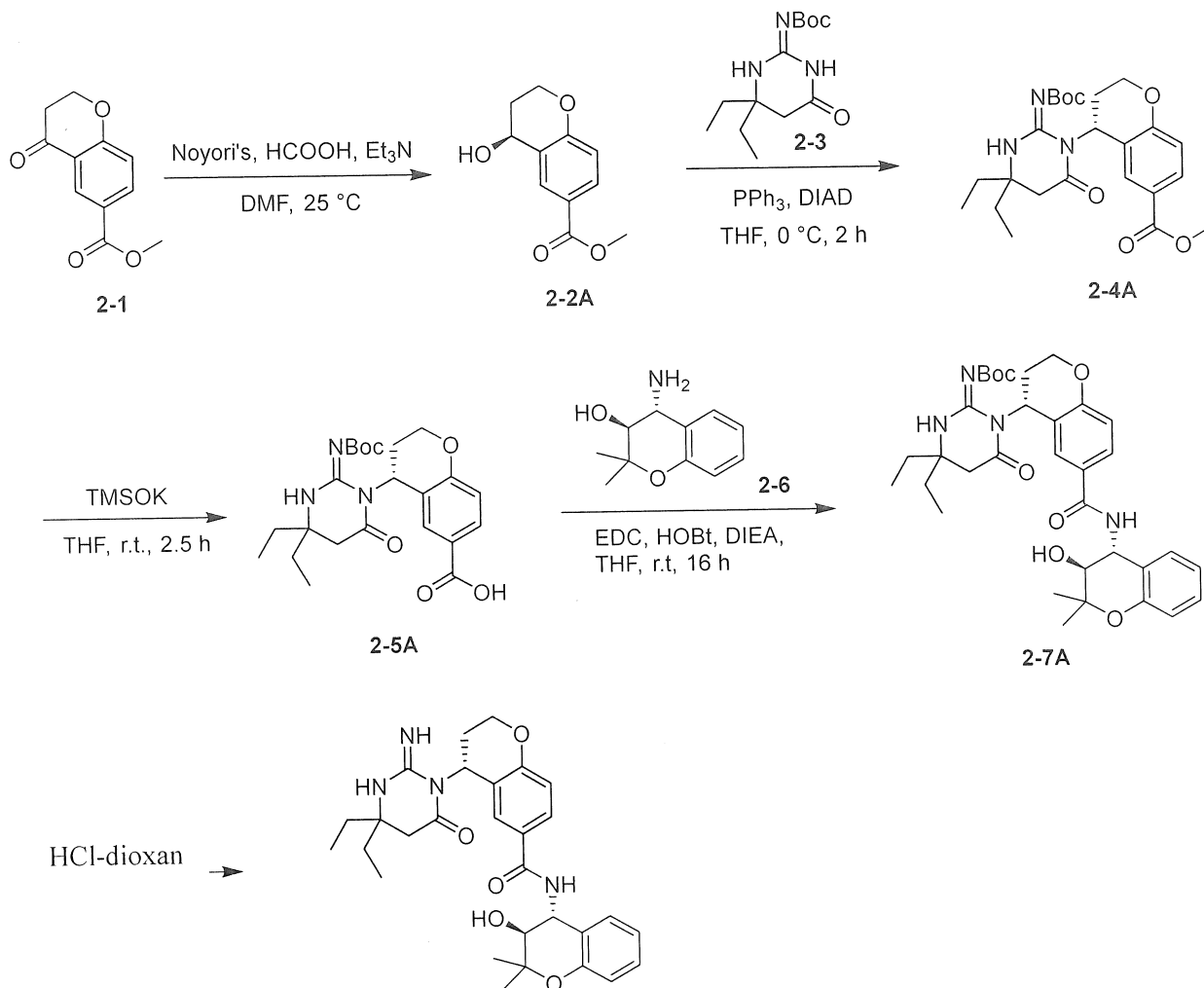
Dung dịch chứa tert-butyl (1-(6-(((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)croman-4-yl)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **1-8A** (2,4 g, 3,97 mmol) trong DCM (15 mL) và TFA (3 mL) được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng Prep-HPLC (0,1% TFA) (Thiết bị EG Phương pháp Cột Waters XSELECT C18 150*30mm*5 μ m Điều kiện nước (0,1%TFA)-ACN Bắt đầu B 22 Kết thúc B 55 Thời gian Gradien (min) 11 100%B Thời gian giữ (min) 2 Lưu lượng (mL/min) 25 Lần tiêm 10) thu được 4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamide **Ví dụ 1A**.

MS (ESI) m/z : 505,3 ($M+H^+$)

1H NMR (400MHz, metanol- d_4) δ 8,54 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,54 - 5,38 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,22 (t, $J=10,8$ Hz, 1H), 2,93 - 2,67 (m, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,98 - 0,93 (m, 6H)

VÍ DỤ 2A

4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-N-((3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit



Ví dụ 2A

Bước A: (*S*)-metyl 4-hydroxycroman-6-carboxylat **2-2A**

Dung dịch chứa axit formic (30 g, 652 mmol) và triethylamin (120 g, 1186 mmol) trong DMF (320 mL) được khuấy trong 15 min, sau đó metyl 4-oxocroman-6-carboxylat **2-1** (40 g, 194 mmol) và (*S,S*)-N-(p-toluensulfonyl)-1,2-diphenyletandiamin(clo)([-xymen)ruteni(II) (1,234 g, 1,940 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 giờ ở 25 °C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (300 mL), và được chiết bằng EtOAc (250 mL*3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS (150 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~30% Etyl axetat/ete dầu hỏa @65 mL/min) thu được (*S*)-metyl 4-hydroxycroman-6-carboxylat **2-2A**.

MS (ESI) m/z : 209,0 ($M+H^+$)

1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,50$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,81 (q, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,59 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H).

Bước B: metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylat **2-4A**

(*E*)-diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (34,0 mL, 173 mmol) được thêm bằng cách nhỏ giọt vào dung dịch chứa (*Z*)-tert-butyl (4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat **2-3** (40 g, 149 mmol), metyl 4-hydroxycroman-6-carboxylat **2-2A** (30 g, 144 mmol) và triphenylphosphin (48 g, 183 mmol) trong THF (500 mL) ở 0 °C trong môi trường khí N_2 . Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(150 g), Dung môi giải hấp theo gradient 0~5% AcOEt/DCM @65 mL/min) thu được metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylat **2-4A**.

MS (ESI) m/z : 460,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10,48-10,83 (m, 1H), 7,78 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,93-6,04 (m, 1H), 4,43 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 0,90-0,99 (m, 6H).

Bước C: Axit (*R*)-4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylic **2-5A**

Kali trimetylsilanolat (7,54 g, 58,8 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (*R*)-metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylat **2-4A** (9,0 g, 19,59 mmol) trong THF (300 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 22 °C trong 2,5 giờ. Dung dịch chứa axit (*R*)-4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylic **2-5A** được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế hoặc xử lý gì thêm.

MS (ESI) m/z : 446,0 ($M+H^+$)

Bước D: tert-butyl (4,4-dietyl-1-((*R*)-6-(((3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)croman-4-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat **2-7A**

DIEA (13,69 mL, 78 mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit (*R*)-4-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxylic **2-5A** (8,73 g, 19,60 mmol), EDC (9,39 g, 49,0 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (5,30 g, 39,2 mmol) và (3*S*,4*R*)-4-amino-2,2-dimethylcroman-3-ol **2-6** (4,54 g, 23,51 mmol) trong THF (300 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy

ở 22 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (80 mL), và được chiết bằng EtOAc (80 mL x 3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(150 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~30% Etyl axetat/ete dầu hỏa @65 mL/min) thu được tert-butyl (4,4-diethyl-1-((*R*)-6-(((3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)croman-4-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1*H*)-yliden)carbamate **2-7A**.

MS (ESI) *m/z*: 621,3 (M+H⁺)

¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ 10,12 (br, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,94 (dt, *J*=1,0, 7,5 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,34-6,43 (m, 2H), 5,11-5,12 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,23 (dt, *J*=2,0, 11,5 Hz, 1H), 3,73 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,68-2,83 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 4H), 1,49-1,50 (m, 12H), 1,28 (s, 3H), 0,90-0,98 (m, 6H).

Bước E: 4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-N-((3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid **Ví dụ 2A**

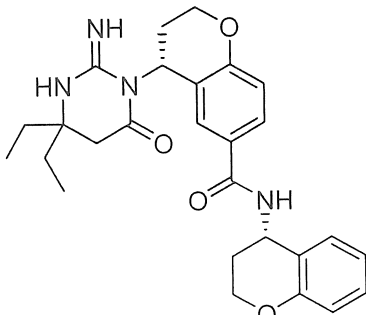
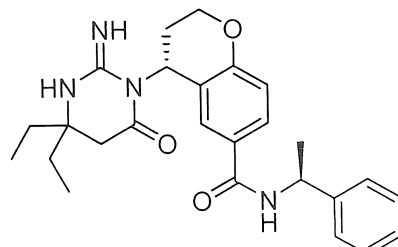
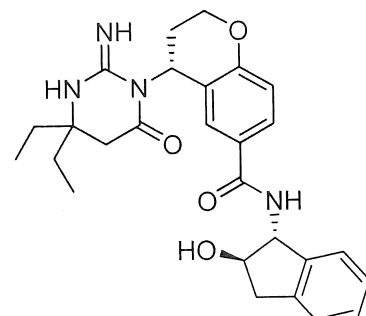
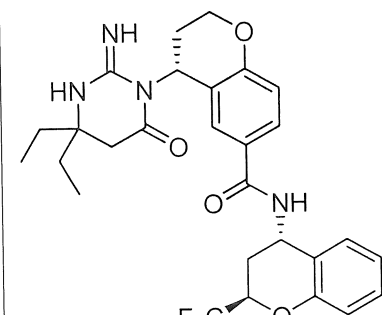
Dung dịch chứa tert-butyl (4,4-diethyl-1-(6-(((3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)croman-4-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1*H*)-yliden)carbamate **2-7A** (14 g, 22,55 mmol) trong HCl-dioxan (4M) (200 mL) được khuấy ở 25 °C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC (Thiết bị ACSSH-PrepL-K2 Phương pháp Cột YMC-Triart Prep C18 250*50mm*10um Điều kiện nước (0,1%TFA)-ACN Bắt đầu B 20 Kết thúc B 50 Thời gian Gradien (min) 25 100%B Thời gian giữ (min) 3 Lưu lượng (mL/min) 120) thu được 4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-N-((3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid **Ví dụ 2A**.

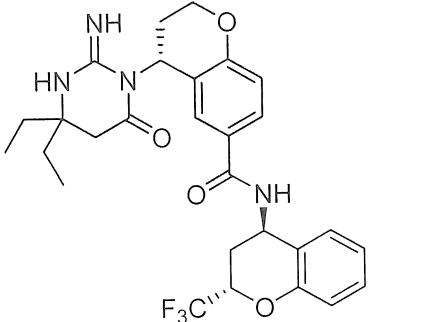
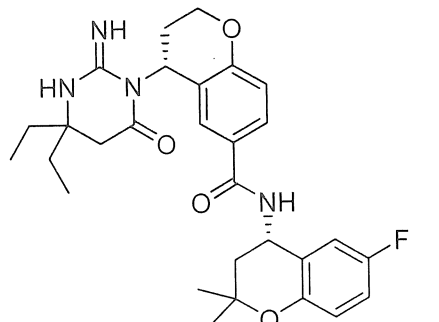
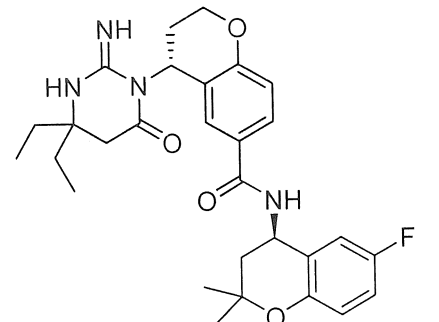
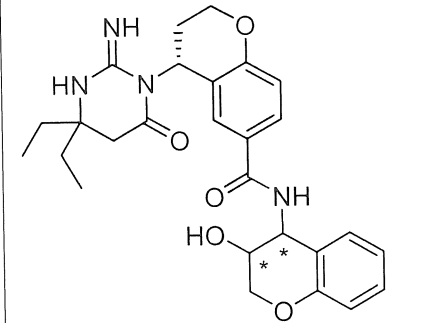
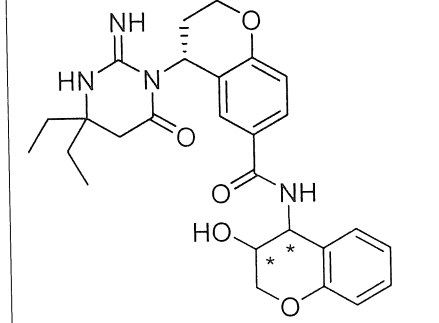
MS (ESI) *m/z*: 521,3 (M+H⁺)

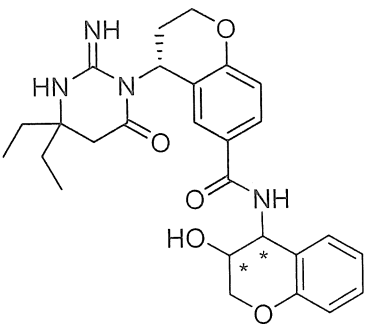
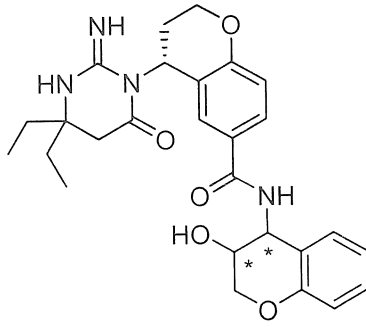
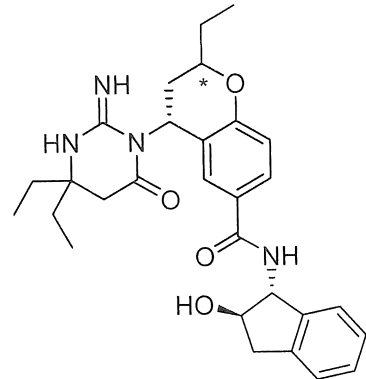
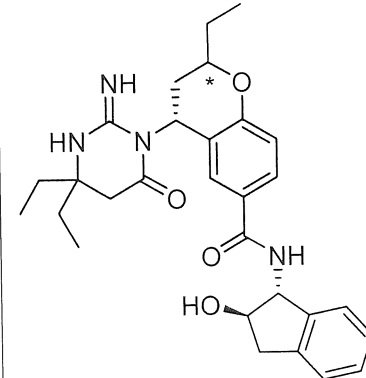
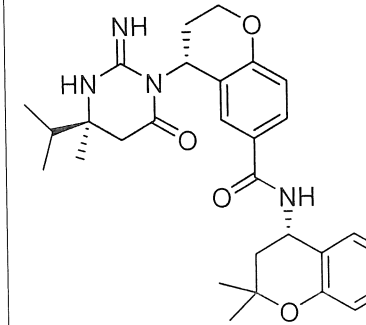
¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 6,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,30-5,88 (m, 1H), 5,22 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,49 (td, *J*=3,6, 11,6 Hz, 1H), 4,21 (t, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 2,65-2,87 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,62-1,81 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,91-0,98 (m, 6H).

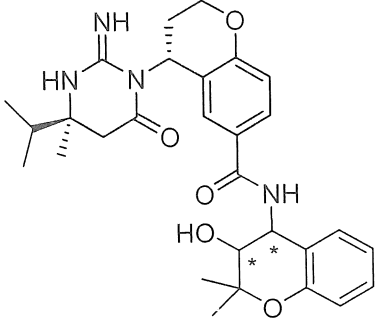
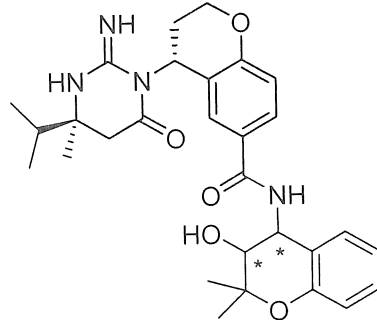
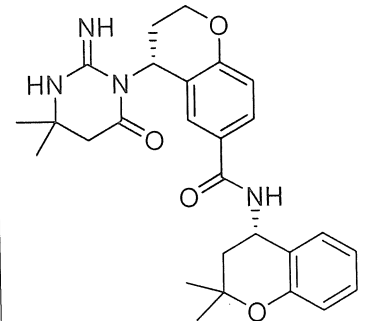
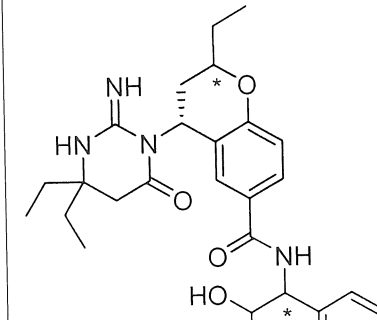
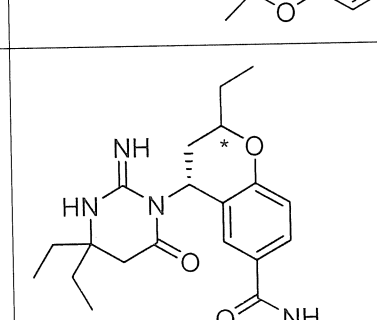
Các hợp chất trong Bảng 1-4 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 1 và các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Các chất đồng phân được tách ra bằng HPLC điều chế và/hoặc SFC điều chế không đối xứng.

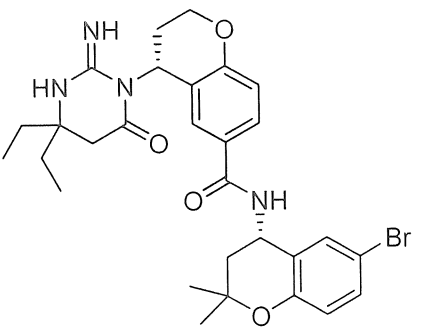
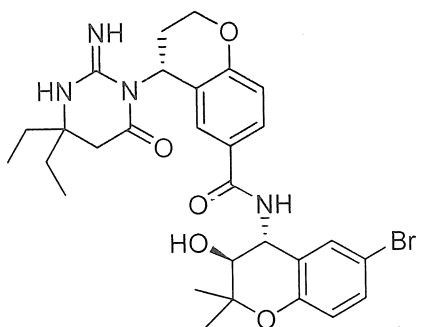
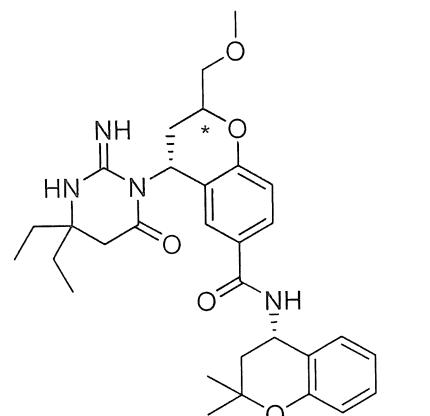
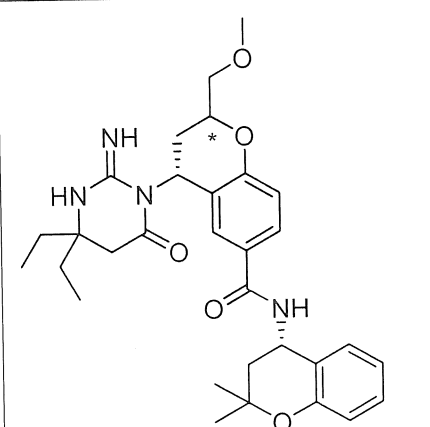
Bảng 1

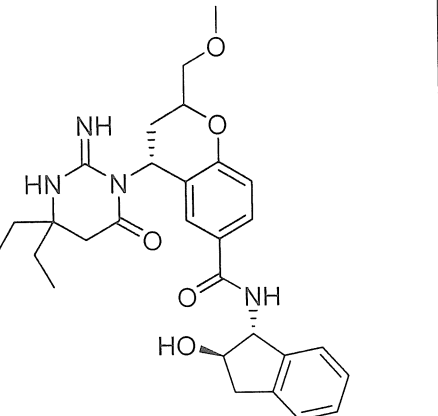
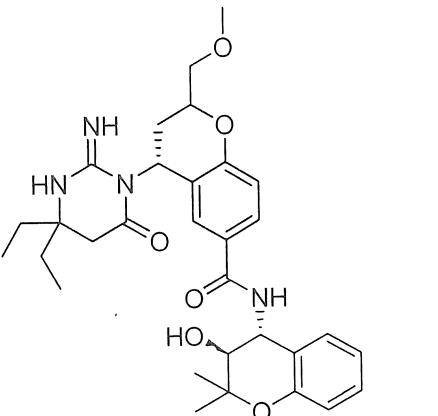
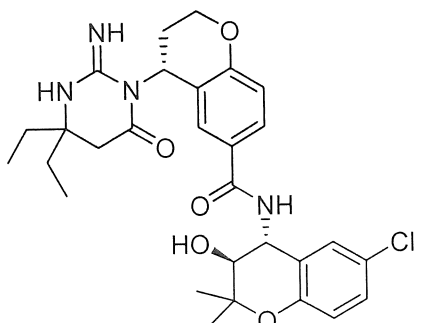
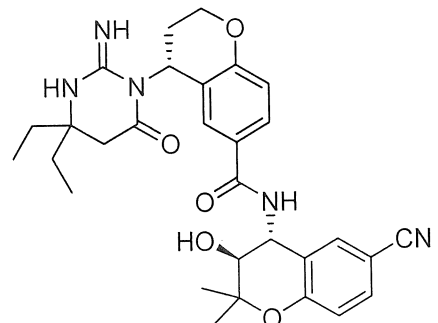
Ví dụ	Cấu trúc	LC/MS (M+1) ⁺	Tên
3A		477,5	(R)-N-((S)-croman-4-yl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
4A		449,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-1-phenylethyl)croman-6-carboxamit
5A		477,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)croman-6-carboxamit
6A		545,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((2R,4S)-2-(trifluoromethyl)croman-4-yl)croman-6-carboxamit

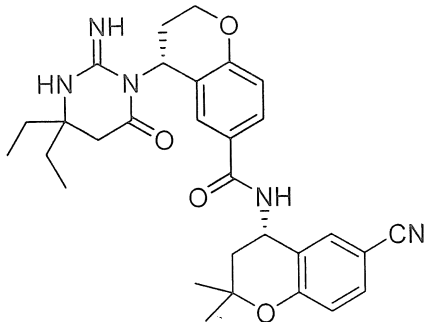
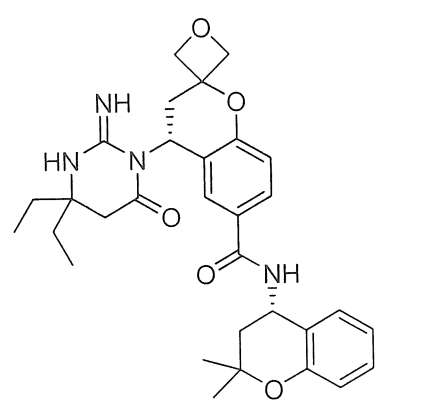
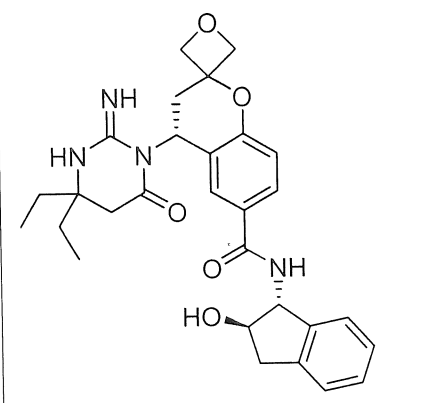
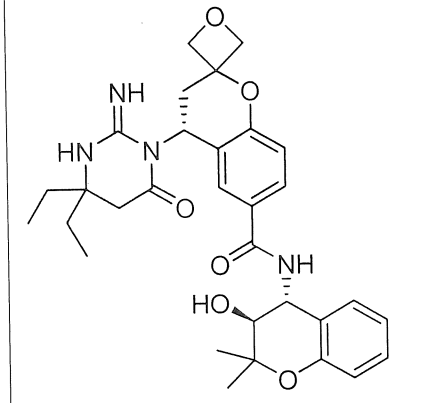
6B		545,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((2S,4R)-2-(trifluoromethyl)croman-4-yl)croman-6-carboxamit
7A		523,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-6-fluoro-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit
7B		523,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((R)-6-fluoro-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit
8A		493,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(3-hydroxycroman-4-yl)croman-6-carboxamit
8B		493,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(3-hydroxycroman-4-yl)croman-6-carboxamit

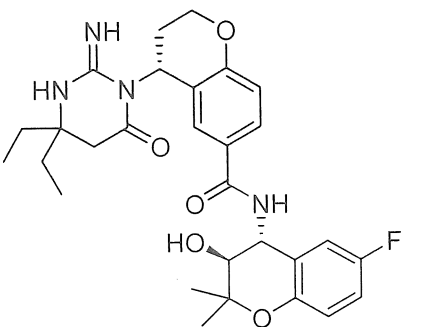
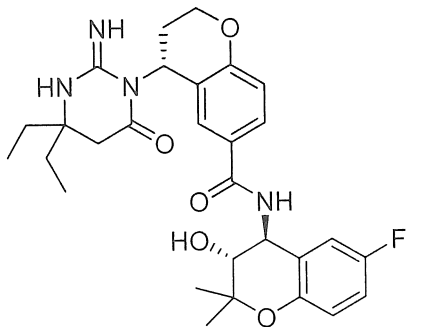
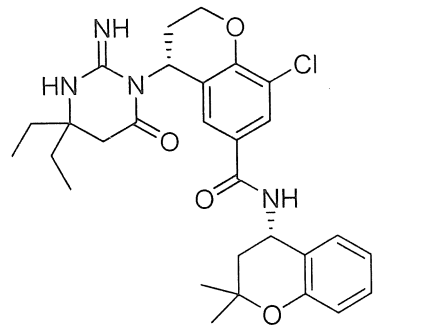
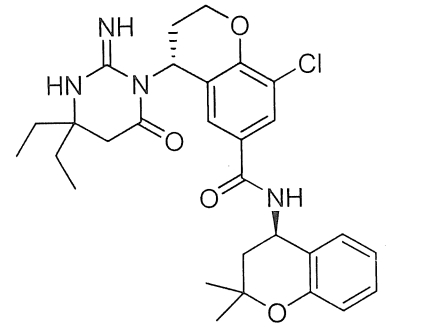
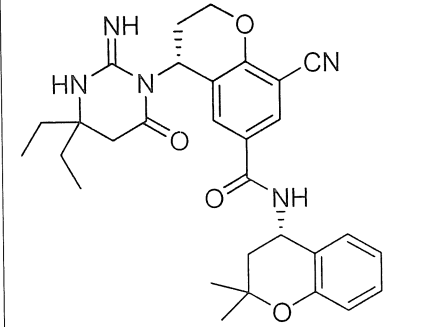
8C		493,1	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(3-hydroxycroman-4-yl)croman-6-carboxamit
8D		493,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(3-hydroxycroman-4-yl)croman-6-carboxamit
9A		505,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-ethyl-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)croman-6-carboxamit
9B		505,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-ethyl-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)croman-6-carboxamit
10A		505,3	(R)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit

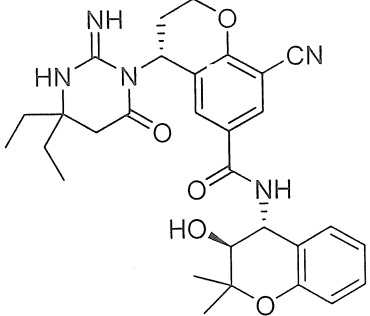
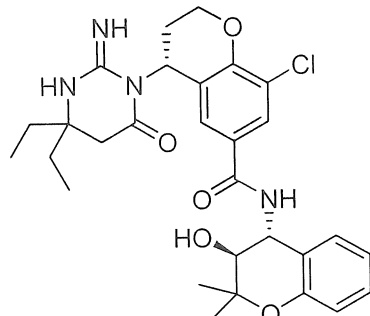
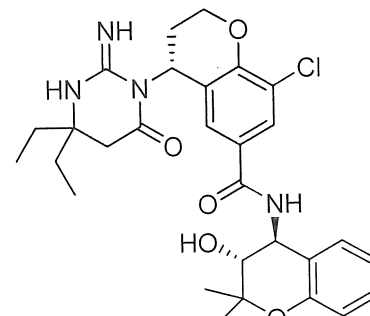
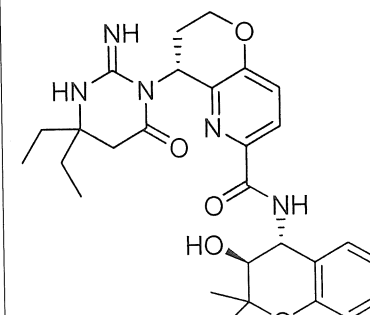
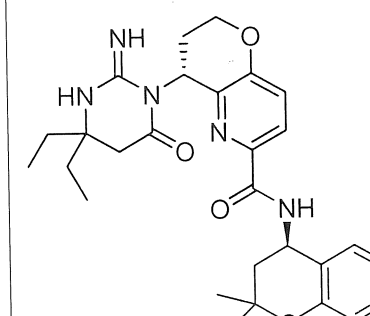
11A		521,4	(4R)-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
11B		521,3	(4R)-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
12A		477,3	(R)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
13A		549,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-ethyl-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit
13B		549,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-ethyl-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit

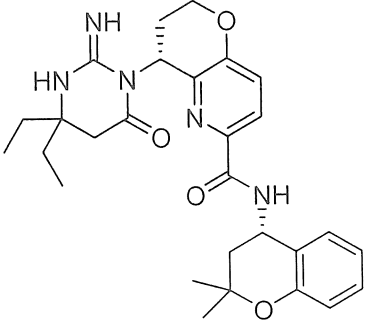
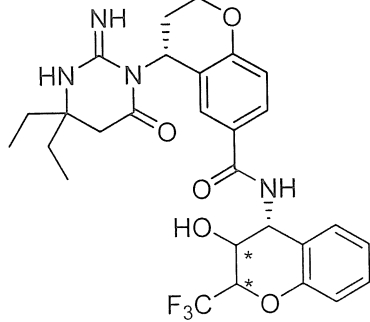
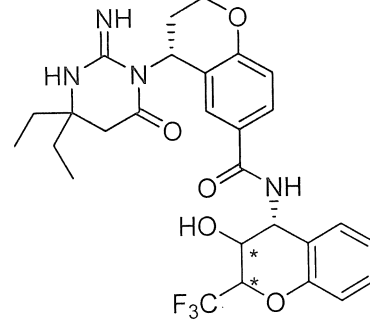
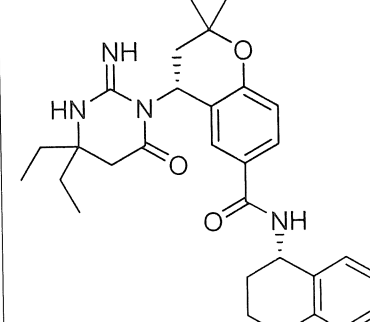
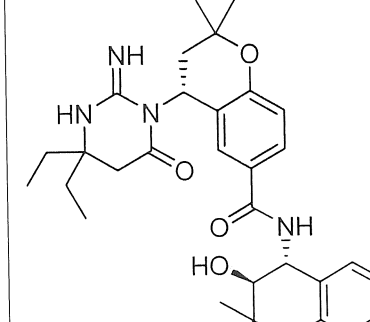
14A		583,1, 585,2	(R)-N-((S)-6-bromo-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
15A		599,2,601,3	(R)-N-((3S,4R)-6-bromo-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
16A		549,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
16B		549,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit

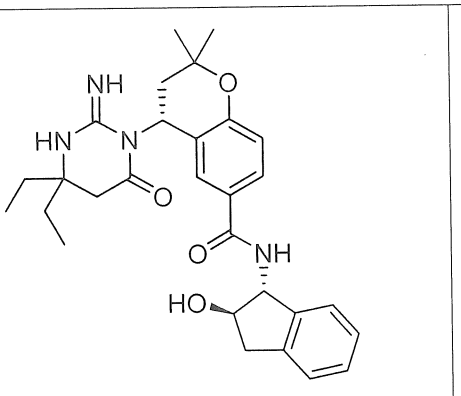
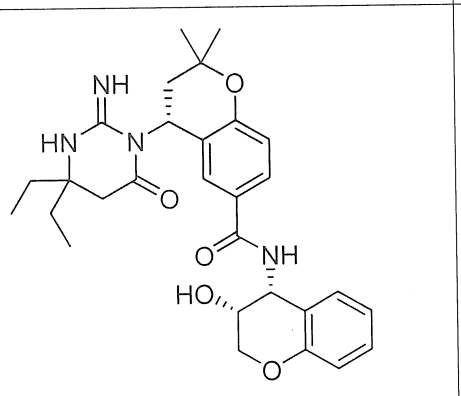
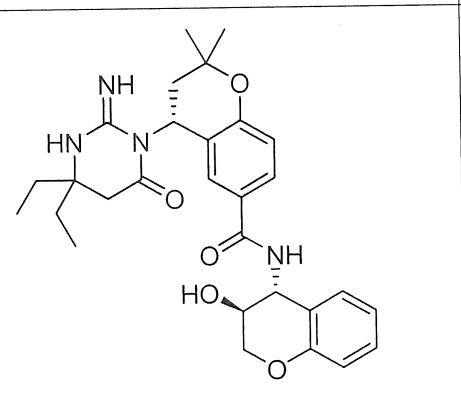
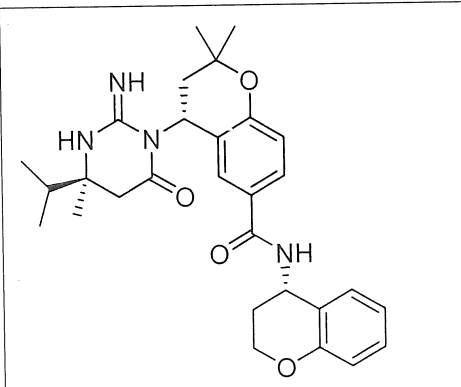
17A		521,3	(4R)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
18A		565,3	(4R)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
19A		555,2, 557,3	(R)-N-((3S,4R)-6-chloro-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
20A		546,3	(R)-N-((3S,4R)-6-cyano-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit

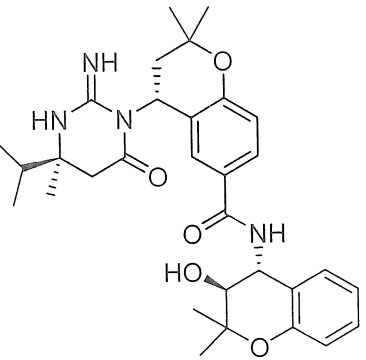
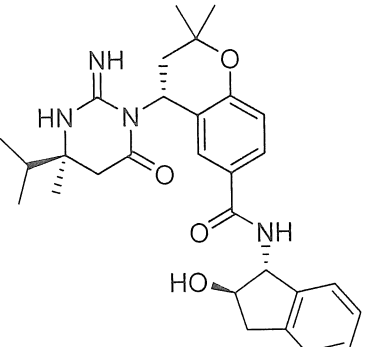
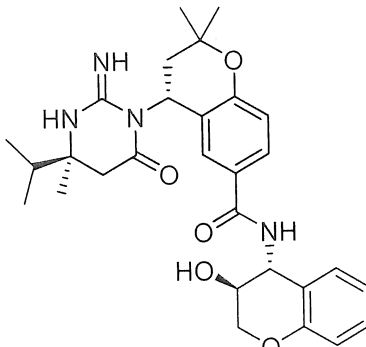
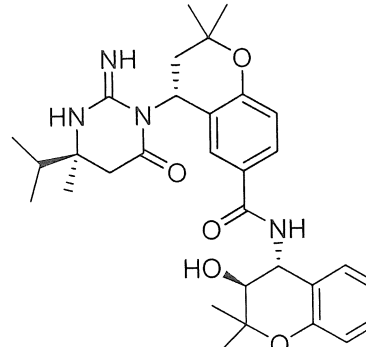
21A		530,3	(R)-N-((S)-6-cyano-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamid
22A		547,4	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)spiro[croman-2,3'-oxetan]-6-carboxamid
23A		519,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)spiro[croman-2,3'-oxetan]-6-carboxamid
24A		563,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)spiro[croman-2,3'-oxetan]-6-carboxamid

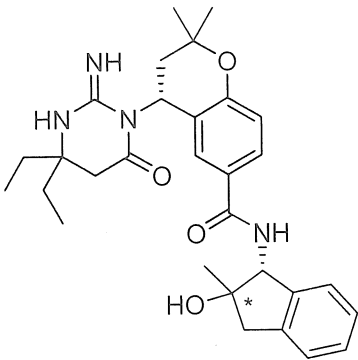
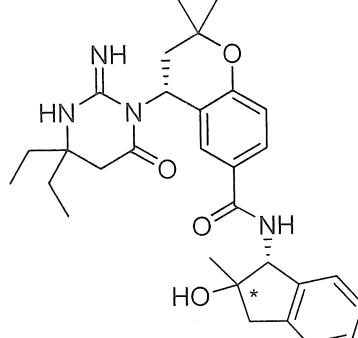
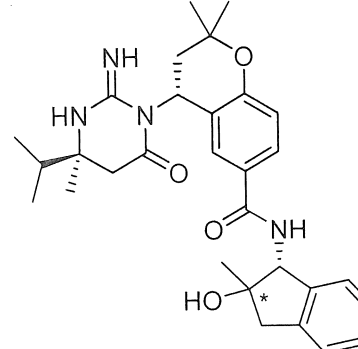
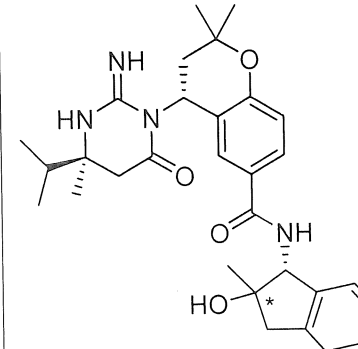
25A		539,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid
25B		539,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3R,4S)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid
26A		539,3, 541,3	(R)-8-chloro-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid
26B		539,2, 541,3	(R)-8-chloro-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((R)-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid
27A		530,3	(R)-8-cyano-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid

28A		546,3	(R)-8-cyano-4-((4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit
29A		555,3,557,3	(R)-8-chloro-4-((4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit
29B		555,3, 557,3	(R)-8-chloro-4-((4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3R,4S)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit
30A		522,3	(R)-4-((4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-6-carboxamit
31A		506,3	(R)-4-((4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((R)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-6-carboxamit

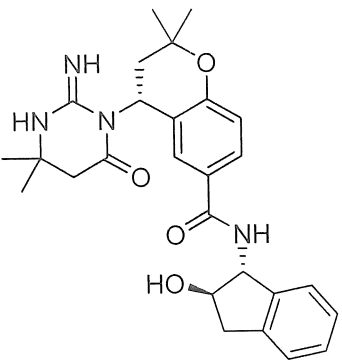
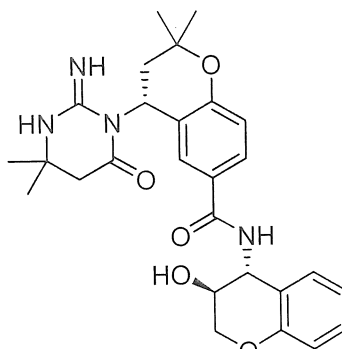
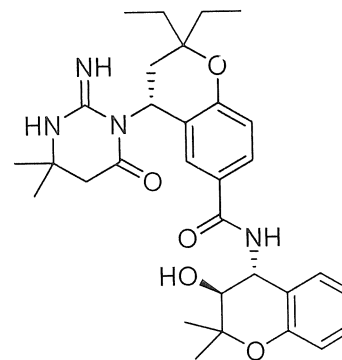
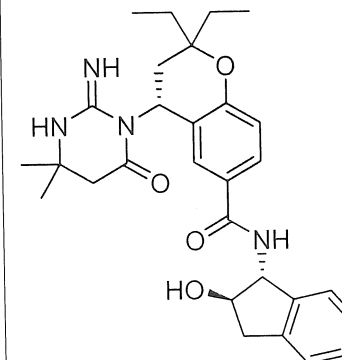
31B		506,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-6-carboxamit
32A		561,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((4R)-3-hydroxy-2-(triflometyl)croman-4-yl)croman-6-carboxamit
32B		561,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((4R)-3-hydroxy-2-(triflometyl)croman-4-yl)croman-6-carboxamit
33A		505,3	(R)-N-((S)-croman-4-yl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
34A		549,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit

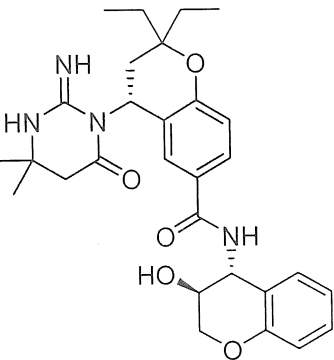
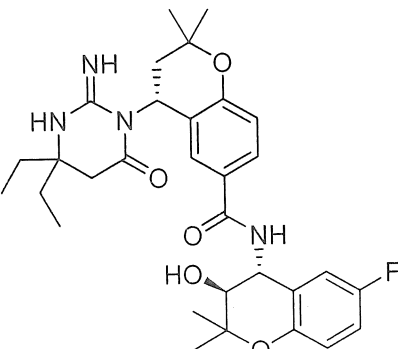
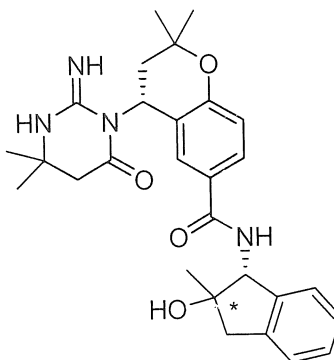
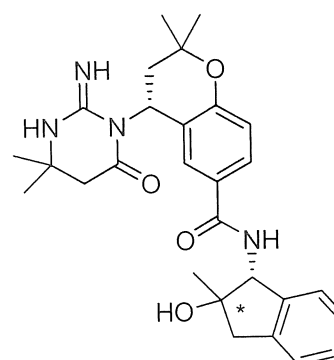
35A		505,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamid
36A		521,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3R,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamid
36B		521,6	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamid
37A		521,2	(R)-N-((S)-croman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamid

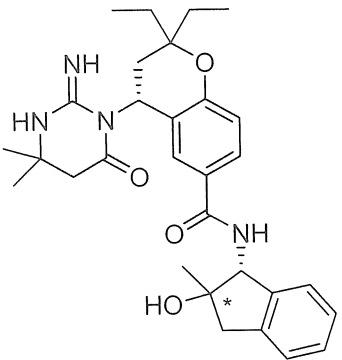
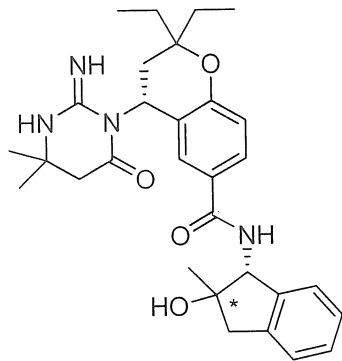
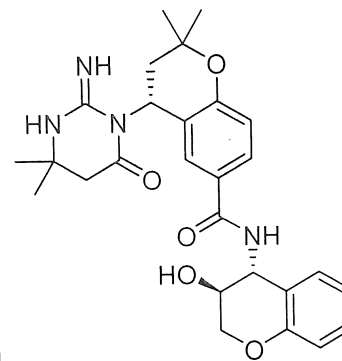
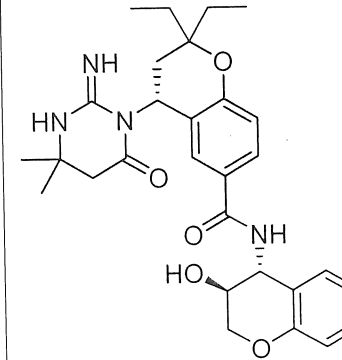
38A		549,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
39A		505,3	(R)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
40A		521,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
41A		567,3	(R)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit

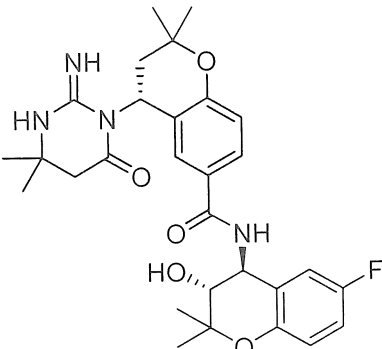
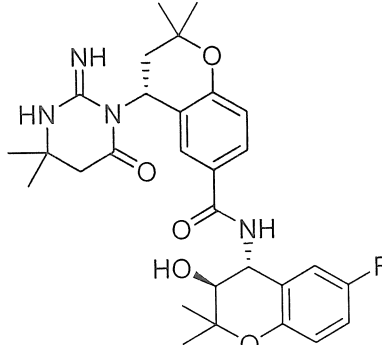
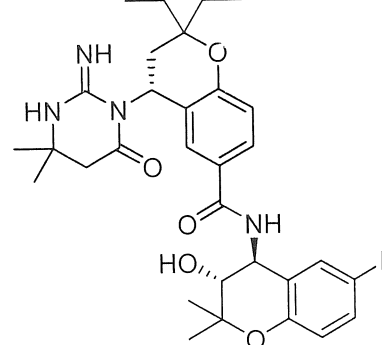
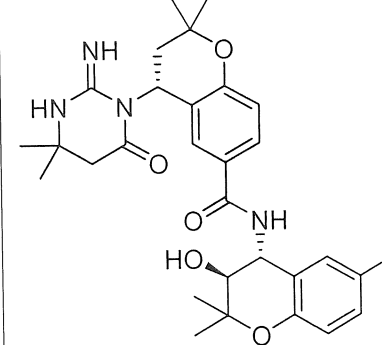
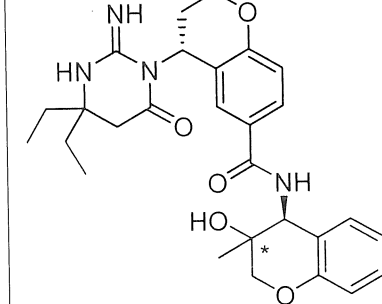
42A		519,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
42B		519,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
43A		519,2	(4R)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
43B		519,2	(4R)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit

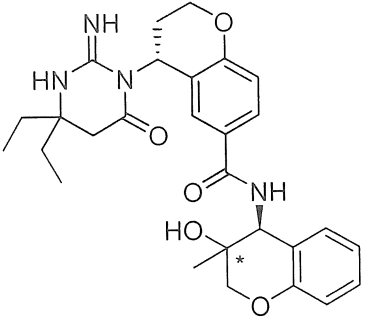
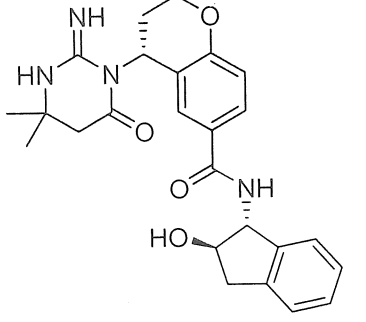
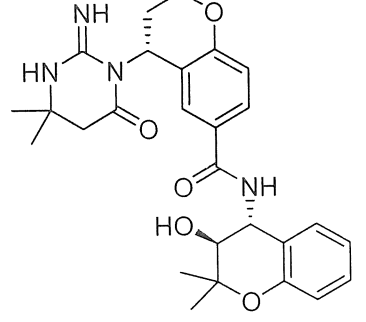
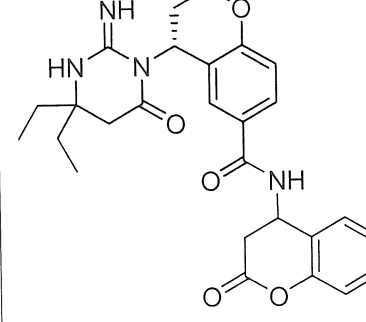
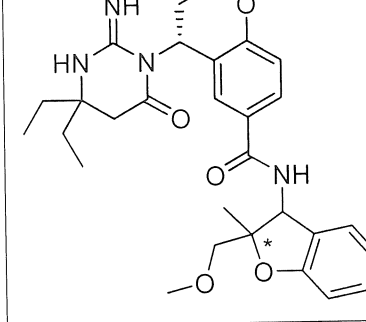
44A		491,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)croman-6-carboxamit
44B		491,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)croman-6-carboxamit
45A		521,2	(R)-N-((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-4-((S)-2-imino-4-isopropyl-4-methyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
46A		567,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
47A		521,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit

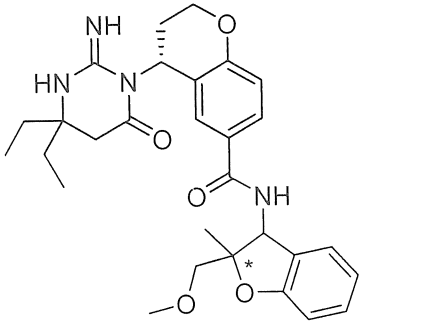
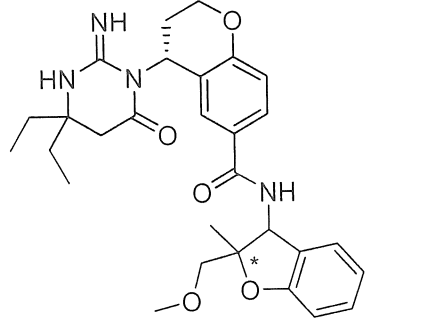
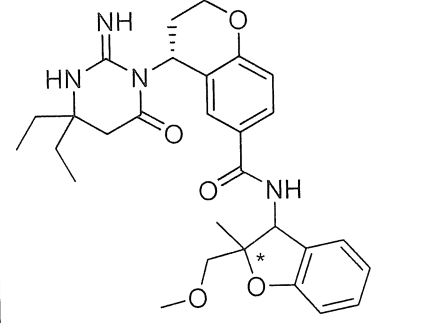
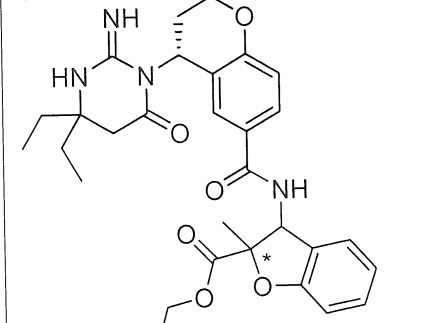
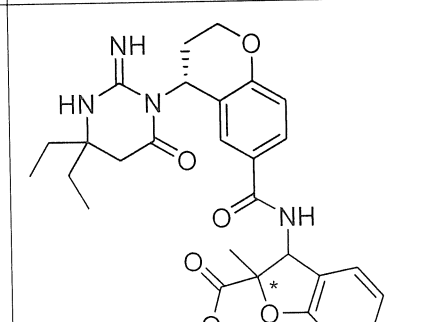
48A		477,3	(R)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamid
49A		493,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamid
50A		549,3	(R)-2,2-diethyl-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamid
51A		505,3	(R)-2,2-diethyl-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamid

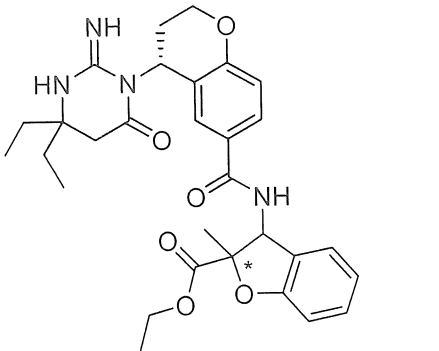
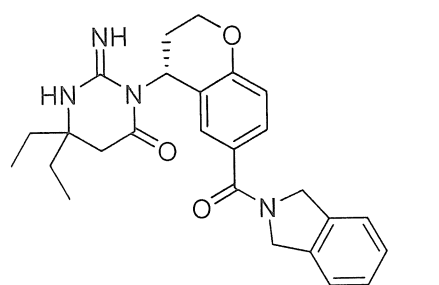
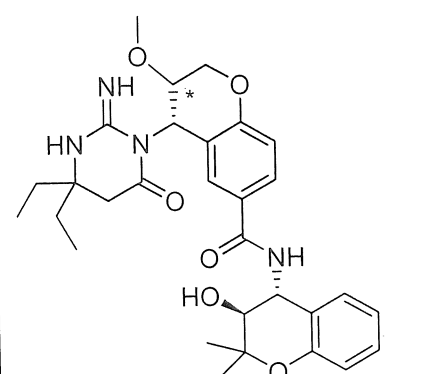
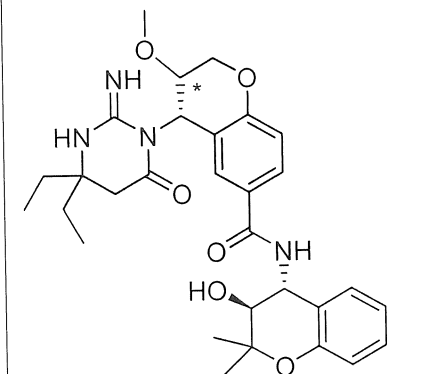
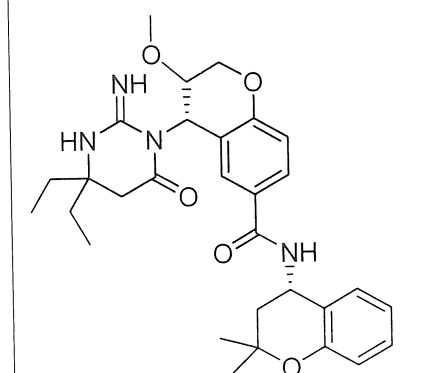
52A		521,3	(R)-2,2-diethyl-N-((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
53A		567,4	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
54A		491,3	(4R)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
54B		491,6	(4R)-N-((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit

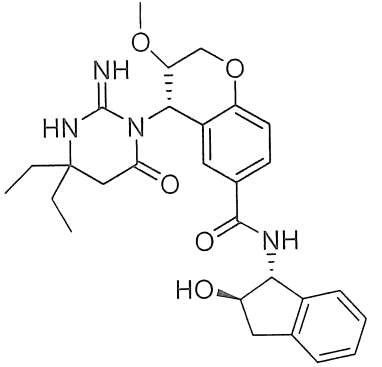
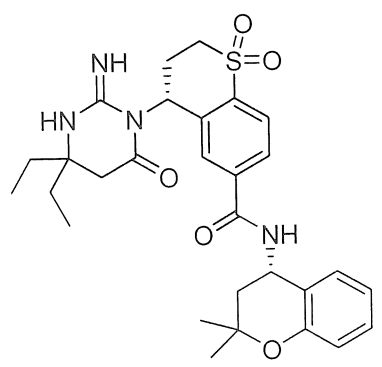
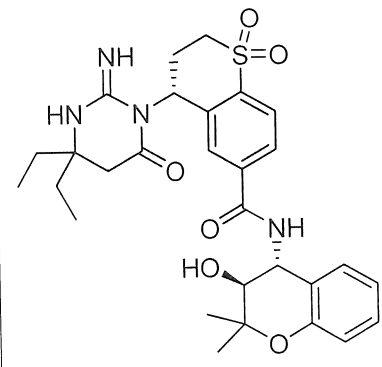
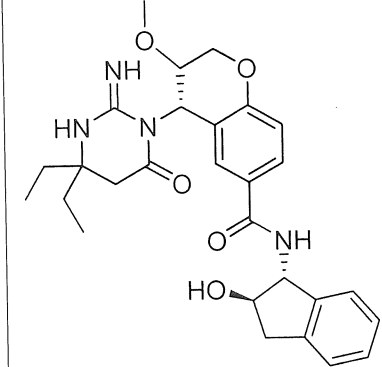
55A		519,3	(4R)-2,2-diethyl-N-(((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
55B		519,4	(4R)-2,2-diethyl-N-(((1R)-2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
56A		493,2	(R)-N-(((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
57A		521,3	(R)-2,2-diethyl-N-(((3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit

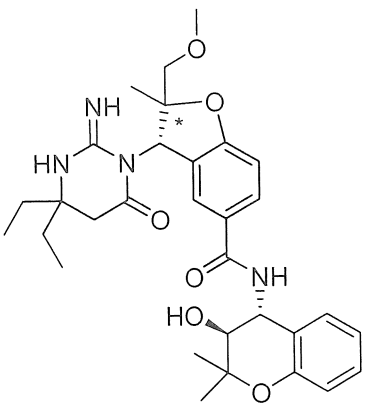
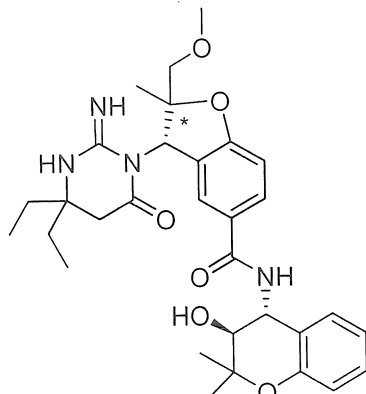
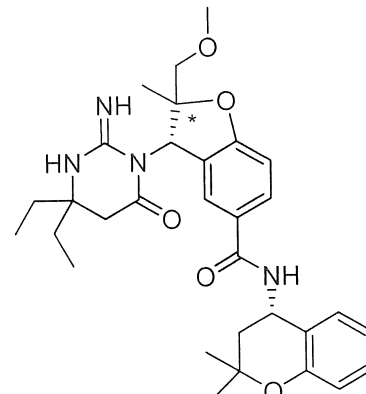
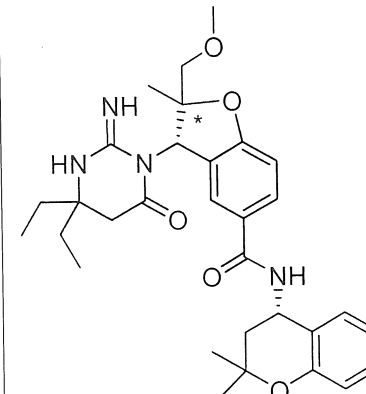
58A		539,3	(R)-N-((3R,4S)-6-flo-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
58B		539,3	(R)-N-((3S,4R)-6-flo-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2,2-dimethylcroman-6-carboxamit
59A		567,3	(R)-2,2-diethyl-N-((3R,4S)-6-flo-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
59B		567,3	(R)-2,2-diethyl-N-((3S,4R)-6-flo-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamit
60A		507,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((4S)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)croman-6-carboxamit

60B		507,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((4S)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)croman-6-carboxamid
61A		449,3	(R)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamid
62A		493,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamid
63A		491,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-oxocroman-4-yl)croman-6-carboxamid
64A		521,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)croman-6-carboxamid

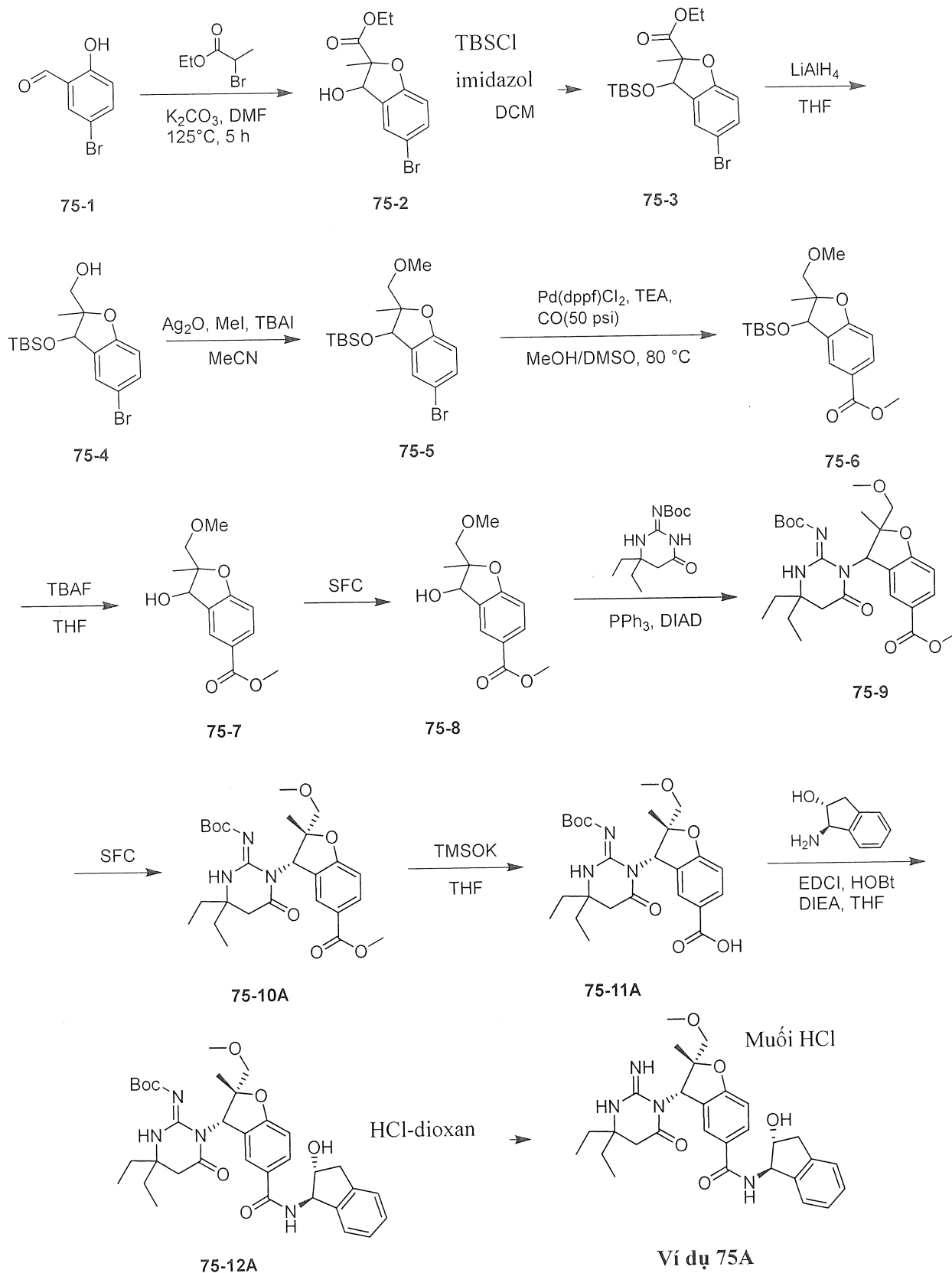
64B		521,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)croman-6-carboxamid
64C		521,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)croman-6-carboxamid
64D		521,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)croman-6-carboxamid
65A		549,3	ethyl 3-((R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamido)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat
65B		549,3	ethyl 3-((R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamido)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat

65C		549,3	ethyl 3-((R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamido)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat
66A		447,3	(R)-6,6-diethyl-2-imino-3-(6-(isoindolin-2-cacbonyl)croman-4-yl)tetrahydropyrimidin-4(1H)-on
67A		551,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3-metoxycroman-6-carboxamit
67B		551,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3-metoxycroman-6-carboxamit
68A		535,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3-metoxycroman-6-carboxamit

69A		507,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-metoxycroman-6-carboxamit
70A		553,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)thiocroman-6-carboxamit 1,1-dioxit
71A		569,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)thiocroman-6-carboxamit 1,1-dioxit
72A		507,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-metoxycroman-6-carboxamit

73A		565,3	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamid
73B		565,2	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamid
74A		549,2	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamid
74B		549,2	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-2,2-dimethylcroman-4-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamid

VÍ DỤ 75A



Bước A: etyl 5-bromo-3-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat **75-2**

Etyl 2-bromopropanoat (270 g, 1492 mmol) và K_2CO_3 (413 g, 2985 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyt **75-1** (300 g, 1492 mmol) trong DMF

(3 L). Hỗn hợp này được khuấy ở 125 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (5000 mL) và được chiết bằng EtOAc (2000 mL*3) Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2000 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: EtOAc=20:1-5:1) thu được sản phẩm etyl 5-bromo-3-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat **75-2**.

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,45 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 2,42-2,44 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,22 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Bước B: etyl 5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat **75-3**

Etyl 5-bromo-3-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat **75-2** (300 g, 996 mmol) trong DCM (3000 mL) được thêm vào clotrimetylsilan (70 g, 644 mmol) và 1H-imidazol (60 g, 881 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 10 giờ trong môi trường khí N₂. Nước (3000 mL) được thêm vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (500 mL*2). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1000 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa/EtOAc=50:1) thu được sản phẩm etyl 5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat **75-3**.

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,26-7,35 (m, 2H), 6,78 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,22-1,27 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,18 (s, 6H)

Bước C: (5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol **75-4**

LiAlH₄ (64,0 g, 1685 mmol) được thêm vào dung dịch chứa etyl 5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat **75-3** (350 g, 843 mmol) trong THF (3000 mL), từng phần ở 0 °C trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 27 °C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (100 mL), được pha loãng bằng EtOAc (5000 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄ khan và MgSO₄, được lọc và được cô thu được sản phẩm (5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol **75-4**. Sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,27-7,32 (m, 2H), 6,60-6,70 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,55-3,66 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,16 (s, 3H).

Bước D: ((5-bromo-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan **75-5**

Iodometan (968,150 g, 6821 mmol) và TBAI (20 g, 54,1 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol **75-4** (270 g, 723 mmol) và bạc (I,III) oxit (335 g, 1446 mmol) trong MeCN

(2,0 L mL) ở 27 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở 50 °C trong 15 giờ trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂, ete dầu hỏa/EtOAc =100:1) thu được sản phẩm ((5-bromo-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan **75-5**.

¹H NMR (500 MHz, clorofom-d) δ 7,20-7,29 (m, 2H), 6,63 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,14-3,46 (m, 5H), 1,34 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07-0,19 (m, 6H).

Bước E: metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-6**.

Pd(dppf)Cl₂ (18,9 g, 25,8 mmol) và trietylamin (131 g, 1291 mmol) được thêm vào dung dịch chứa ((5-bromo-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan **75-5** (100 g, 258 mmol) trong MeOH (1000 mL) và DMSO (500 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80 °C trong 12 giờ ở áp suất 50 psi CO. Hỗn hợp này được lọc và được cô. Cặn được thêm nước (500 mL), và được chiết bằng EtOAc (300 mL x 2). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa/EtOAc= 100:0 đến 10:1) thu được sản phẩm metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-6**.

¹H NMR (500 MHz, clorofom-d) δ 7,91-7,99 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,32-3,35 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,17 (s, 3H).

Bước F: metyl 3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-7**. TBAF (355 mL, 355 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-6** (65 g, 177 mmol) trong THF (100 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 27 °C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL*3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: EtOAc=10:1 đến 3:1) thu được sản phẩm metyl 3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-7**.

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,04 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30-3,47 (m, 5H), 2,61 (br, 1H), 1,49 (s, 3H).

Bước G: metyl (2S,3R)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-8 (P1)** và metyl (2R,3S)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-8 (P2)**

Metyl 3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-7** (40 g, 159 mmol) được tinh chế bằng SFC (SFC-7 Phương pháp Cột DAICEL

CHIRALPAK AD (250mm x 50mm, 10 μ m). Điều kiện 0,1% NH₃H₂O IPA Bắt đầu B 25% Kết thúc B 25%. Thời gian Gradient (min) 100%B Thời gian giữ (min) Lưu lượng (mL/min) 200) thu được methyl (2S,3R)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-8 (P1)** (Rt=3,450) và methyl (2R,3S)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-8 (P2)** (Rt=3,951).

75-8 (P1): MS (ESI) m/z 253,1 ($M+H^+$)

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (dd, $J=2,0, 8,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,27-3,46 (m, 5H), 2,47 (br, $J=7,5$ Hz, 1H), 1,47 (s, 3H).

75-8 (P2): MS (ESI) m/z 253.1 ($M+H^+$)

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,01 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=1,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 4H), 2,74 (br, 1H), 1,46 (s, 3H).

Bước H: methyl 3-(2-((tert-butoxycacbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-9**

DIAD (10,58 mL, 54,4 mmol) được thêm bằng cách nhỏ giọt vào dung dịch chứa tert-butyl (4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate (11 g, 40,8 mmol), methyl (2S,3R)-3-hydroxy-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-8** (10 g, 39,6 mmol) và triphenylphosphin (14 g, 53,4 mmol) trong THF (150 mL), ở 25 °C trong môi trường khí N₂. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 27 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và được thêm EtOAc (100 mL) để hòa tan và thêm từ từ ete dầu hỏa để xuất hiện chất rắn màu trắng. Hỗn hợp này được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: EtOAc: DCM=100:10:1-100:10:10) thu được sản phẩm methyl 3-(2-((tert-butoxycacbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-9**.

MS (ESI) m/z : 504,2 ($M+H^+$)

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,78-10,08 (m, 1H), 7,87-7,99 (m, 1H), 7,68-7,79 (m, 1H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,44-6,47 (m, 1H), 3,83-3,84 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 11H), 0,89-0,98 (m, 6H).

Bước I: (2R,3S)-methyl 3-(2-((tert-butoxycacbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-10A** và methyl 3-(2-((tert-butoxycacbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-10B**

Methyl 3-(2-((tert-butoxycacbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-9** (25,5 g,

50,6 mmol) được tinh chế bằng SFC (Thiết bị SFC-17 Phương pháp Cột DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5 μ m), Điều kiện 0,1% NH₃H₂O IPA Bắt đầu B 30% Kết thúc B 30% Thời gian Gradient (min) 100%B Thời gian giữ (min) Lưu lượng (mL/min) 60 Lần tiêm 100) thu được (2R,3S)-metyl 3-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-10A (P1)** (9,0 g, 17,87 mmol, hiệu suất 35,3%) (R_t=1,869) dưới dạng dầu không màu và metyl 3-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-10B (P2)**.

75-10A (P1): MS (ESI) m/z 504,3 (M+H⁺)

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 10,00 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,58-1,64 (m, 4H), 1,50-1,54 (m, 12H), 0,91-0,94 (m, 6H).

75-10B (P2): MS (ESI) m/z 504.3 (M+H⁺)

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 9,91 (s, 1H), 7,91 (dd, $J=1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,60-1,66 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 0,90-0,97 (m, 6H).

Bước J: Axit (2R,3S)-3-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic **75-11A**

Kali trimethylsilanolat (5,60 g, 43,7 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (2R,3S)-metyl 3-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylat **75-10A** (5,5 g, 10,92 mmol) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 27 °C trong 1 giờ trong môi trường khí N₂. Dung dịch chứa axit (2R,3S)-3-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic **75-11A** được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế hoặc xử lý gì thêm.

MS (ESI) m/z : 490,1 (M+H⁺)

Bước K: tert-butyl (4,4-diethyl-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbonyl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat **75-12A**

N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (7,06 g, 54,6 mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit (2R,3S)-3-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-(methoxymethyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic **75-11A** (5,35 g, 10,93 mmol), N1-((ethylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (4,19 g, 21,86 mmol), (1R,2R)-1-amino-2,3-

dihydro-1H-inden-2-ol (1,956 g, 13,11 mmol) và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (2,95 g, 21,86 mmol) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 27 °C trong 3 giờ trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (100 mL), và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: EtOAc: DCM=100:10:10-20:10:10) thu được tert-butyl (4,4-diethyl-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat **75-12A**.

MS (ESI) *m/z*: 621,5 (**M+H⁺**)

¹H NMR (500 MHz, clorofom-d) δ 10,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 6,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 5,28-5,29 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,47 (q, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,55 (d, *J*=1,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,37 (m, 1H), 2,98 (dd, *J*=8,0, 15,5 Hz, 1H), 2,45 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,49-1,56 (m, 12H), 0,94 (q, *J*=7,5 Hz, 6H).

Bước L: (2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamit **Ví dụ 75A**

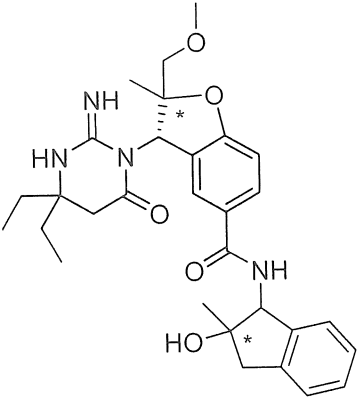
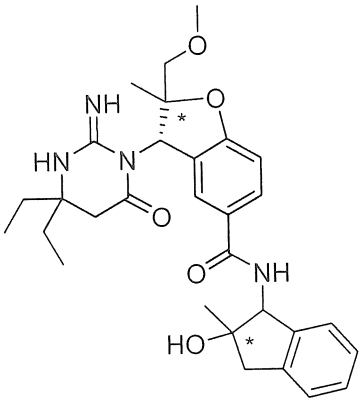
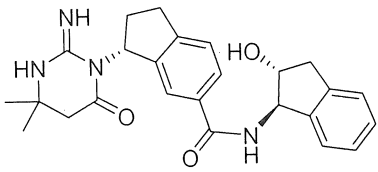
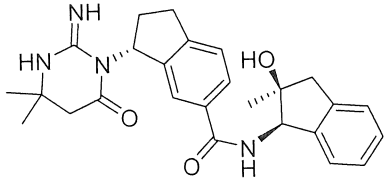
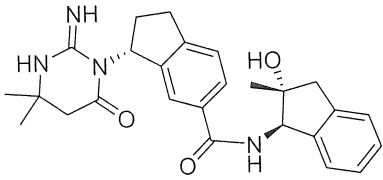
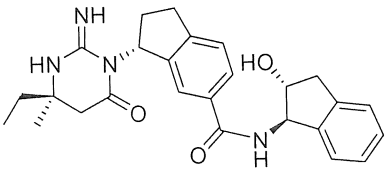
Dung dịch chứa tert-butyl (4,4-diethyl-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat **75-12A** (5,5 g, 8,86 mmol) trong 4N HCl-dioxan (100 mL) được khuấy ở 27 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng HPLC (Thiết bị ACSSH-prepL-K3 Phương pháp Cột YMC-Triart Prep C18 250*50mm*10um Điều kiện nước (0,05% amoniac hydroxit v/v)-ACN Bắt đầu B 35 Kết thúc B 55 Thời gian Gradien (min) 15 100%B Thời gian giữ (min) 5 Lưu lượng (mL/min) 110) sau đó làm khô ở nhiệt độ thấp thu được bazơ tự do của sản phẩm mong muốn. Sản phẩm dạng bazơ tự do này được hòa tan trong MeCN (50 mL) và HCl đặc (2mL) trong nước (150 mL) và làm khô ở nhiệt độ thấp thu được sản phẩm (2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(metoxymetyl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamit **Ví dụ 75A**.

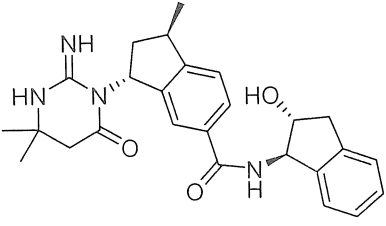
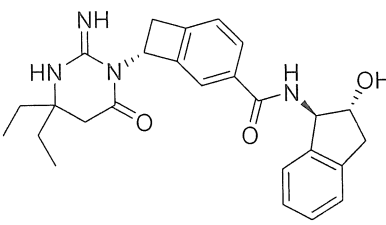
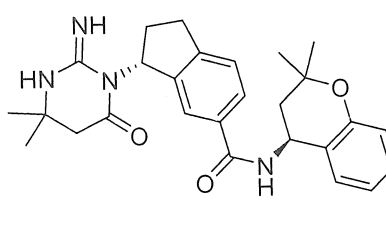
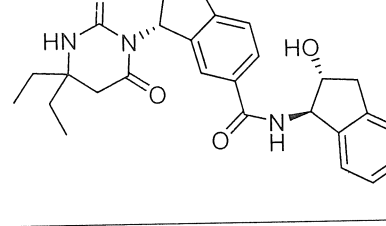
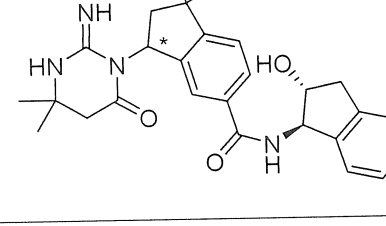
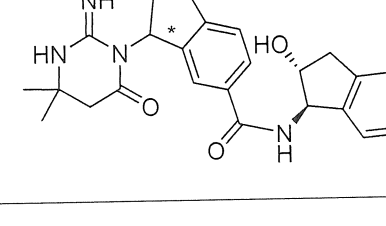
MS (ESI) *m/z*: 521,2 (**M+H⁺**)

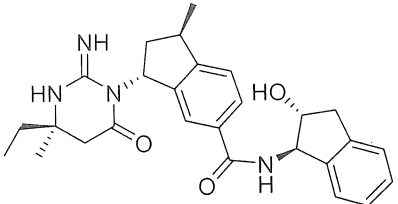
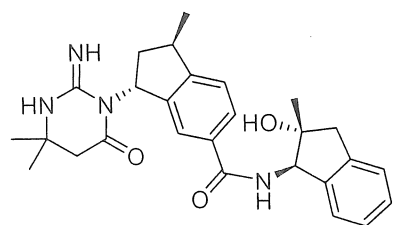
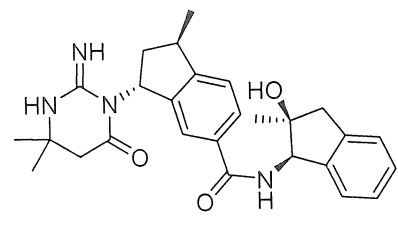
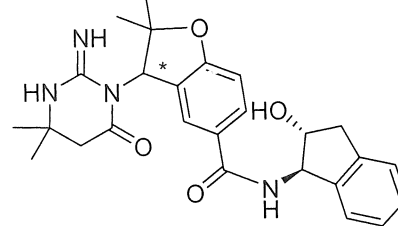
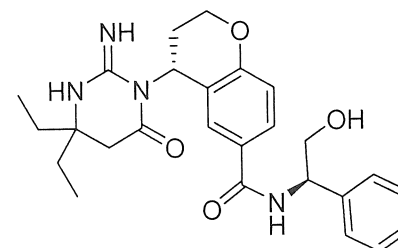
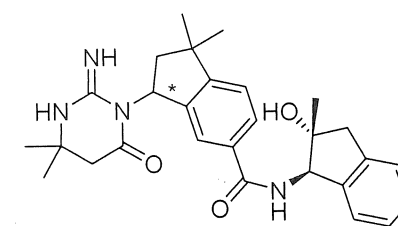
¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,81-8,05 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 4H), 7,06 (d, *J*=8,5 Hz, 0,38H), 6,89 (d, *J*=9,0 Hz, 0,6H), 6,38 (s, 0,4H), 5,40-5,47 (m, 1,6H), 4,47-4,53 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1,4H), 3,53 (d, *J*=9,5 Hz, 0,6H), 3,40-3,46 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,84-3,09 (m, 2H), 2,56-2,81 (m, 1H), 1,64-1,94 (m, 4H), 1,55 (d, *J*=14,5 Hz, 3H), 0,93-1,04 (m, 6H).

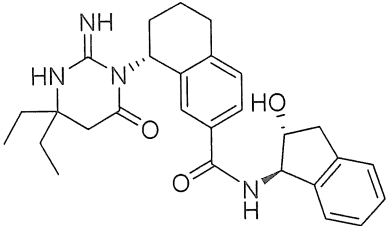
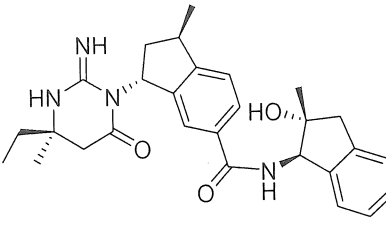
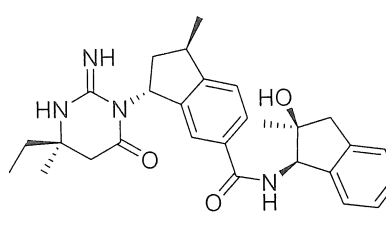
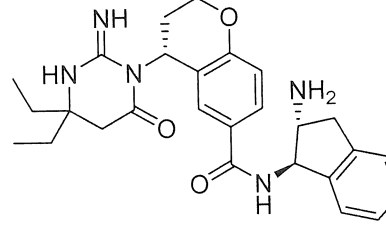
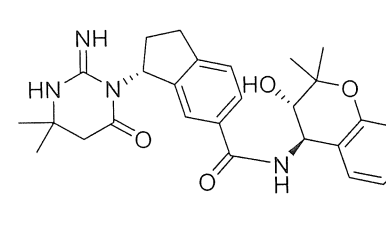
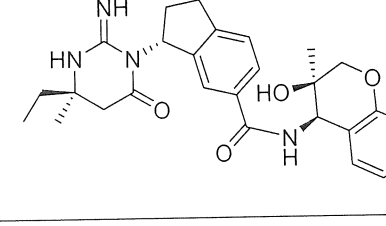
Bảng 2

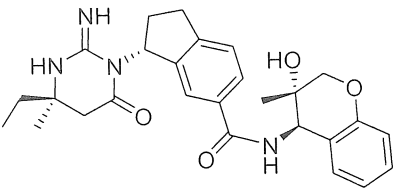
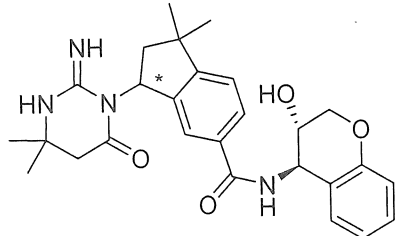
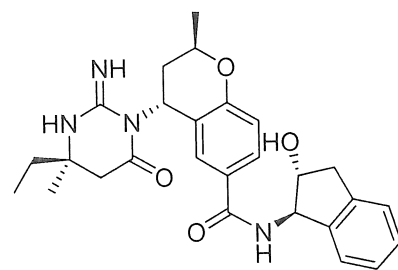
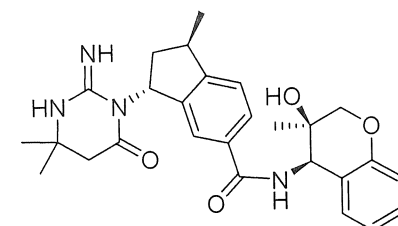
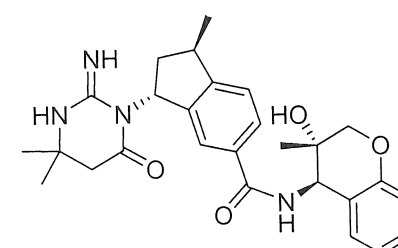
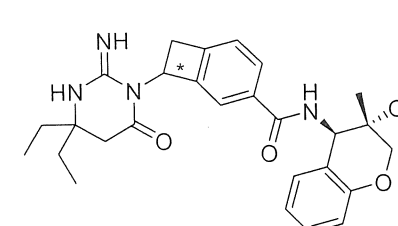
Ví dụ	Cấu trúc	LC/MS (M+1) ⁺	Tên
75B		521,2	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamit
76A		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamit
76B		535,4	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamit

77A		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamid
77B		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxamid
78		433,0	(3R)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)indan-5-carboxamid
79		447,3	(3R)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)indan-5-carboxamid
80		447,0	(3R)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)indan-5-carboxamid
81		447,3	(3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]indan-5-carboxamid

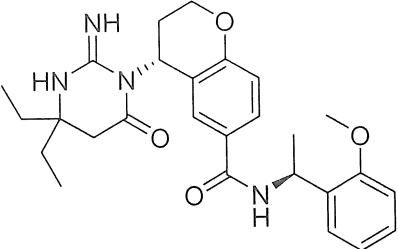
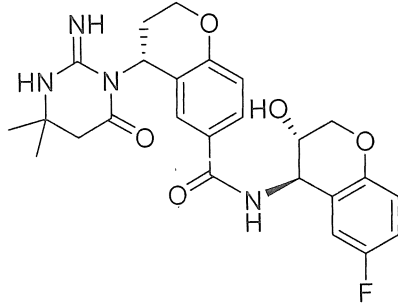
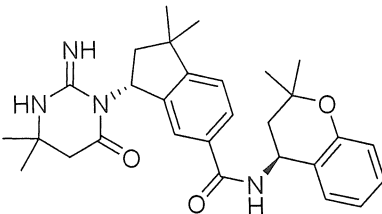
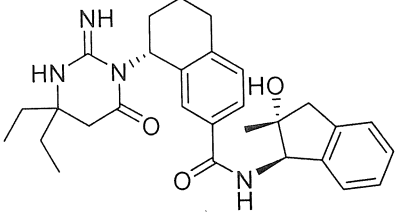
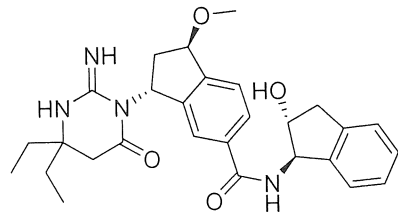
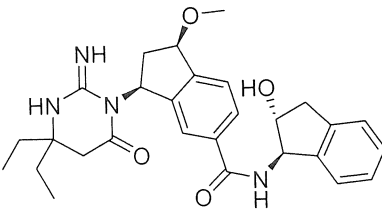
82		447,3	(1R,3R)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamid
83		447,1	(8R)-8-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-triene-3-carboxamid
84		461,1	(3R)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)indan-5-carboxamid
85		461,3	(3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]indan-5-carboxamid
86		461,3	N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dimethyl-indan-5-carboxamid
87		461,3	N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2,2-dimethyl-indan-5-carboxamid

88		461,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-1-methyl-indan-5-carboxamit
89		461,3	(1R,3R)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamit
90		461,3	(1R,3R)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamit
91		463,1	N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
92		465,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]croman-6-carboxamit
93		475,3	N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dimethyl-indan-5-carboxamit

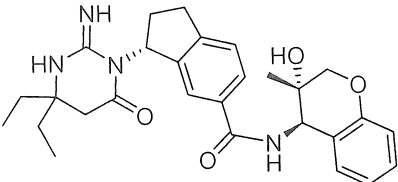
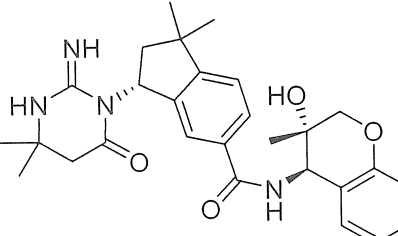
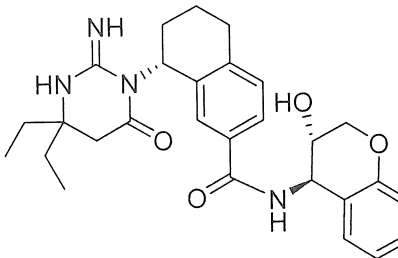
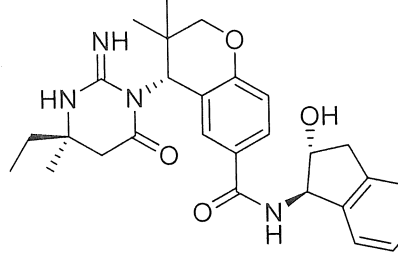
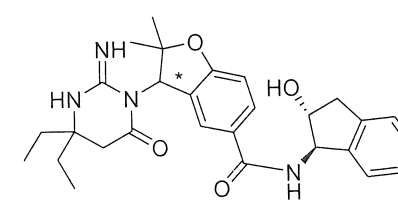
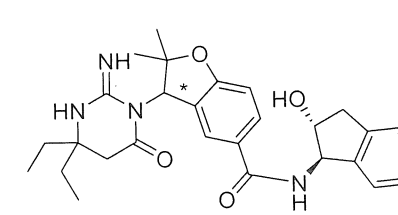
94		475,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]tetralin-6-carboxamit
95		475,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methylindan-1-yl]-1-methylindan-5-carboxamit
96		475,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methylindan-1-yl]-1-methylindan-5-carboxamit
97		476,2	(4R)-N-[(1R,2R)-2-aminoindan-1-yl]-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
98		477,1	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)indan-5-carboxamit
99		477,4	(3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl]indan-5-carboxamit

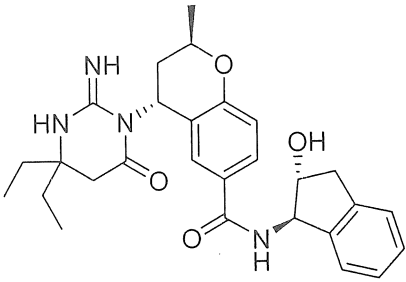
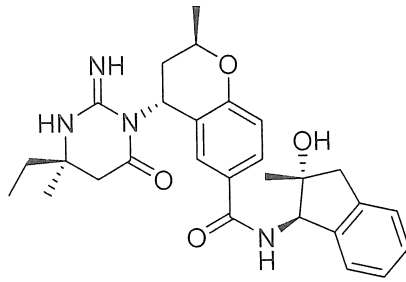
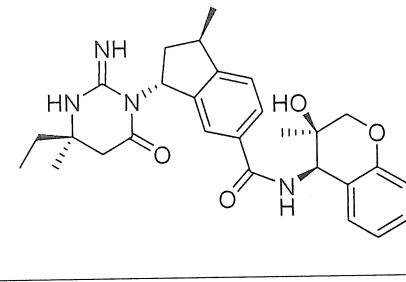
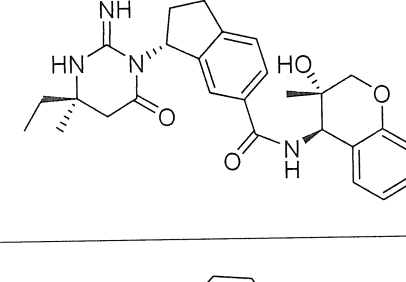
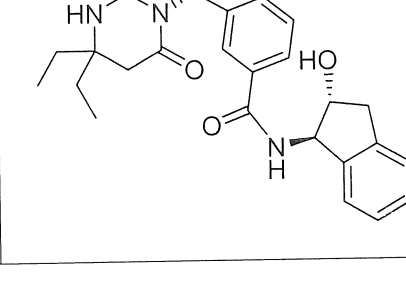
100		477,3	(3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]indan-5-carboxamit
101		477,3	N-[(3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dimethyl-indan-5-carboxamit
102		477,3	(2R,4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
103		477,3	(1R,3R)-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamit
104		477,2	(1R,3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamit
105		477,1	8-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]bixyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-triene-3-carboxamit

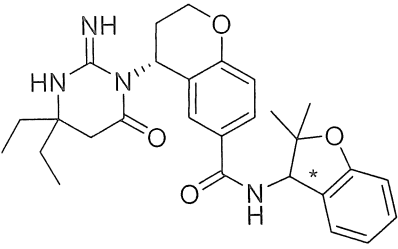
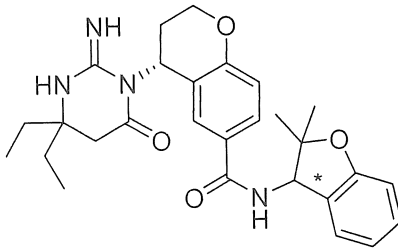
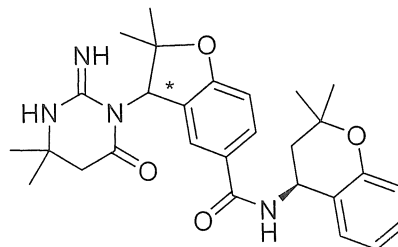
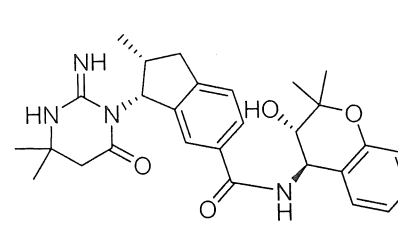
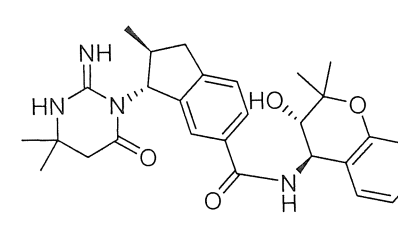
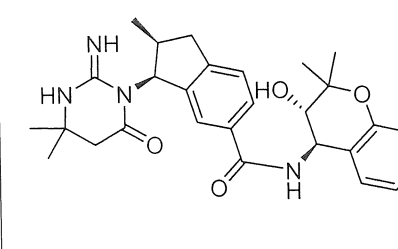
106		477,3	(4R)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
107		477,3	N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
108		477,3	N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
109		479,2	(4R)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-metoxycroman-4-yl]croman-6-carboxamit
110		479,2	N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-methoxy-croman-6-carboxamit

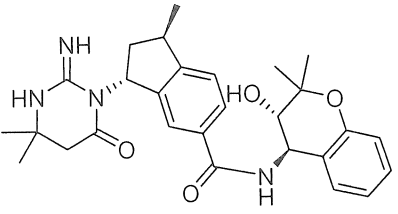
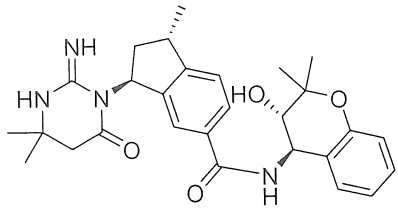
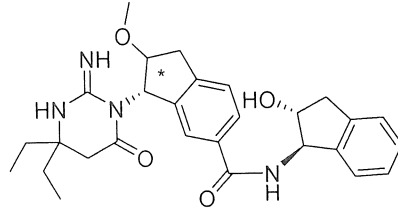
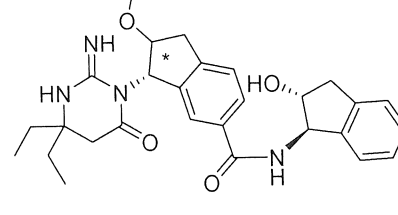
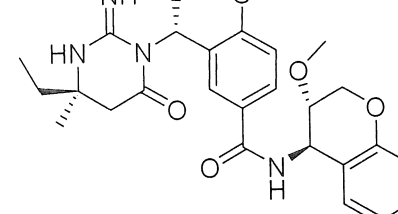
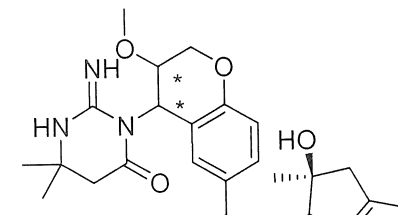
111		479,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1S)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl]croman-6-carboxamid
112		483,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamid
113		489,3	(3R)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dimethyl-indan-5-carboxamid
114		489,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]tetralin-6-carboxamid
115		491,3	(1R,3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamid
116		491,3	(1R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamid

117		491,3	(1S,3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamit
118		491,3	(3S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-methyl-croman-6-carboxamit
119		491,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-yl)croman-6-carboxamit
120		491,3	(3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-methyl-croman-6-carboxamit
121		491,3	(3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]indan-5-carboxamit
122		491,3	(3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]indan-5-carboxamit

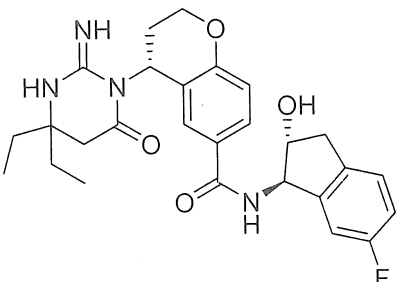
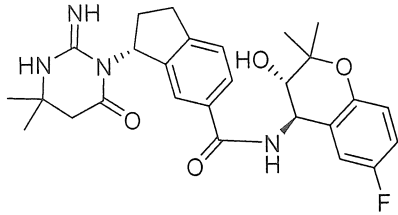
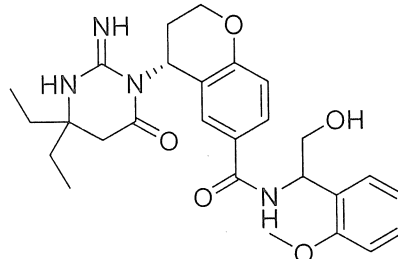
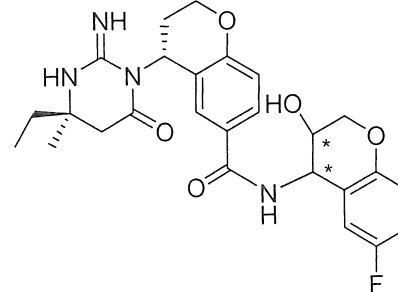
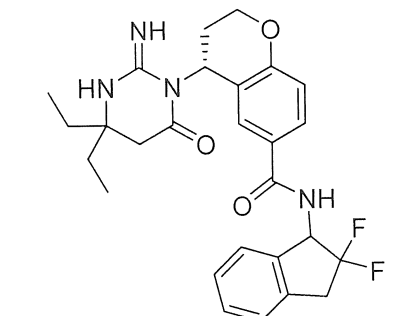
123		491,3	(3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]indan-5-carboxamid
124		491,3	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dimethyl-indan-5-carboxamid
125		491,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxycroman-4-yl]tetralin-6-carboxamid
126		491,3	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3,3-dimethyl-croman-6-carboxamid
127A		491,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
127B		491,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamid

128		491,3	(2R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
129		491,3	(2R,4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
130		491,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-1-methyl-indan-5-carboxamit
131		491,2	(1R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-1-methyl-indan-5-carboxamit
132		491,1	(5R)-5-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepine-7-carboxamit

133A		491,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(2,2-dimethyl-3H-benzofuran-3-yl)croman-6-carboxamit
133B		491,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(2,2-dimethyl-3H-benzofuran-3-yl)croman-6-carboxamit
134		491,3	N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
135		491,3	(2R,3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-methyl-indan-5-carboxamit
136		491,3	(2S,3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-methyl-indan-5-carboxamit
137		491,3	(2S,3S)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-methyl-indan-5-carboxamit

138		491,3	(1R,3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamit
139		491,3	(1S,3S)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1-methyl-indan-5-carboxamit
140A		491,3	(3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2-methoxy-indan-5-carboxamit
140B		491,3	(3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2-methoxy-indan-5-carboxamit
141		493,2	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-methoxycroman-4-yl]croman-6-carboxamit
142		493,2	N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-methoxy-croman-6-carboxamit

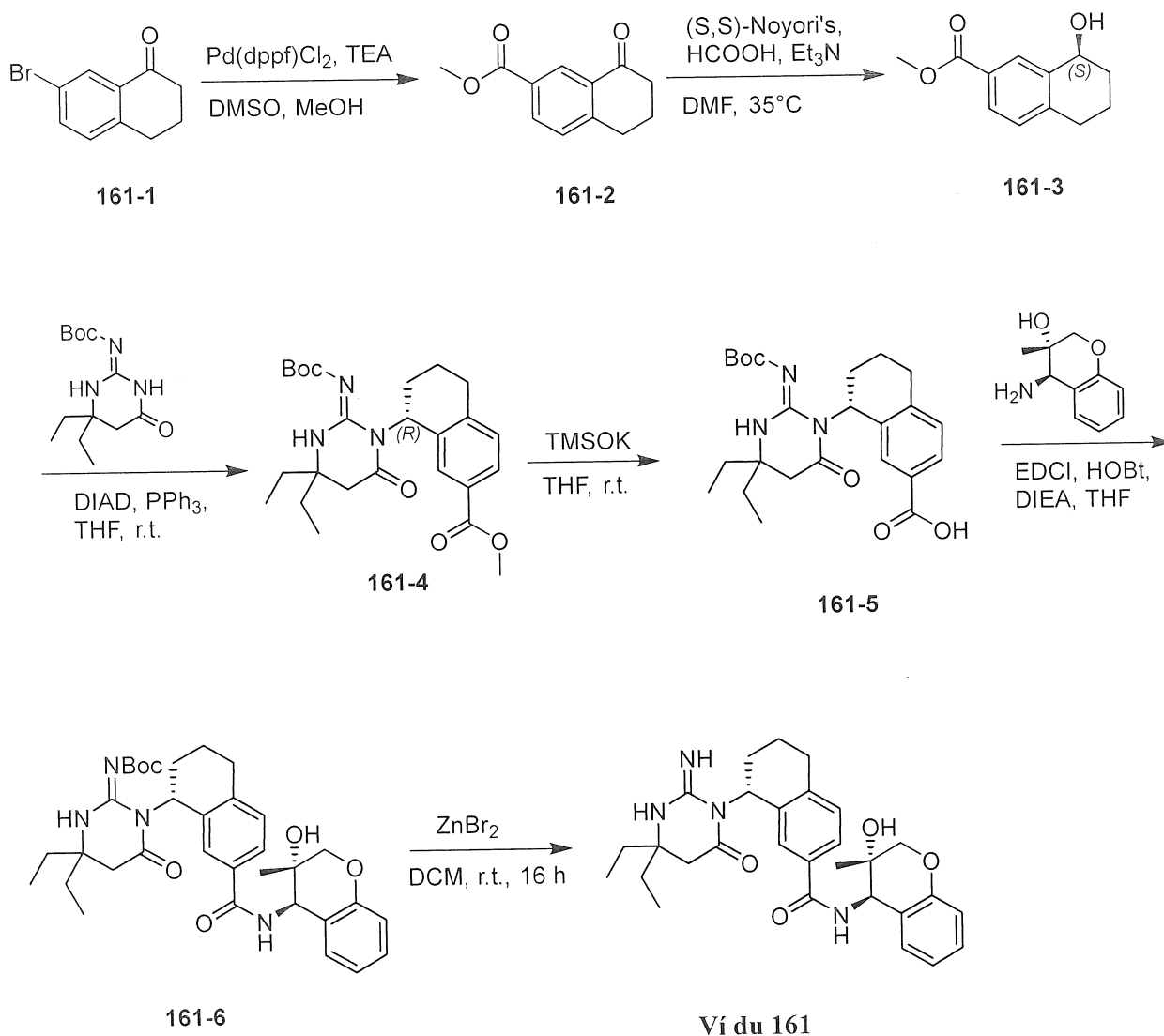
143		493,2	N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-methoxy-croman-6-carboxamit
144		493,3	N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-hydroxy-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
145		493,2	4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
146		493,1	N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
147		495,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1S,2S)-6-fluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]croman-6-carboxamit

148		495,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-6-fluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]croman-6-carboxamit
149		495,1	(3R)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)indan-5-carboxamit
150		495,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-methoxyphenyl)ethyl]croman-6-carboxamit
151		497,2	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(6-fluoro-3-hydroxy-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
152		497,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(2,2-difluoroindan-1-yl)croman-6-carboxamit

153		499,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-2-methoxymethylcroman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamid
154		503,2	(4R)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1'R,2'R)-2'-hydroxyspiro[xyclopropan-1,3'-indan]-1'-yl]croman-6-carboxamid
155		503,3	(4R)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1'S,2'S)-2'-hydroxyspiro[xyclopropan-1,3'-indan]-1'-yl]croman-6-carboxamid
156		503,3	(4R)-4-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]tetralin-6-carboxamid
157		505,3	(1R,3R)-3-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamid
158		505,3	(1S,3R)-3-(4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamid

159		505,4	(3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]indan-5-carboxamit
160		505,2	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dimethyl-indan-5-carboxamit

VÍ DỤ 161



Bước A: metyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-2**

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11 g, 15,03 mmol) và triethylamin (108 mL, 777 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 7-bromo-1-tetralon **161-1** (35 g, 155 mmol) trong MeOH (200 mL) và DMSO (100 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80 °C trong 48 giờ ở áp suất 50 psi CO. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được pha loãng bằng nước (200 mL), và được chiết bằng EtOAc (200 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (400 mL) và nước muối (400 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu hỏa: EtOAc = 3:1) thu được methyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-2**.

^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,63 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 2,0, 6,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H)

Bước B: methyl (S)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-3**

Dung dịch chứa axit formic (27,7 mL, 734 mmol) và TEA (205 mL, 1469 mmol) trong DMF (400 mL) được khuấy trong 15 min, sau đó methyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-2** (50 g, 245 mmol) và (S,S)-N-(p-toluensulfonyl)-1,2-diphenyletandiamin(clo)(p-xymen)ruteni(II) (6,23 g, 9,79 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 35 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (800 mL) và được chiết bằng EtOAc (500 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (500 mL) và nước muối (500 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Cặn mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(330 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~30% Etyl axetat/ete dầu hỏa @85 mL/min) thu được methyl (S)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-3**.

^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,82-4,83 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H)

Bước C: Điều chế methyl (R,E)-8-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-4**

DIAD (36,8 mL, 189 mmol) được thêm bằng cách nhỏ giọt vào dung dịch chứa tert-butyl (E)-(4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate (43,1 g, 160 mmol), methyl (S)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-3** (30 g, 145 mmol) và triphenylphosphan (49,6 g, 189 mmol) trong THF (500 mL) ở 0 °C trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp này được khuấy ở 27 °C trong 2 giờ. Sản phẩm được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và ete dầu hỏa (500 mL) được thêm từ từ kèm theo khuấy. Hỗn hợp này được lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(330 g), Dung môi giải hấp theo gradien 10% Etyl axetat/ete dầu hỏa @85 mL/min thu được methyl (R,E)-8-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-dietyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-4**. MS (ESI) m/z : 458,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10,11 (br s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,17-6,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,90-3,08 (m, 1H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,51 (br s, 9H), 0,92-1,01 (m, 6H).

Bước D: Axit (E)-8-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic **161-5**

Kali trimetylsilanolat (21,31 g, 166 mmol) được thêm vào dung dịch chứa methyl (E)-8-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat **161-4** (19 g, 41,5 mmol) trong THF (450 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Dung dịch chứa axit (E)-8-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic **161-5** được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế hoặc xử lý gì thêm.

MS (ESI) m/z 444,7 ($M+H^+$)

Bước E: tert-butyl ((E)-4,4-diethyl-1-(7-(((3S,4R)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **161-6**

DIEA (36,4 mL, 209 mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit (E)-8-(2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic **161-5** (18,5 g, 41,7 mmol), EDCI (40,0 g, 209 mmol), HOBt (16,91 g, 125 mmol) và (3S,4R)-4-amino-3-methylcroman-3-ol (8,22 g, 45,9 mmol) trong THF (450 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 25 °C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (400 mL), và được chiết bằng EtOAc (500 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (350 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(120 g), Dung môi giải hấp theo gradien 0~30% Etyl axetat/ete dầu hỏa @85 mL/min) thu được tert-butyl ((E)-4,4-diethyl-1-(7-(((3S,4R)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **161-6**. **MS (ESI) m/z 605,3 ($M+H^+$)**

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10,15 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,25-6,28 (m, 1H), 5,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 2,91-3,09 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 2,53 (br s, 2H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 1,73-1,88 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 0,88-0,97 (m, 6H).

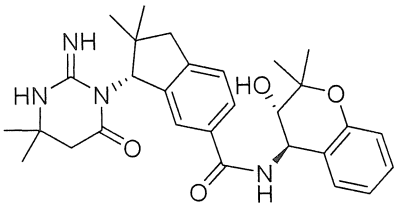
Bước F: 8-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxamid Ví dụ **161**

Dung dịch chứa tert-butyl ((E)-4,4-diethyl-1-(7-(((3S,4R)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **161-6** (25 g, 41,3 mmol) và kẽm(II) bromua (37,17 g, 165,2 mmol) trong DCM (300 mL) ở 25 °C trong môi trường khí N₂ được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng. MeCN (300 mL) được thêm và hỗn hợp này được khuấy và sau đó được lọc. Phần dịch lọc được cô và được tinh chế bằng prep-HPLC (Thiết bị PREPL-X Phương pháp Cột YMC-Triart Prep C18 250*50mm*10um Điều kiện nước (0,05% HCl)-ACN Bắt đầu B 10 Kết thúc B 40 Thời gian Gradient (min) 20 100%B Thời gian giữ (min) 3 Lưu lượng (ml/min) 120 Lần tiêm 6) thu được 8-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-3-methylcroman-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-carboxamit **Ví dụ 161**. MS (ESI) m/z 505,2 ($M+H^+$)

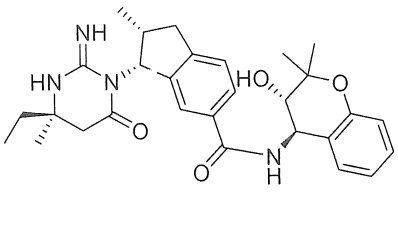
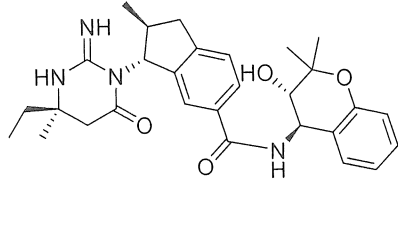
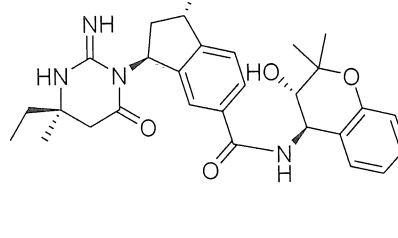
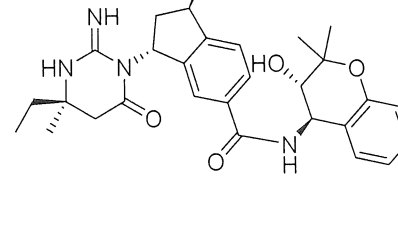
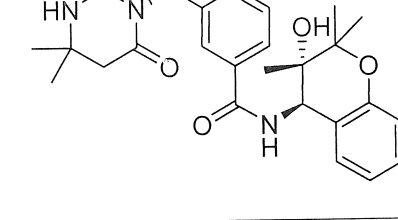
¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,63 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 5,19-5,64 (m, 2H), 3,94-4,05 (m, 2H), 2,67-2,97 (m, 4H), 2,08-2,45 (m, 3H), 1,64-1,89 (m, 5H), 1,28 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Các hợp chất trong Bảng 1-4 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 1 và các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Các chất đồng phân được tách ra bằng HPLC điều chế và/hoặc SFC điều chế không đối xứng.

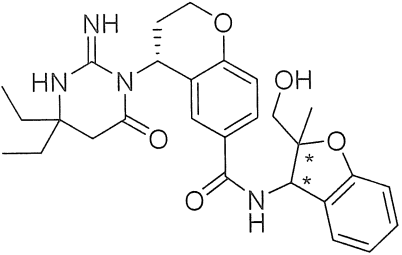
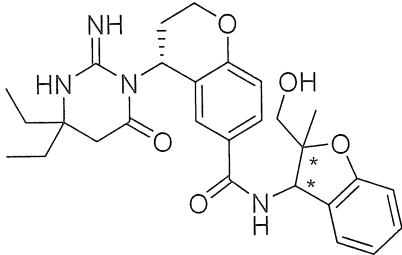
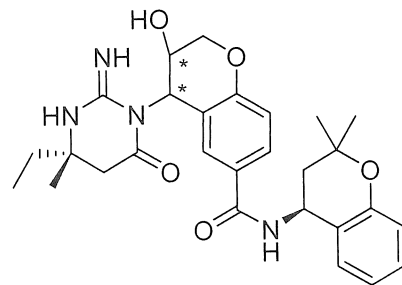
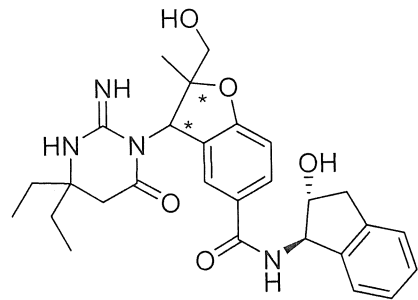
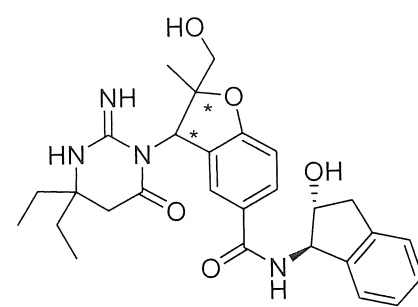
Bảng 3

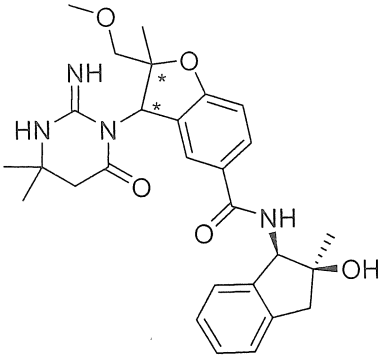
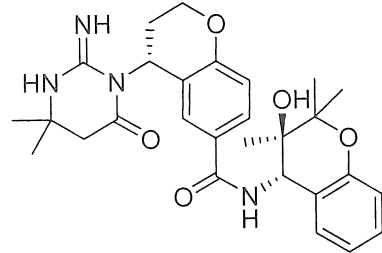
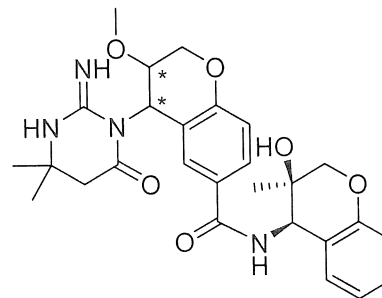
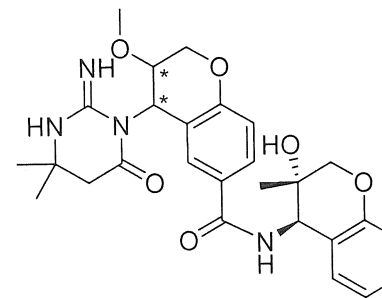
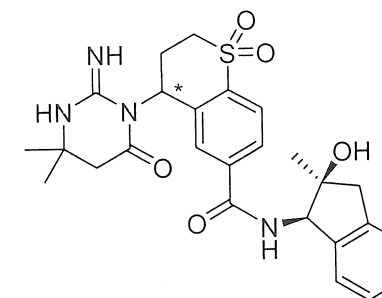
Ví dụ	Cấu trúc	LC/MS ($M+1$) ⁺	Tên
162		505,3	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2,2-dimethyl-indan-5-carboxamit

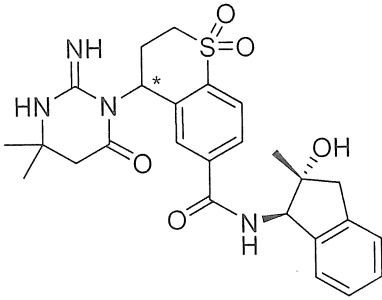
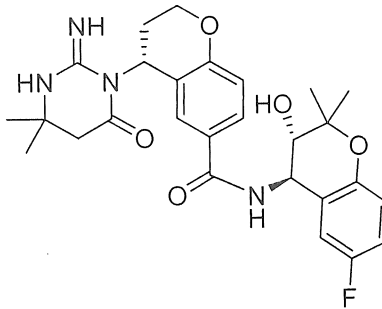
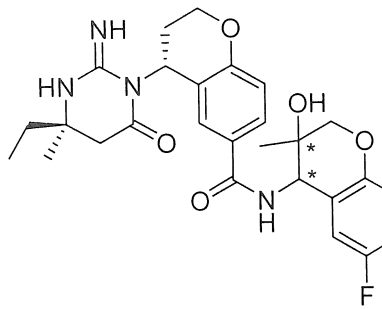
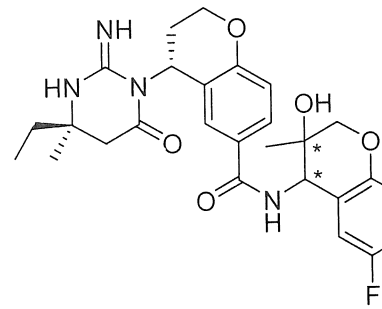
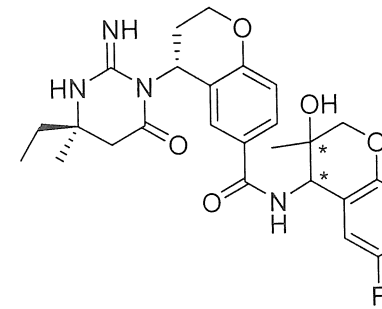
163		505,3	(3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
164		505,3	(2R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
165		505,1	(3S,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-methoxy-tetralin-6-carboxamit
166		505,3	(2S,3S)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methyl-indan-5-carboxamit
167		505,3	(2R,3S)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methyl-indan-5-carboxamit

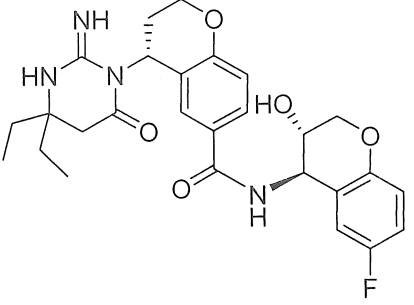
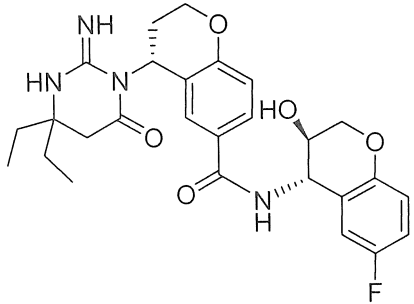
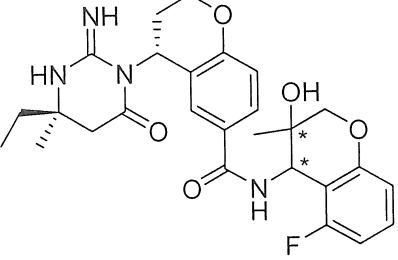
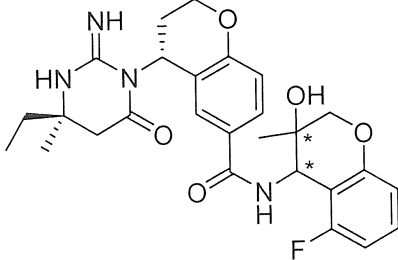
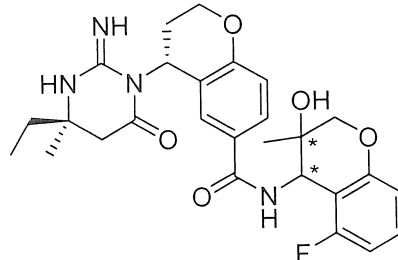
168		505,3	(2R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methyl-indan-5-carboxamit
169		505,3	(2S,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methyl-indan-5-carboxamit
170		505,3	(1S,3S)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-1-methyl-indan-5-carboxamit
171		505,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-1-methyl-indan-5-carboxamit
172		507,3	(4R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2,3-trimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit

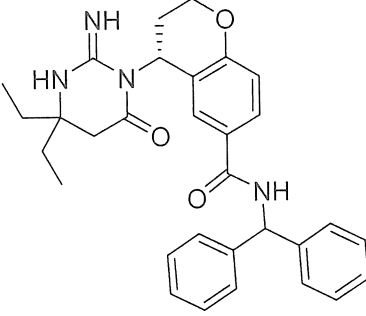
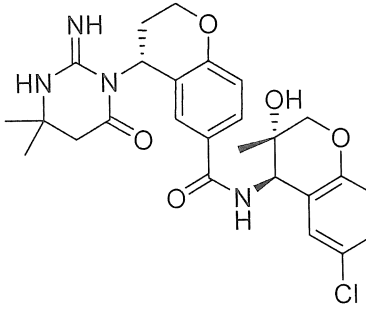
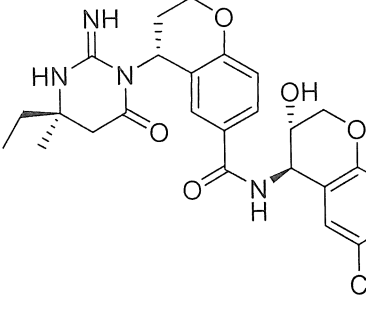
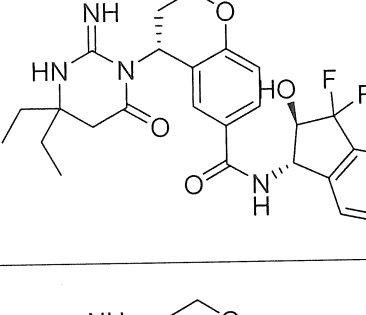
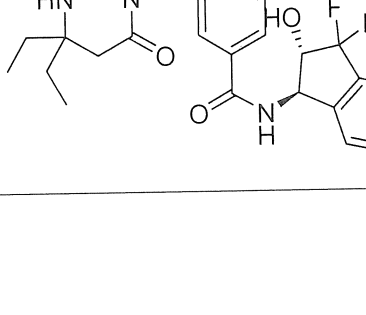
173		507,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-metoxycroman-4-yl]croman-6-carboxamit
174		507,1	(3S,4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(metoxymethyl)croman-6-carboxamit
175		507,3	N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(metoxymethyl)-2-methyl-croman-6-carboxamit
176A		507,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-3-yl]croman-6-carboxamit
176B		507,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-3-yl]croman-6-carboxamit

176C		507,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-3-yl]croman-6-carboxamid
176D		507,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-3-yl]croman-6-carboxamid
177		507,3	N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-4-[(4S)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-3-hydroxy-croman-6-carboxamid
178A		507,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
178B		507,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid

183		507,3	N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(metoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
184		507,3	(4R)-N-[(3R,4S)-3-hydroxy-2,2,3-trimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
185		509,2	N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-methoxy-croman-6-carboxamit
186		509,2	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-methoxy-croman-6-carboxamit
187		511,3	N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit

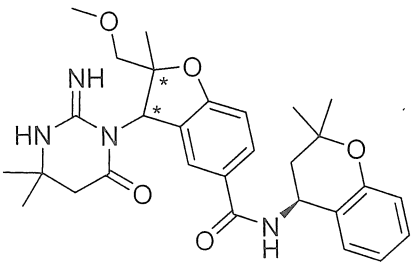
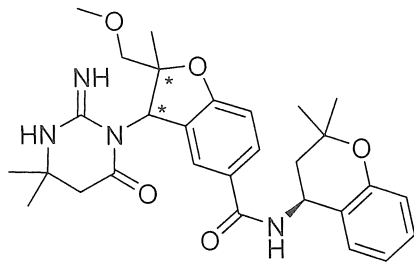
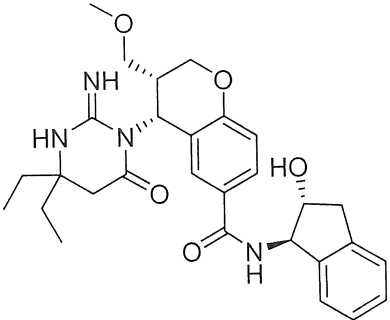
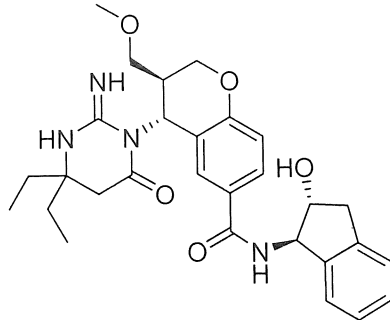
188		511,2	N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
189		511,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
190A		511,2	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
190B		511,2	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
190C		511,2	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit

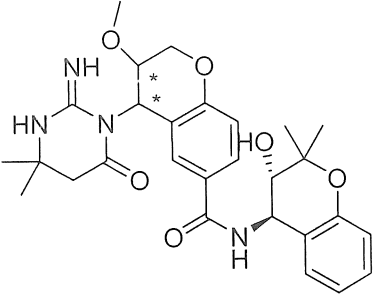
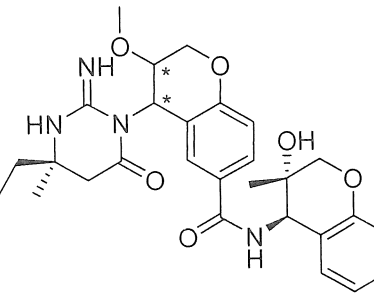
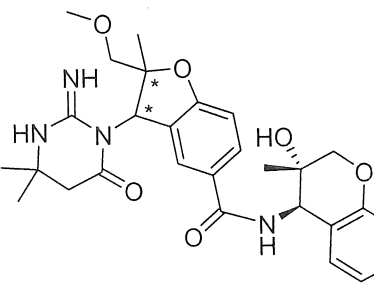
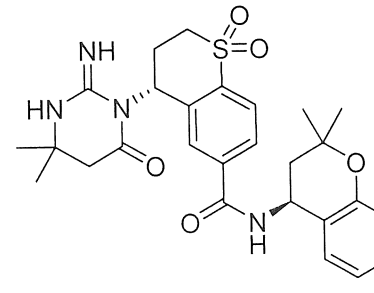
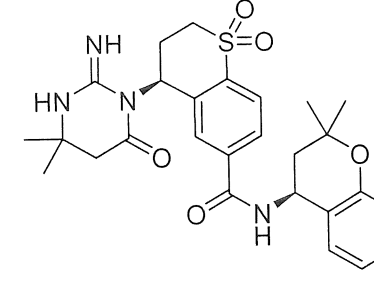
191		511,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-croman-4-yl]croman-6-carboxamit
192		511,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3R,4S)-6-fluoro-3-hydroxy-croman-4-yl]croman-6-carboxamit
193A		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(5-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
193B		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(5-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
193C		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-(5-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit

194		511,3	(4R)-N-benzhydryl-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
195		513,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-chloro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
196		513,2	(4R)-N-[(3S,4R)-6-chloro-3-hydroxy-croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamit
197		513,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1S,2R)-3,3-difluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]croman-6-carboxamit
198		513,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]croman-6-carboxamit

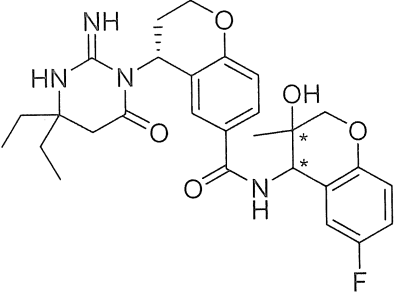
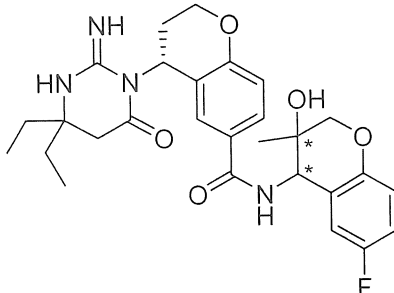
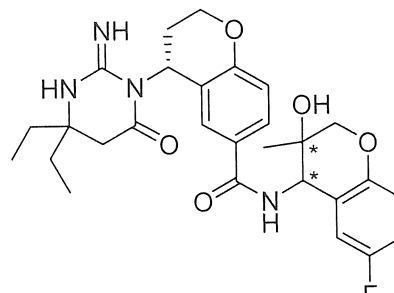
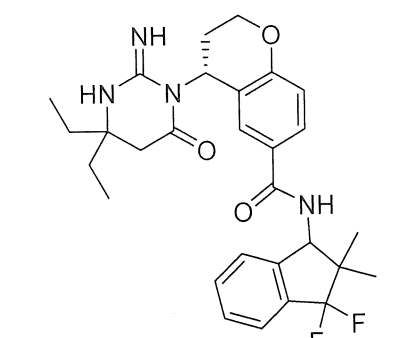
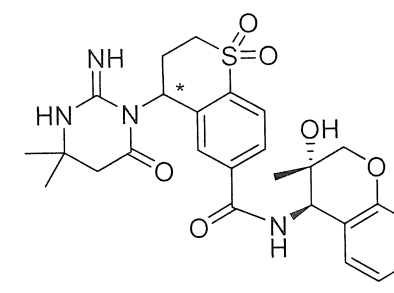
204		521,3	(1R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamit
205		521,3	(1S,3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamit
206		521,3	N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-croman-6-carboxamit
207		521,2	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-hydroxy-croman-6-carboxamit
208		521,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-methoxy-3-methyl-croman-6-carboxamit

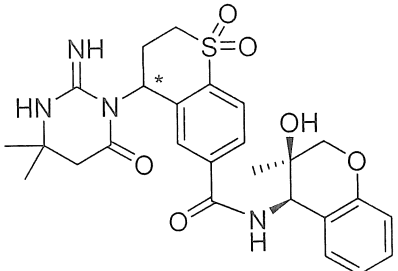
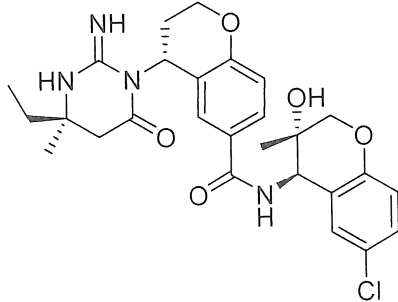
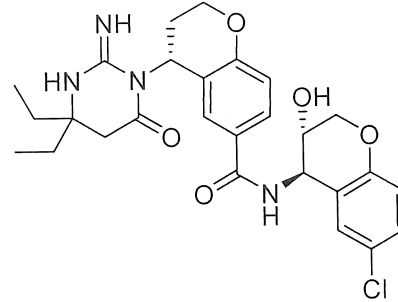
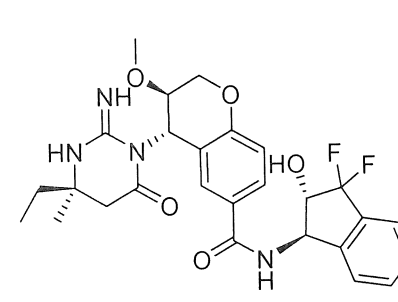
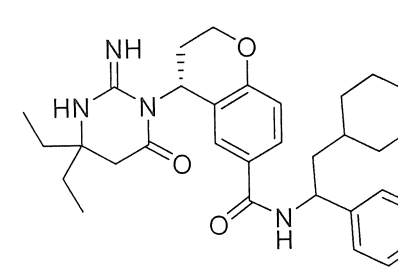
209		521,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
210		521,3	4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
211		521,2	(5R)-5-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepine-7-carboxamit
212		521,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
213		521,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit

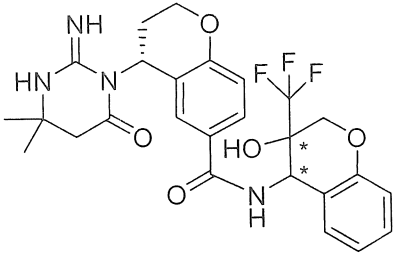
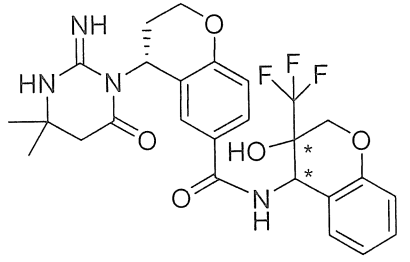
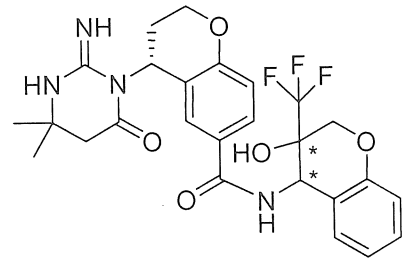
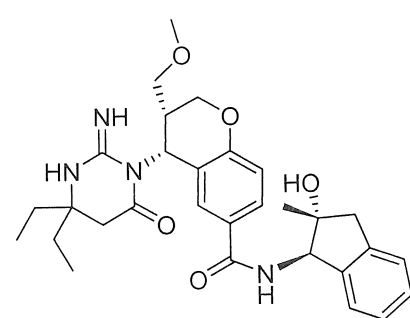
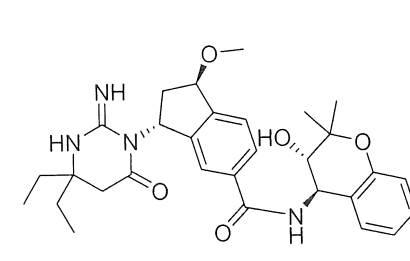
214A		521,3	N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
214B		521,3	N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
215		521,3	(3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamid
216		521,3	(3S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamid

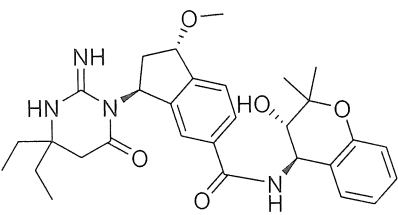
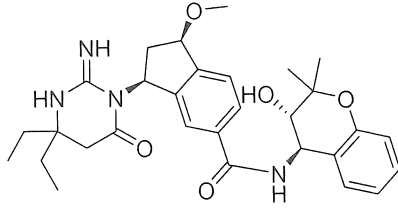
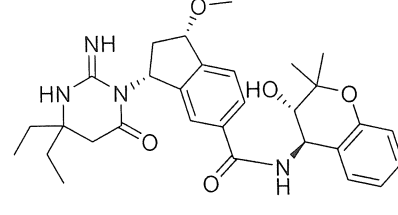
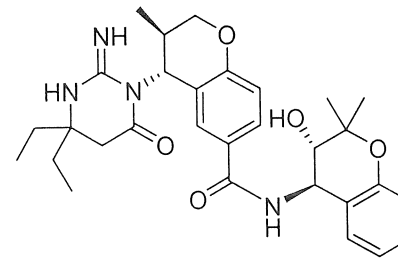
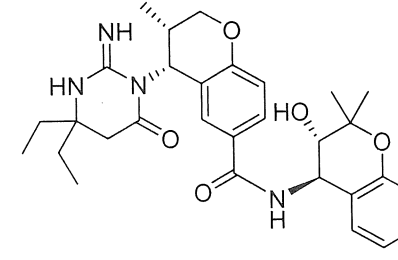
217		523,3	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-methoxy-croman-6-carboxamit
218		523,2	4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
219		523,3	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
220		525,2	(4R)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
221		525,3	(4S)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit

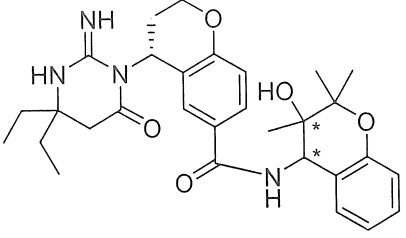
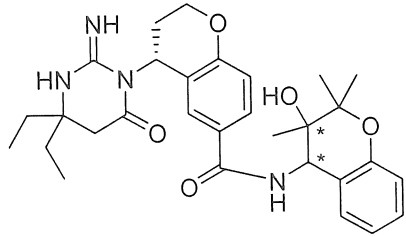
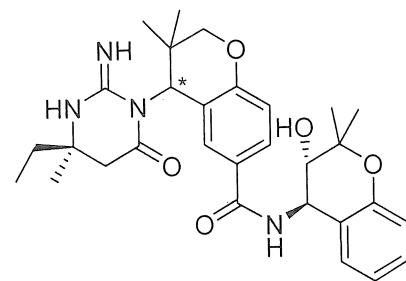
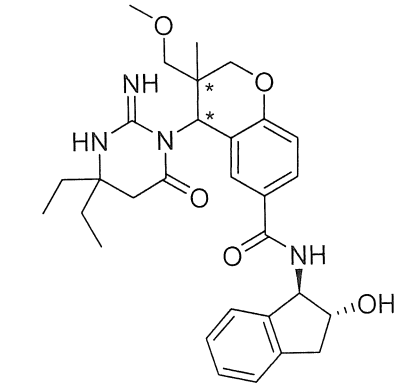
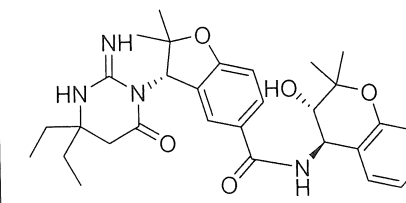
222		525,2	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
223		525,3	(4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
224		525,3	(4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]croman-6-carboxamit
225		525,2	(4R)-4-[(4S)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]croman-6-carboxamit
226A		525,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit

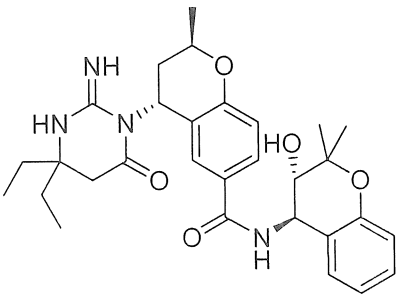
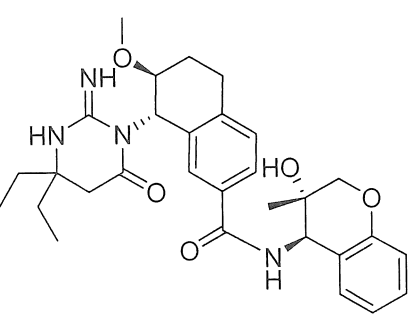
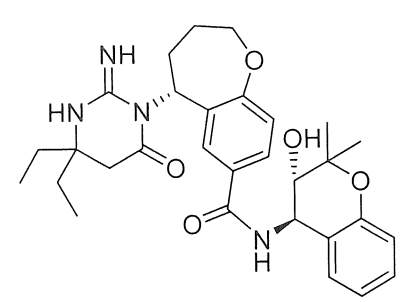
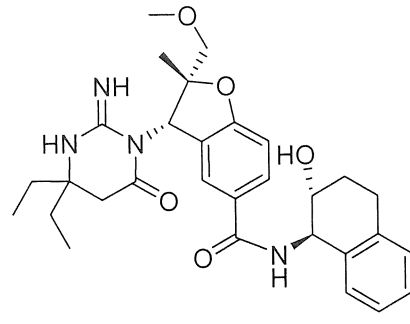
226B		525,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
226C		525,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
226D		525,1	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(6-fluoro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
227		525,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3,3-difluoro-2,2-dimethyl-indan-1-yl)croman-6-carboxamit
228		527,2	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit

229		527,2	N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
230		527,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-chloro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamit
231		527,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-chloro-3-hydroxy-croman-4-yl]-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
232		529,3	(3R,4S)-N-[(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
233		531,3	(4R)-N-(2-cyclohexyl-1-phenyl-ethyl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit

234A		533,3	(4R)-N-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxohexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamid
234B		533,2	(4R)-N-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxohexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamid
234C		533,2	(4R)-N-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxohexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamid
235		535,1	(3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxohexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamid
236		535,3	(1R,3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxohexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamid

237		535,3	(1S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamit
238		535,4	(1R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamit
239		535,3	(1S,3R)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-1-methoxy-indan-5-carboxamit
240		535,4	(3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methyl-croman-6-carboxamit
241		535,3	(3S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methyl-croman-6-carboxamit

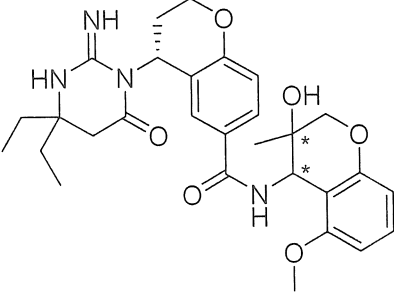
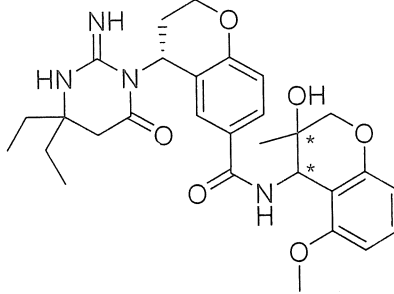
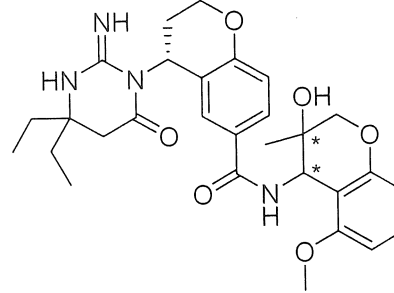
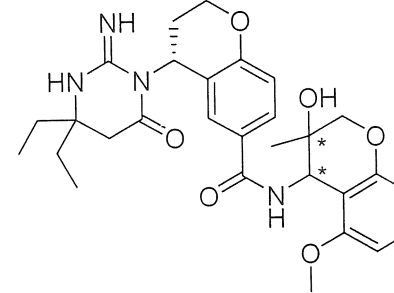
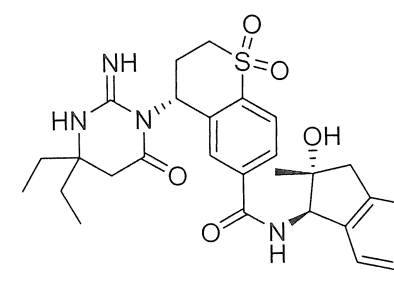
242A		535,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-2,2,3-trimethyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
242B		535,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-2,2,3-trimethyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
243		535,3	4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3,3-dimethyl-croman-6-carboxamit
244		535,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-3-(methoxymethyl)-3-methyl-croman-6-carboxamit
245		535,4	(3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-carboxamit

246		535,3	(2R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methyl-croman-6-carboxamit
247		535,1	(3S,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-methoxy-tetralin-6-carboxamit
248		535,2	(5R)-5-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepine-7-carboxamit
249		535,3	(2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxytetralin-1-yl]-2-(metoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit

250		535,3	(2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxytetralin-1-yl]-2-(metoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
251A		535,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methoxy-indan-5-carboxamit
251B		535,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methoxy-indan-5-carboxamit
251C		535,4	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2-methoxy-indan-5-carboxamit
252		537,2	(3S,4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(metoxymethyl)croman-6-carboxamit

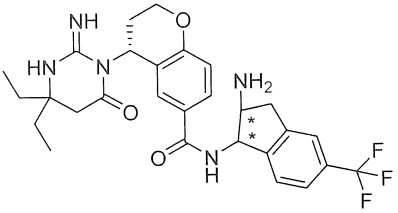
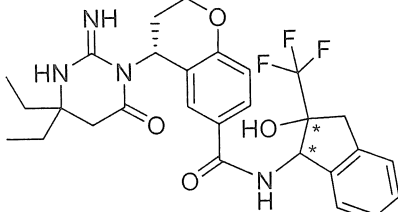
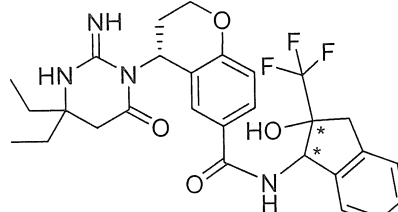
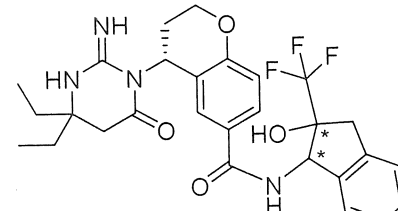
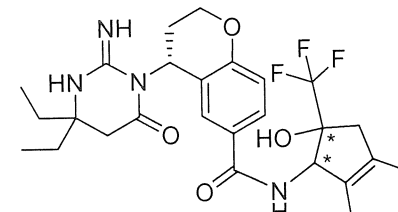
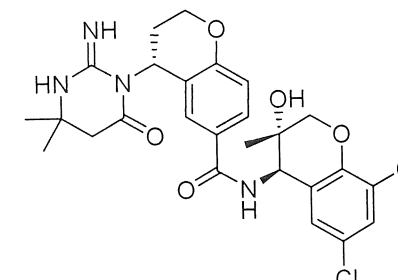
253		537,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
254		537,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
255		537,2	(3R,4S)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methoxy-croman-6-carboxamit
256		537,2	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit

257		537,3	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamit
258A		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
258B		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
258C		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
258D		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit

259A		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-5-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
259B		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-5-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
259C		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-5-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
259D		537,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(3-hydroxy-5-methoxy-3-methyl-croman-4-yl)croman-6-carboxamit
260		539,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit

261		539,3	(4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
262		539,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
263		539,3	(4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
264		539,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-(1,3-diphenylpropyl)croman-6-carboxamit
265		541,3	(4R)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit

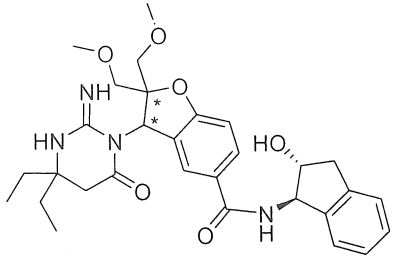
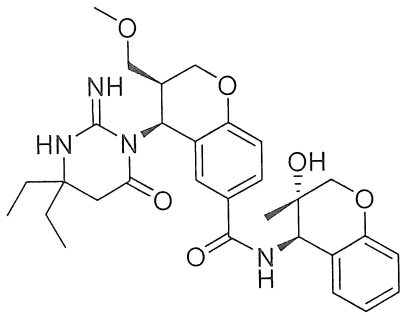
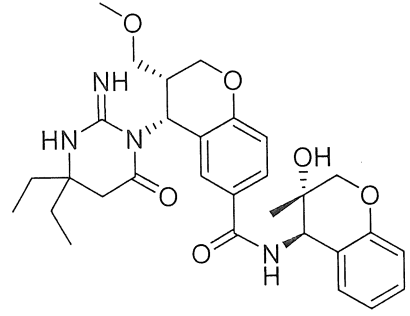
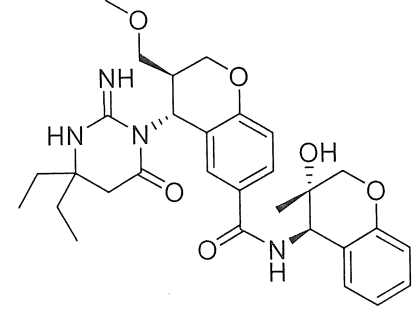
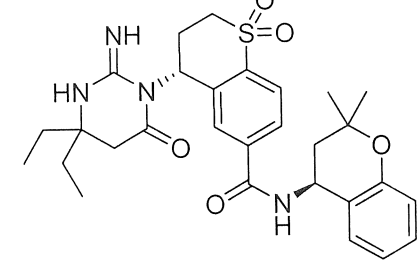
266		541,2	(4R)-N-[(3S,4R)-6-chloro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamid
267		543,3	(4R)-N-[(2S,4R)-2-(difluoromethyl)croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamid
268		543,3	(4R)-N-[(2R,4R)-2-(difluoromethyl)croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamid
269		543,3	(4R)-N-[(2R,4S)-2-(difluoromethyl)croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamid
270		543,3	(4R)-N-[(2S,4S)-2-(difluoromethyl)croman-4-yl]-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]croman-6-carboxamid

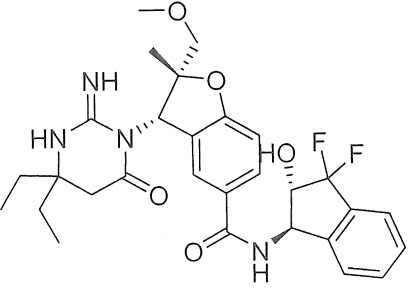
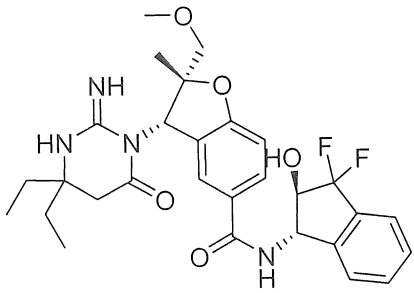
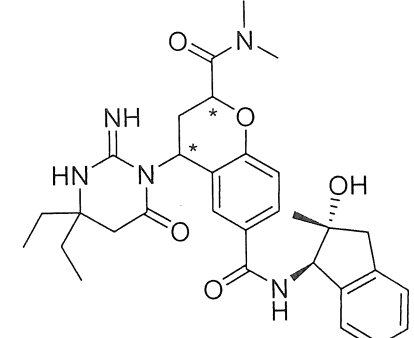
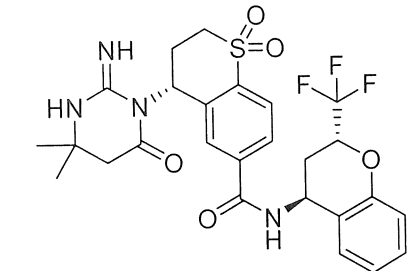
271		544,3	(4R)-N-[2-amino-5-(triflometyl)indan-1-yl]-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit
272A		545,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-hydroxy-2-(triflometyl)indan-1-yl]croman-6-carboxamit
272B		545,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-hydroxy-2-(triflometyl)indan-1-yl]croman-6-carboxamit
272C		545,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-hydroxy-2-(triflometyl)indan-1-yl]croman-6-carboxamit
272D		545,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[2-hydroxy-2-(triflometyl)indan-1-yl]croman-6-carboxamit
273		547,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6,8-dichloro-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carboxamit

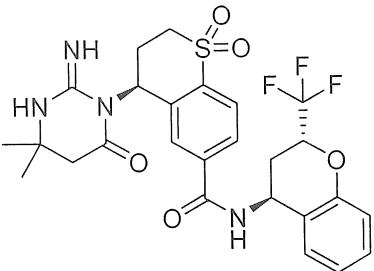
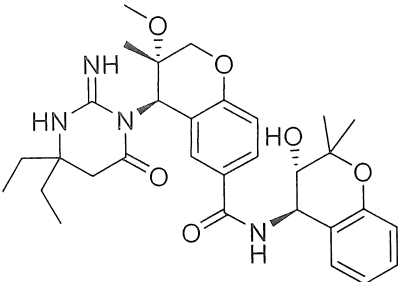
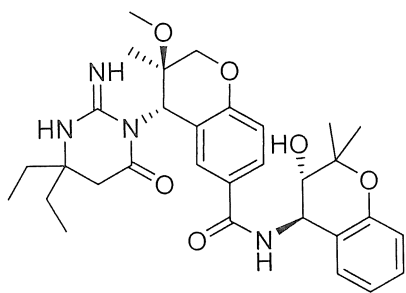
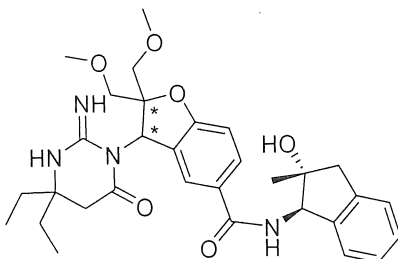
274		548,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N6-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-N2,N2-dimethyl-croman-2,6-dicarboxamit
275		549,4	ethyl 3-[[[(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)croman-6-carbonyl]amino]-2-methyl-3H-benzofuran-2-carboxylat
276		549,2	(3S,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methoxy-tetralin-6-carboxamit
277		551,1	(3S,4R)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit

278		551,3	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
279		551,3	(2S,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
280		551,3	(2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
281		551,3	(2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid

282A		551,3	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-croman-6-carboxamit
282B		551,1	N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-2-(methoxymethyl)-2-methyl-croman-6-carboxamit
283		551,2	(2S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
284		551,1	4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-methyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methoxy-3-methyl-croman-6-carboxamit

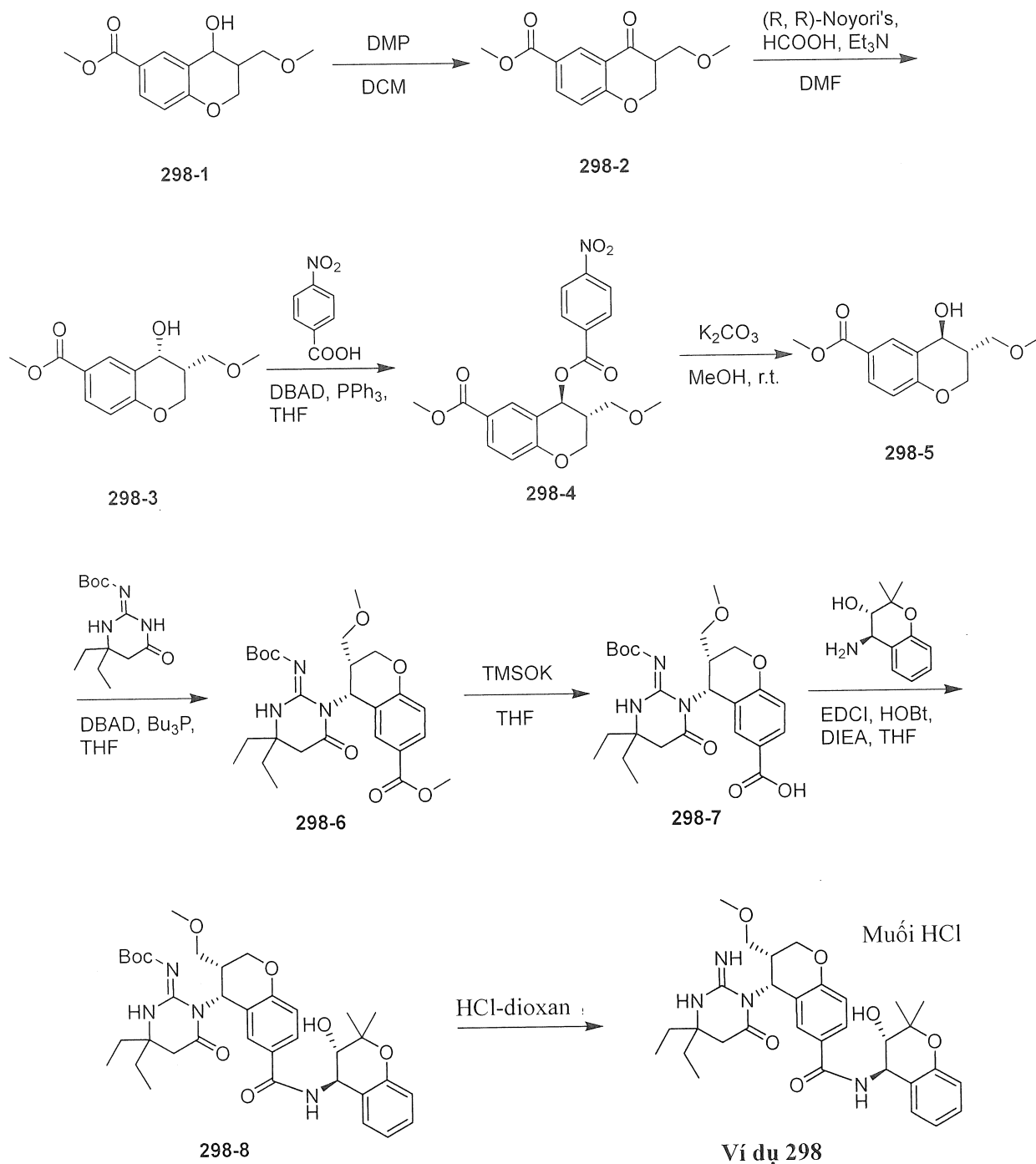
285		551,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-2,2-bis(methoxymethyl)-3H-benzofuran-5-carboxamit
286		551,3	(3S,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
287		551,3	(3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
288		551,4	(3S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamit
289		553,3	(4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit

290		557,3	(2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
291		557,2	(2R,3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1S,2R)-3,3-difluoro-2-hydroxy-indan-1-yl]-2-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-benzofuran-5-carboxamid
292		562,4	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N6-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-N2,N2-dimethyl-croman-2,6-dicarboxamid
293		565,2	(4R)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-N-[(2R,4S)-2-(trifluoromethyl)croman-4-yl]-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamid

294		565,2	(4S)-4-(2-imino-4,4-dimethyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-1,1-dioxo-N-[(2R,4S)-2-(trifluoromethyl)croman-4-yl]-3,4-dihydro-2H-thiocromen-6-carboxamit
295		565,3	(3S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methoxy-3-methyl-croman-6-carboxamit
296		565,3	(3R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-methoxy-3-methyl-croman-6-carboxamit
297		565,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methyl-indan-1-yl]-2,2-bis(methoxymethyl)-3H-benzofuran-5-carboxamit

VÍ DỤ 298

(3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxamit



Bước A: metyl 3-(metoxymetyl)-4-oxocroman-6-carboxylat **298-2**

DMP (121 g, 285 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-1** (60 g, 238 mmol) trong CH₂Cl₂ (1500 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc, sau đó được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa/EtOAc=100:0 đến 10:1) thu được sản phẩm metyl 3-(metoxymetyl)-4-oxocroman-6-carboxylat **298-2**.

MS (ESI) m/z 251,3 ($M+H^+$)

1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,4$, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 5,2$, 11,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 5,6$, 11,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,06-3,07 (m, 1H)

Bước B: metyl (3R,4R)-4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-3**

Dung dịch chứa axit formic (26,7 mL, 707 mmol) và triethylamin (197 mL, 1415 mmol) trong DMF (200 mL) được khuấy trong 15 min, sau đó metyl 3-(metoxymetyl)-4-oxocroman-6-carboxylat **298-2** (59 g, 236 mmol) trong DMF (200 mL) và $RuCl(p\text{-xymen})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}] (C_{31}H_{35}ClN_2O_2RuS)$ (4,50 g, 7,07 mmol) được thêm vào và được khuấy trong 12 giờ ở 25 °C trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (600 mL), được chiết bằng EtOAc (600 mL*3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước (1200 mL) và nước muối (800 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Cặn mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; Agela® Flash Column Silica-CS(330 g), Dung môi giải hấp theo gradien 20% Etyl axetat/ete dầu hỏa @100 mL/min) thu được metyl (3R,4R)-4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-3**.

MS (ESI) m/z 235,2 ($M-18+H^+$)

1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,0$, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,80 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,32-2,47 (m, 1H)

Bước C: (3R,4S)-3-(metoxymetyl)-4-((4-nitrobenzoyl)oxy)croman-6-carboxylat **298-4**

Axit 4-nitrobenzoic (37,1 g, 222 mmol), triphenylphosphan (116 g, 444 mmol) và di-tert-butyl azodicarboxylat (102 g, 444 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl (3R,4R)-4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-3** (56 g, 222 mmol) trong THF (600 mL) ở 0°C trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 1,5 giờ. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; 330 g SepaFlash® Silica Flash Column, Dung môi giải hấp theo gradien 24% EtOAc/ete dầu hỏa @ 100 mL/min) thu được metyl (3R,4S)-3-(metoxymetyl)-4-((4-nitrobenzoyl)oxy)croman-6-carboxylat **298-4**.

Bước D: metyl (3R,4S)-4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-5**

K_2CO_3 (59,6 g, 431 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl (3R,4S)-3-(metoxymetyl)-4-((4-nitrobenzoyl)oxy)croman-6-carboxylat **298-4** (86,5 g, 216 mmol) trong MeOH (500 mL) và CH_2Cl_2 (300 mL) ở 25 °C trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (600 mL), được chiết bằng DCM (800 mL x 3), được sấy khô trên Na_2SO_4 , và được lọc. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; 330 g Sepa Flash® Silica Flash Column, Dung môi giải hấp theo gradien

30% EtOAc/ete dầu hỏa @ 100 mL/min) thu được methyl (3R,4S)-4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-5**.

MS (ESI) m/z 253,1 ($M+H^+$)

1H NMR (500 MHz, clorofom-d) δ 8,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 4,33 (dd, $J = 3,0, 11,0$ Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,31-2,33 (m, 1H).

Bước E: methyl (3R,4R)-4-((E)-2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-6**.

Di-tert-butyl azodicarboxylat (63,9 g, 277 mmol) được thêm vào dung dịch chứa methyl (3R,4S)-4-hydroxy-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-5** (35 g, 139 mmol), tert-butyl (E)-(4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat (37,4 g, 139 mmol) và Bu_3P (56,1 g, 277 mmol) trong THF (500 mL) ở 0 °C trong môi trường khí N_2 . Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa/EtOAc=50:1-5:1) thu được sản phẩm thô, mà được hòa tan trong ete dầu hỏa (800 mL), được khuấy và được lọc. Phần dịch lọc được cô thu được sản phẩm methyl (3R,4R)-4-((E)-2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(metoxymetyl) croman-6-carboxylat **298-6**.

MS (ESI) m/z 504,5 ($M+H^+$)

1H NMR (500 MHz, clorofom-d) δ 7,76-7,85 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,44-4,57 (m, 1H), 4,31-4,32 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57-3,58 (m, 1H), 3,47-3,48 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,93-0,96 (m, 6H)

Bước F: Axit (3R,4R)-4-((E)-2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylic **298-7**

Kali trimetylsilanolat (28,1 g, 219 mmol) được thêm vào dung dịch chứa methyl (3R,4R)-4-((E)-2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylat **298-6** (23 g, 36,5 mmol) trong THF (400 mL) ở 0 °C trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp này được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Axit (3R,4R)-4-((E)-2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxylic **298-7** trong THF được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

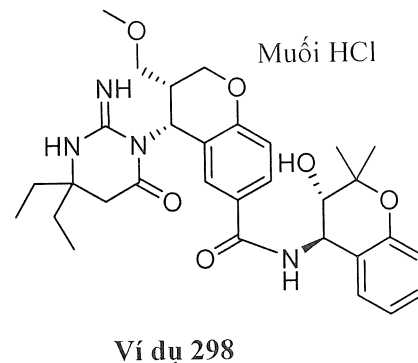
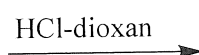
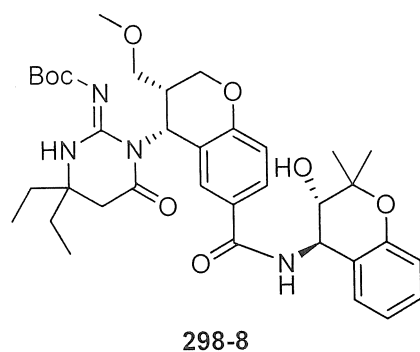
MS (ESI) m/z : 490,3 ($M+H^+$)

Bước G: tert-butyl ((E)-4,4-diethyl-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)-3-(metoxymetyl)croman-4-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbammat **298-8**

DIEA (31,2 mL, 179 mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit (3R,4R)-4-((E)-2-((tert-butoxycarbonyl)imino)-4,4-diethyl-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxylic **298-7** (17,5 g, 35,7 mmol), EDCI (20,56 g, 107 mmol), HOBt (7,25 g, 53,6 mmol) và (3S,4R)-4-amino-2,2-dimethylcroman-3-ol (7 g, 36,2 mmol) trong THF (600 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (400 mL), và được chiết bằng EtOAc (500 mL*3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (600 mL), được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ISCO®; 330 g Sepa Flash® Silica Flash Column, Dung môi giải hấp theo gradien 40% EtOAc/ete dầu hỏa @ 100 mL/min) thu được tert-butyl ((E)-4,4-diethyl-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)-3-(methoxymethyl)croman-4-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **298-8**.

MS (ESI) m/z 665,4 ($M+H^+$)

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 6,96 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 6,52 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,34 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,17 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,32 (br dd, J = 4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 0,89-1,00 (m, 6H)



Bước H: sản phẩm (3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3-(methoxymethyl)croman-6-carboxamid
Ví dụ 298

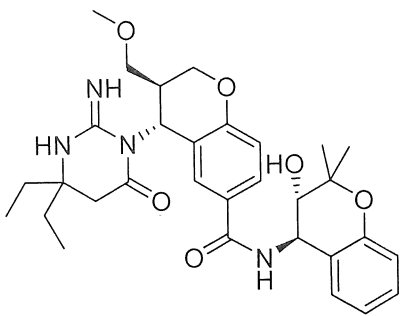
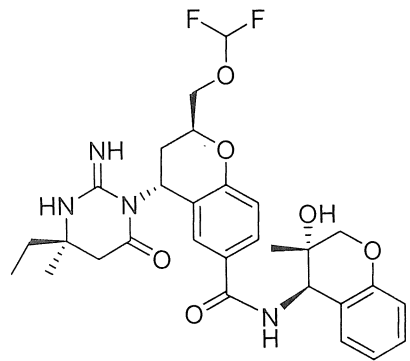
Dung dịch chứa tert-butyl ((E)-4,4-diethyl-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)carbamoyl)-3-(methoxymethyl)croman-4-yl)-6-oxotetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)carbamate **298-8** (16,8 g, 25,3 mmol) trong HCl-dioxan (4 N) (500 mL) được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng Prep-HPLC (Thiết bị L-Y Phương pháp Cột YMC Exphere C18 250*50mm*10um Điều kiện nước (0,05%HCl)-ACN Bắt đầu B 10 Kết thúc B 50 Thời gian Gradien (min) 20 100%B Thời gian giữ (min) 3 Lưu lượng (mL/min) 120 Lần tiêm 9) thu được sản phẩm (3R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-

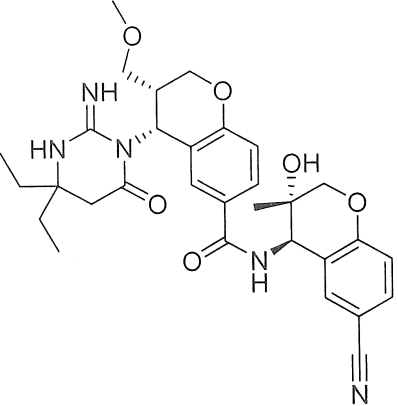
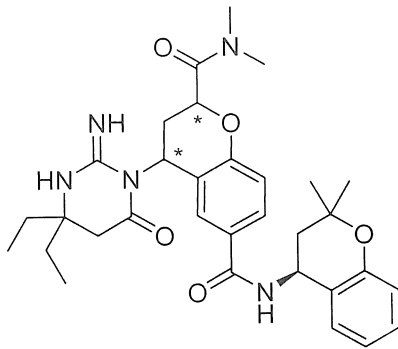
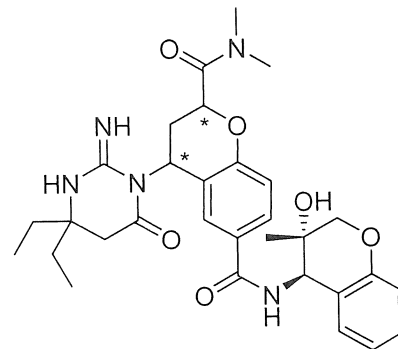
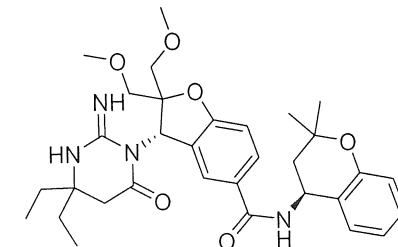
oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethylcroman-4-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxamit **Ví dụ 298**.

MS (ESI) m/z 565,2 ($M+H^+$)

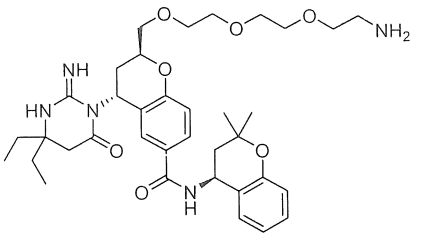
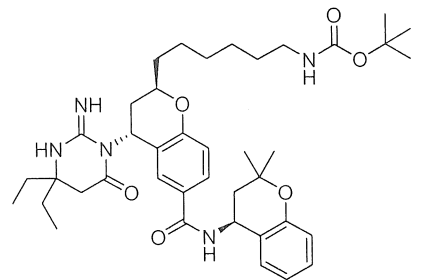
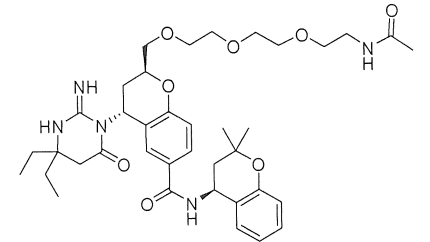
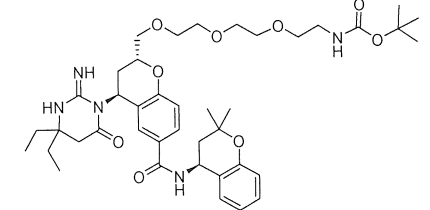
1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,20-5,28 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,24-4,25 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,56-1,77 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,97 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

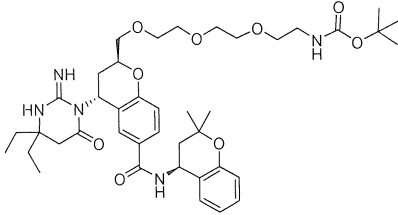
Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	LC/MS ($M+1$) ⁺	Tên
299		565,3	(3S,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxamit
300		573,3	(2S,4R)-2-(diflometoxymetyl)-4-[(4R)-4-ethyl-2-imino-4-metyl-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl]-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-metyl-croman-4-yl]croman-6-carboxamit

301		576,2	(3R,4R)-N-[(3S,4R)-6-xyano-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-3-(metoxymetyl)croman-6-carboxamit
302		576,4	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N6-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-N2,N2-dimethyl-croman-2,6-dicarboxamit
303		578,3	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N6-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-N2,N2-dimethyl-croman-2,6-dicarboxamit
304		579,3	(3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]-2,2-bis(metoxymetyl)-3H-benzofuran-5-carboxamit

305		581,3	3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-3-methyl-croman-4-yl]-2,2-bis(metoxymethyl)-3H-benzofuran-5-carboxamit
306		592,4	4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N6-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-N2,N2-dimethyl-croman-2,6-dicarboxamit
307		595,3	(3S)-3-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(3S,4R)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-croman-4-yl]-2,2-bis(metoxymethyl)-3H-benzofuran-5-carboxamit
308		604,4	(2R,4R)-2-(6-aminohexyl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]croman-6-carboxamit
309		646,3	(2R,4R)-2-(6-acetamidohexyl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]croman-6-carboxamit

310		666,5	(2S,4R)-2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethoxymethyl]-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]croman-6-carboxamit
311		704,5	tert-butyl N-[6-[(2R,4R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-6-[[[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]carbamoyl]croman-2-yl]hexyl]carbamate
312		708,5	(2S,4R)-2-[2-[2-(2-acetamidoethoxy)ethoxy]ethoxymethyl]-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-N-[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]croman-6-carboxamit
313		766,5	tert-butyl N-[2-[2-[2-[[[(2R,4S)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-6-[[[(4S)-2,2-dimethylcroman-4-yl]carbamoyl]croman-2-yl]methoxy]ethoxy]ethoxy]ethyl]carbamate

314		766,5	tert-butyl N-[2-[2-[2- [[[(2S,4R)-4-(4,4-diethyl-2- imino-6-oxo- hexahydropyrimidin-1-yl)- 6-[[[(4S)-2,2-dimethylcroman- 4-yl]carbamoyl]croman-2- yl]metoxy]etoxy]etoxy]etyl] carbamate
-----	---	-------	--

VÍ DỤ 315

Đánh giá hiệu lực kháng ký sinh trùng trong thử nghiệm sinh trưởng LDH ký sinh trùng
(Thử nghiệm ký sinh trùng)

Ký sinh trùng gốc được duy trì ở 4% haematocrit trong môi trường RPMI-Hepes có đệm natri bicarbonat và có bổ sung 5% huyết thanh người bất hoạt bằng nhiệt và 0,5% albumax.

Xấp xỉ 42 giờ trước khi thử nghiệm hiệu lực được thiết lập, ký sinh trùng được làm đồng bộ với 5% sorbitol để chọn ký sinh trùng giai đoạn thể nhân. Vào ngày thiết lập thử nghiệm, kính phết máu chứa ký sinh trùng nuôi cấy được nhuộm Giemsa và đếm. Tải lượng ký sinh trùng trong máu được điều chỉnh đến 0,7% thể nhân và haematocrit được pha loãng đến 2% trong môi trường RPMI-Hepes có đệm natri bicarbonat và có bổ sung 5% huyết thanh người bất hoạt bằng nhiệt và 0,5% albumax. Sau đó 30ul ký sinh trùng pha loãng được thêm vào 10ul môi trường + hợp chất trong đĩa thử nghiệm Greiner TC chuẩn bị sẵn. Các đĩa thử nghiệm ký sinh trùng được đặt trong các hộp giữ ẩm chứa khí ở dạng lớp đơn và ủ ở 37°C trong 72 giờ. Sau 72 giờ sinh trưởng, đĩa thử nghiệm được bịt kín bằng parafilm và để ngăn lạnh, thành hàng một ở -80°C qua đêm. Vào ngày tiếp theo, đĩa thử nghiệm được làm tan bằng nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ để thực hiện thử nghiệm LDH đo sự sinh trưởng của ký sinh trùng.

Kết quả EC₅₀ thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ	EC ₅₀ (nM)	Ví dụ	EC ₅₀ (nM)
1A	0,5	153	11,5
1B	163	154	0,7
2A	0,5	155	82,5
2B	73	156	1,1

3A	2,2	157	19,9
4A	87	158	0,9
5A	5,9	159	0,5
6A	1,1	160	8,3
6B	8,8	161	0,8
7A	0,4	162	7,5
7B	19	163	8,4
8A	10	164	2,4
8B	22	165	3,4
8C	120	166	154
8D	86	167	250
9A	0,9	168	0,4
9B	170	169	0,3
10A	0,5	170	184
11A	0,9	171	0,7
11B	84	172	0,9
12A	1,1	173	2,8
13A	0,8	174	1,9
13B	54	175	31,0
14A	1	176A	29,2
15A	0,3	176B	7,8
16A	0,6	176C	2,4
16B	95	176D	114

17A	2,7	177	66,9
18A	0,8	178A	108
19A	0,3	178B	2,2
20A	0,8	179	65,4
21A	0,8	180	65,4
22A	0,7	181A	189
23A	5	181B	7,9
24A	9,3	182	6,1
25A	0,5	183	71,4
25B	59,8	184	105
26A	1,3	185	50,3
26B	180	186	70,0
27A	1,3	187	66,7
28A	1,8	188	203
29A	1	189	1,0
29B	39,7	190A	261
30A	0,8	190B	2,6
31A	22	190C	4,9
31B	1	191	2,6
32A	7,9	192	232
32B	290	193A	96,4
33A	28,3	193B	0,8
34A	1,2	193C	19,5

35A	2,4	194	0,9
36A	8,9	195	3,5
36B	2,2	196	8,6
37A	74,4	197	125
38A	2,8	198	11,3
39A	29,9	199	1,1
40A	69,5	200	2,9
41A	2,8	201	1,4
42A	1,0	202	0,8
42B	3,2	203	5,9
43A	8,1	204	247
43B	21	205	2,1
44A	1,5	206	66,0
44B	2,8	207	22,0
45A	2,6	208	3,7
46A	130	209	7,9
47A	4,7	210	195
48A	37,5	211	8,9
49A	49	212	6,5
50A	3,7	213	9,0
51A	22,5	214A	8,2
52A	14,4	214B	260
53A	0,3	215	4,2

54A	190	216	2,7
54B	160	217	4,9
55A	24,5	218	64
55B	83,1	219	208
56A	26,9	220	2,9
57A	18,3	221	190
58A	250	222	15,6
58B	3,8	223	300
59A	210	224	0,3
59B	1,6	225	0,8
60A	1,3	226A	2,6
60B	1,7	226B	69,0
61A	8,4	226C	273
62A	1,2	226D	1,0
63A	220	227	1,3
64A	12	228	282
64B	0,9	229	59,3
64C	64	230	2,7
64D	42	231	7,4
65A	68	232	21,8
65B	2,6	233	7,9
65C	26	234A	22,5
66A	76	234B	3,9

67A	170	234C	43,2
67B	0,8	235	0,7
68A	1,0	236	0,9
69A	2,6	237	240
70A	9,3	238	47,8
71A	3,5	239	0,9
72A	0,5	240	0,6
73A	0,3	241	0,4
73B	1,7	242A	0,6
74A	0,3	242B	10,5
74B	6,5	243	6,1
75A	0,4	244	7,8
75B	9,5	245	0,8
76A	8,5	246	2,0
76B	1,1	247	4,5
77A	57,1	248	0,8
77B	21,4	249	1,1
78	8,9	250	219
79	9,6	251A	0,4
80	18,0	251B	1,5
81	6,6	251C	84,4
82	15,5	252	2,1
83	20,0	253	4,3

84	0,9	254	3,4
85	10,7	255	3,3
86	87,8	256	8,9
87	105	257	189
88	3,4	258A	85,9
89	43,5	258B	2,4
90	26,8	258C	226
91	45,2	258D	6,7
92	97,2	259A	5,5
93	190	259B	24,2
94	1,9	259C	3,6
95	8,8	259D	10,6
96	6,5	260	8,2
97	19,0	261	133
98	1,5	262	7,4
99	4,2	263	74,8
100	5,3	264	3,3
101	46,7	265	31,1
102	14,0	266	2,6
103	6,1	267	24,0
104	5,0	268	25,0
105	8,8	269	2,9
106	6,6	270	1,8

107	222	271	182
108	74,3	272A	62,5
109	14,0	272B	14,3
110	60,0	272C	0,9
111	90,0	272D	2,3
112	11,4	273	7,8
113	16,4	274	98,5
114	1,8	275	25,7
115	3,6	276	0,6
116	210	277	0,4
117	2,5	278	12,2
118	0,9	279	31,4
119	2,8	28	0,4
120	0,8	281	1,1
121	0,6	282A	7,8
122	3,9	282B	40,5
123	2,8	283	2,6
124	57,5	284	8,5
125	2,1	285	35,5
126	14,3	286	240
127A	202	287	1,9
127B	222	288	1,8
128	2,8	289	0,6

129	3,5	290	0,3
130	2,1	291	240
131	2,0	292	49,7
132	1,6	293	2,8
133A	1,4	294	259
133B	17,0	295	100
134	8,8	296	0,3
135	0,9	297	241
136	1,3	298	0,5
137	239	299	0,8
138	0,9	300	3,8
139	180	301	1,8
140A	1,4	302	1,7
140B	1,7	303	50,8
141	8,4	304	5,6
142	98,5	305	75,8
143	178	306	27,4
144	194	307	3,2
145	40,8	308	40,5
146	35,5	309	3,2
147	160	310	211
148	2,7	311	2,4
149	1,1	312	53,9

150	49,0	313	260
151	5,4	314	7,3
152	7,7		

Ví dụ 1 làm chất ức chế chức năng PMX và PMIX trong khi C4 là đặc hiệu với PMX

Để xác nhận rằng Ví dụ 1 phong bế chức năng PMX ở ký sinh trùng *P. falciparum*, khả năng ức chế sự phân cắt cơ chất đã biết đối với proteaza này được thử nghiệm. SERA5 là protein 120 kDa cần cho thể hoa thị giải phóng và được xử lý bằng proteaza giống subtilisin 1 (SUB1) để giải phóng polypeptit hòa tan có kích thước xấp xỉ 50 kDa (Pino, P., Caldelari, R., Mukherjee, B., Vahokoski, J., Klages, N., Maco, B., et al. (2017). A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress. Science 358, 522-528). Chất ức chế proteaza E64, mà ngăn ngừa sự phá vỡ của thể liệt sinh, nhưng không ảnh hưởng đến việc xử lý SERA5 được dùng làm đối chứng âm tính (Salmon, B.L., Oksman, A. and Goldberg, D.E. (2001). Malaria parasite exit from the host erythrocyte: A two- step process requiring extraerythrocytic proteolysis. Proc Natl Acad Sci U S A 98, 271-276). Tuy nhiên, sau khi ủ với Ví dụ 1, có sự tích lũy SERA5 không được xử lý ở 120 kDa xác nhận rằng việc hoạt hóa SUB1 cần đến việc xử lý trước. SERA5 được sử dụng làm đối chứng ở tất các thử nghiệm tiếp theo làm đại diện cho sự hoạt hóa SUB1 qua trung gian PMX.

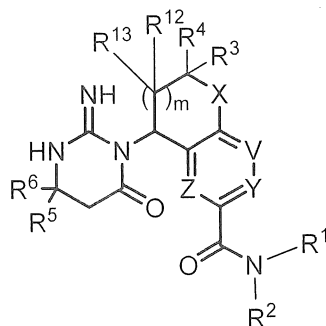
Để xác nhận rằng Ví dụ 1 là chất ức chế kép chức năng PMX và PMIX, khả năng của hợp chất này để ức chế sự phân cắt cơ chất PMIX đã biết là Rhoptry Associated Protein 1 (RAP1) trong phần chiết ký sinh trùng được thử nghiệm (Pino *et al.*, 2017). RAP1 là protein rhoptry của thể hoa thị mà khu trú ở không bào ký sinh sau khi xâm nhập và được xử lý bằng cả PMIX và SUB1 (Pino *et al.*, 2017). Dạng được xử lý của RAP1 (p82 và p69) được phát hiện ở các thể hoa thị không được xử lý và được xử lý bằng E64, cho thấy rằng protein này được xử lý bình thường bởi PMIX và SUB1 trong các điều kiện này. RAP1 không được giải phóng vào dịch nội ký sinh trùng do nó lắng đọng trong không bào ký sinh trong quá trình xâm nhập (Baldi, D., Andrews, K., Waller, R., Roos, D., Howard, R., Crabb, B. and Cowman, A. (2000)). RAP1 kiểm soát việc hướng đích rhoptry của RAP2 ở ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum*. Embo Journal 19, 2435-2443. Ở ký sinh trùng được xử lý chỉ bằng Ví dụ 1, dạng p87 không được xử lý của RAP1 là có mặt, chỉ ra rằng cả hai sự kiện phân cắt SUB1 và PMIX đều bị phong bế. Các kết quả tương tự thu được đối với Apical Sushi Protein (ASP) mà cũng đã cho thấy là được phân cắt bởi PMIX (Pino *et al.*, 2017). ASP được xử lý thành polypeptit 47 kDa (p47) ở các ký sinh trùng không được xử lý và được xử lý bằng E64. Tuy nhiên, sự kiện phân cắt này được ức chế bởi Ví dụ 1 và protein có chiều dài đầy đủ 87 kDa (p87) được ghi nhận, chỉ ra rằng việc xử lý protein bằng PMIX được phong bế bởi Ví dụ 1. Các phát hiện này xác nhận rằng Ví dụ 1 đóng vai

trò chất ức chế kép và phong bế cả hai hoạt tính proteaza PMX và PMIX ở ký sinh trùng *P. falciparum*.

Việc phát triển Ví dụ 1 làm chất ức chế kép PMIX/PMX đối với ký sinh trùng *P. falciparum* đã cho phép phân tích chức năng của các enzym axit aspartic proteaza này. Để làm được việc này, PMIX được xử lý thành protein 55 kDa (p55) và protein này không bị ức chế bởi E64. Ví dụ 1 được sử dụng để ức chế sự kiện xử lý này, chỉ ra rằng sự phân cắt tự xúc tác của PMIX là quan trọng đối với việc hoạt hóa proteaza này. Việc phát triển chất ức chế đặc hiệu PMX và chất ức chế kép PMX/PIX xác nhận sự xử lý đặc hiệu PMIX đối với ASP và RAP1, và cũng cho thấy rằng PMIX được xử lý và hoạt hóa tự xúc tác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc (I'):



(I')

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là liên kết, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ hoặc NH;

Y là CR⁹ hoặc N, trong đó khi Y là N, Z là CR¹¹ và V là CR¹⁰;

V là CR¹⁰ hoặc N, trong đó khi V là N, Z là CR¹¹ và Y là CR⁹;

Z là CR¹¹ hoặc N, trong đó khi Z là N, V là CR¹⁰ và Y là CR⁹;

R¹ là heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc khi được kết hợp với R², và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó heteroxycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkylaryl hoặc vòng chứa nitơ là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkylC₃-C₆xycloalkyl, aryl, C₁-C₆alkyl, -C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R² là hydro, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl hoặc C₁-C₆alkylOH hoặc khi được kết hợp với R¹, và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ, trong đó vòng chứa nitơ là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) và C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R³ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH,

COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl hoặc khi được kết hợp với R⁴ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁴ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alkyl(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylOhaloC₁-C₆alkyl hoặc khi được kết hợp với R³ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁵ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R⁶ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁶ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸) hoặc khi được kết hợp với R⁵ tạo ra C₃-C₆xycloalkyl hoặc C₃-C₆heteroxycloalkyl;

R⁷ là hydro, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, COC₁-C₆alkyl hoặc COOC₁-C₆alkyl;

R⁸ là hydro, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, COC₁-C₆alkyl hoặc COOC₁-C₆alkyl;

R⁹ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R¹⁰ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R¹¹ là hydro, halogen, CN, OH, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylOC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylCOOH, COOH, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) hoặc C₁-C₆alkylN(R⁷)(R⁸);

R^{12} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

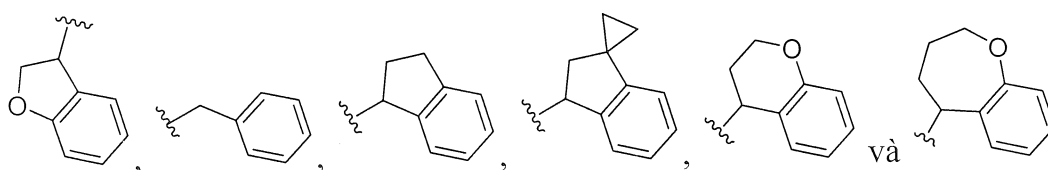
R^{13} là hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ hoặc C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

mỗi lần xuất hiện của R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ và C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

n là 1, 2, 3 hoặc 4; và

m là 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1 và X là O.
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1 và X là CH_2 .
4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 0 và X là O.
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1 và X là SO_2 .
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 0 và X là $C(R^{14})_2$, trong đó mỗi lần xuất hiện của R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy và C_1 - C_6 alkyl.
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1 và X là $C(R^{14})_2$, trong đó mỗi lần xuất hiện của R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy và C_1 - C_6 alkyl.
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 0 và X là liên kết.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

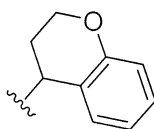


trong đó R^1 là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) và C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8);

R^7 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH; và

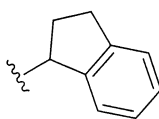
R^8 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylOH.

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



trong đó R^1 là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl, oxo, COOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkylOH.

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

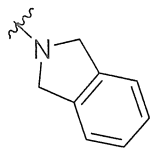


trong đó R^1 là không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl, oxo, COOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, NH_2 , và C_1 - C_6 alkylOH.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là hydro.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được kết hợp với R^2 và nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng chứa nitơ.

14. Hợp chất theo điểm 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng chứa nitơ là:



15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là hydro, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc khi được kết hợp với R^4 tạo ra C_3 - C_6 heteroxycloalkyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc khi được kết hợp với R^4 tạo ra C_3 - C_6 heteroxycloalkyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkylOH, C_1 - C_6 alkylalkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOhalo C_1 - C_6 alkyl, $CON(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$, C_1 - C_6 alkylN(R^7)(R^8) và C_1 - C_6 alkyl(OCH_2CH_2) $_n$ N(R^7)(R^8);

R^7 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, COC_1 - C_6 alkyl hoặc $COOC_1$ - C_6 alkyl;

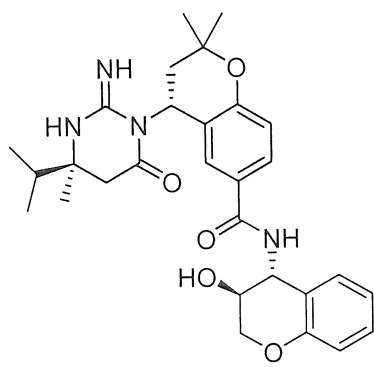
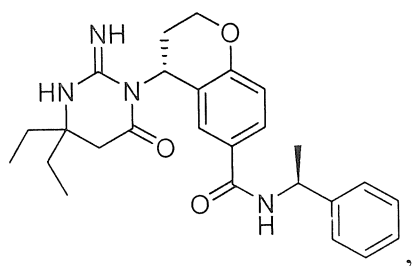
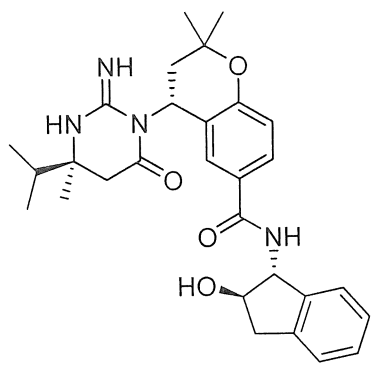
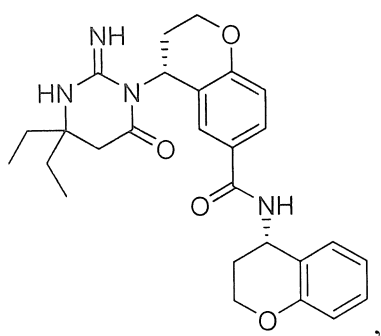
R^8 là hydro, C_1 - C_6 alkylCOOH, COOH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, halo C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylOH, COC_1 - C_6 alkyl hoặc $COOC_1$ - C_6 alkyl; và

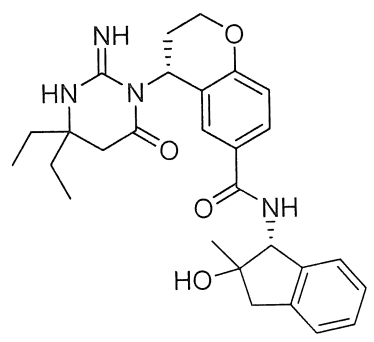
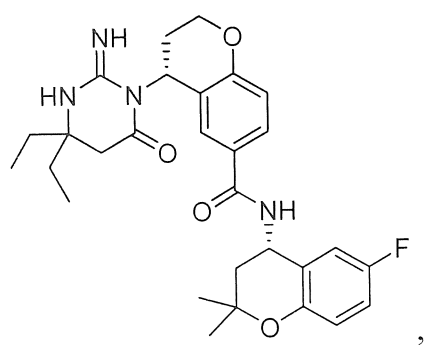
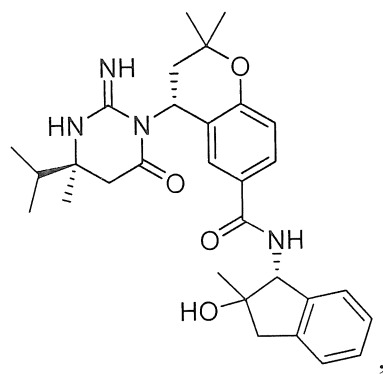
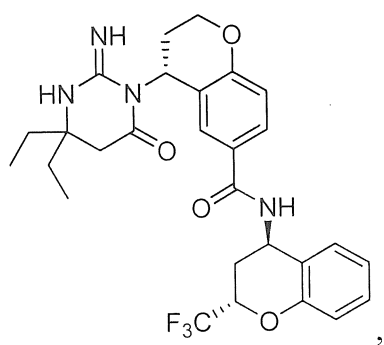
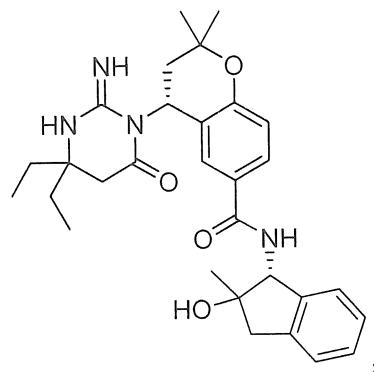
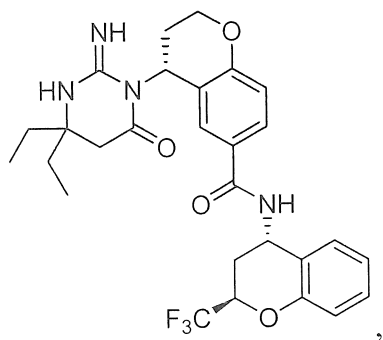
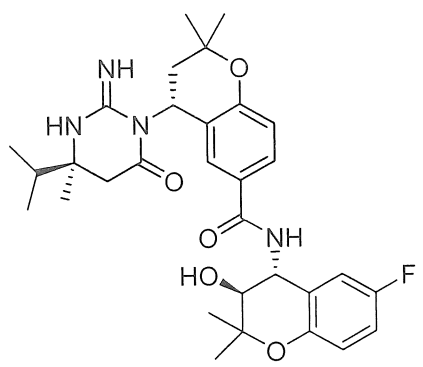
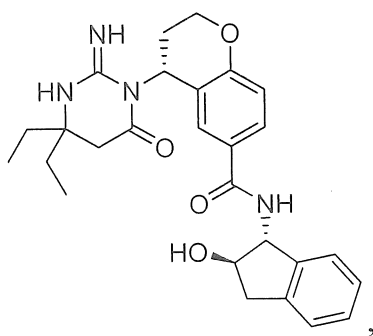
n là 3.

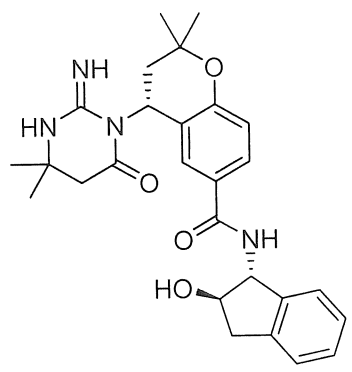
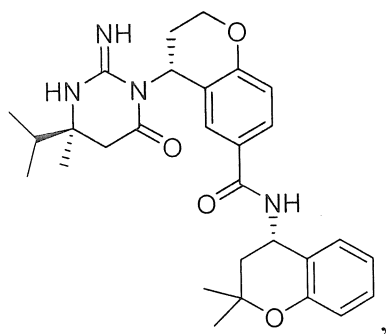
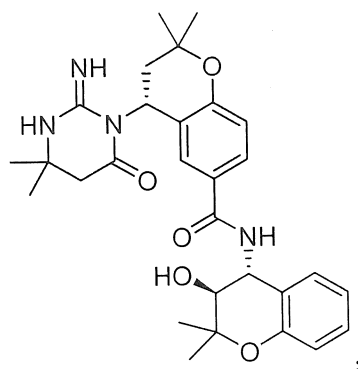
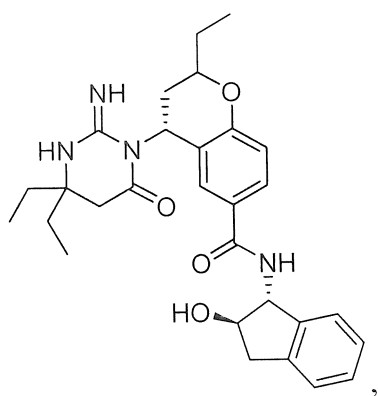
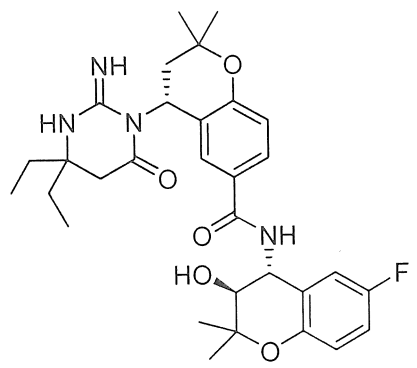
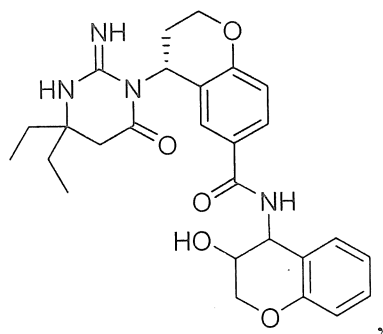
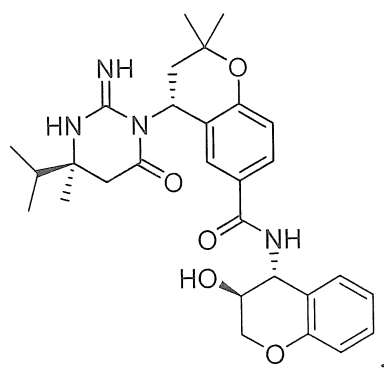
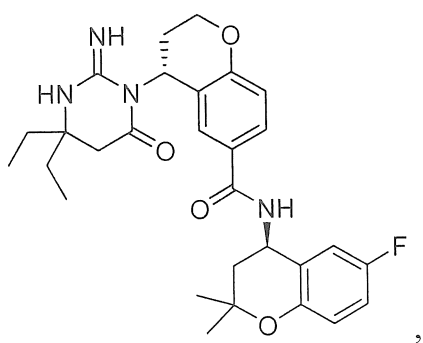
20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 1 hoặc 2, R^{12} và R^{13} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkylOH, C_1 - C_6 alkylalkoxy và C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl.

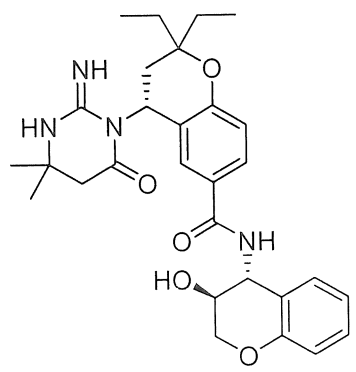
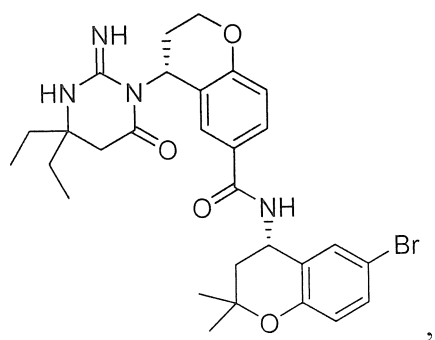
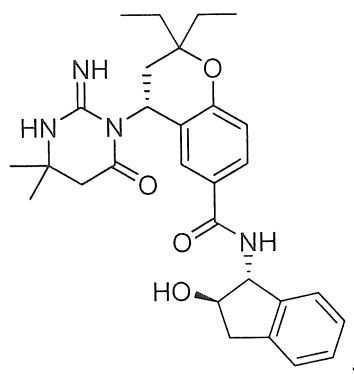
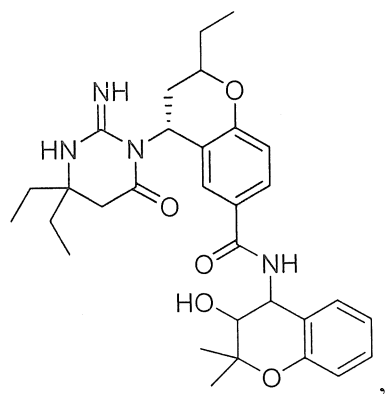
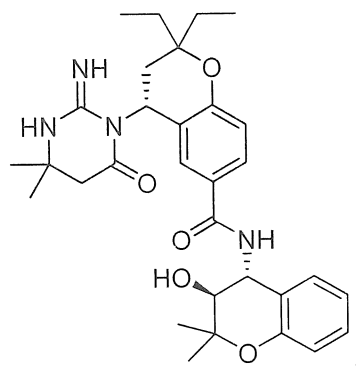
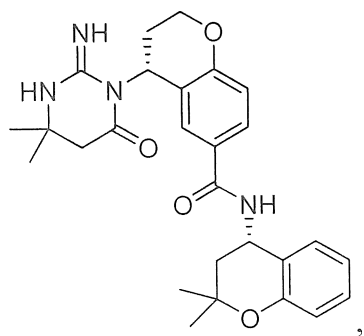
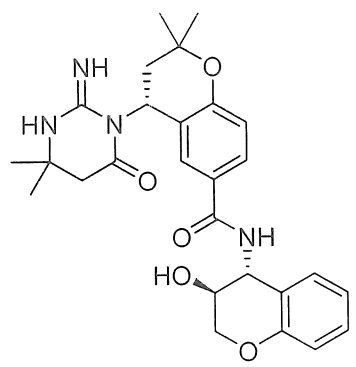
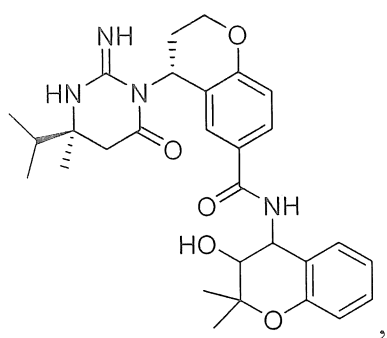
21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là $C(R^{14})_2$, R^{14} là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, OH, C_1 - C_6 alkylOH, C_1 - C_6 alkylalkoxy, C_1 - C_6 alkylOC $_1$ - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkyl.

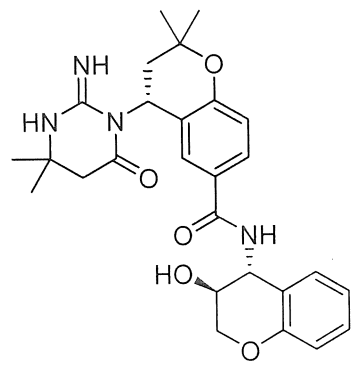
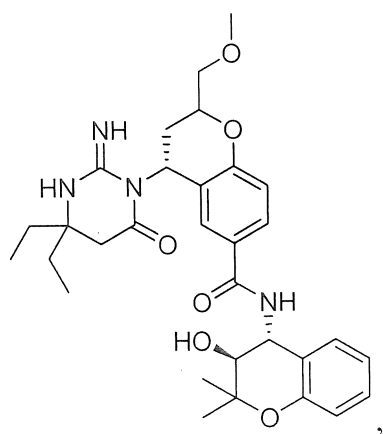
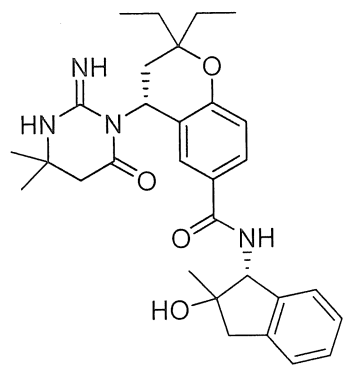
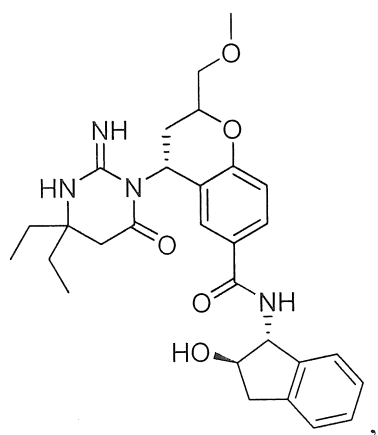
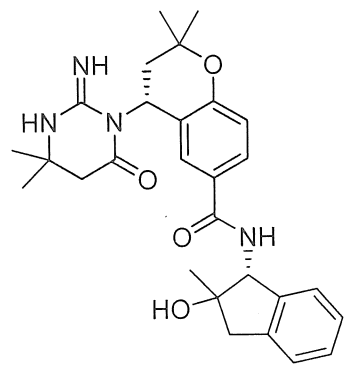
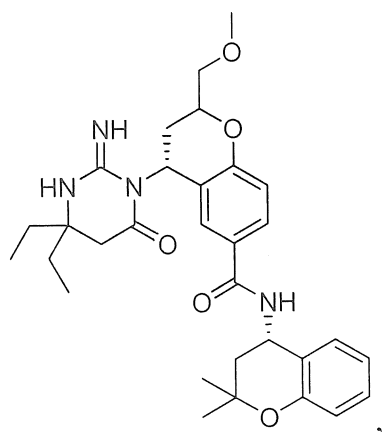
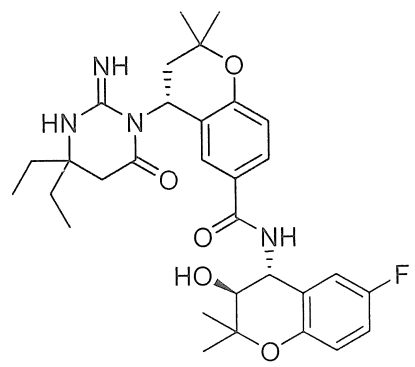
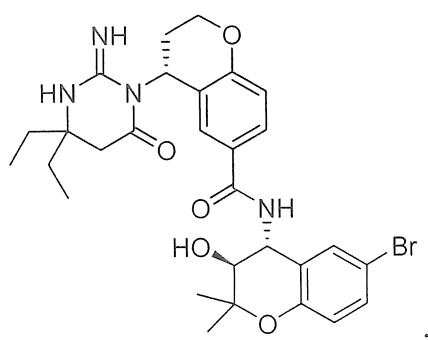
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là CH.
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là CH.
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó V là CH.
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là N và Y và V đều là CH.
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó V là N và Y và Z đều là CH.
27. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

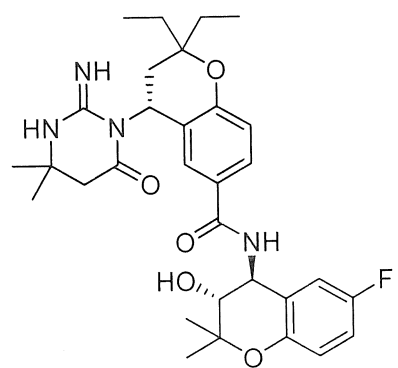
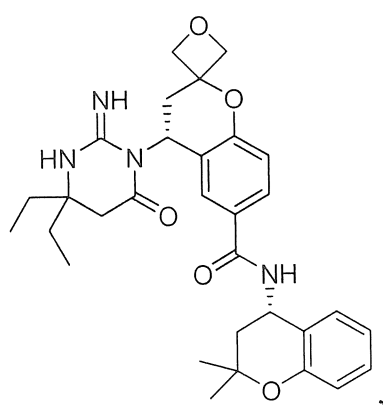
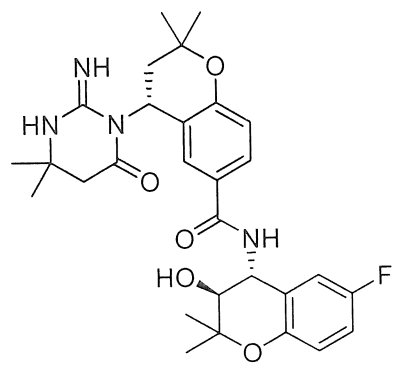
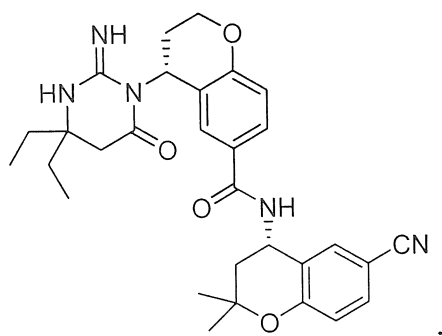
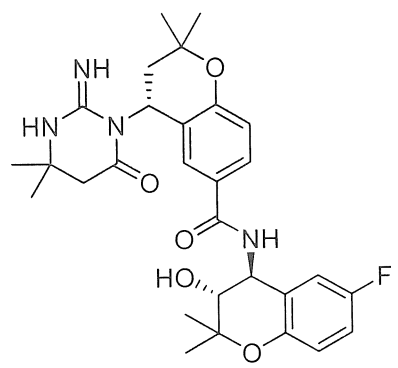
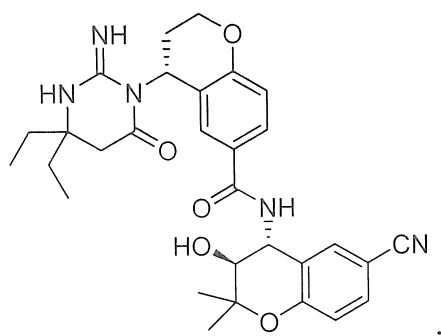
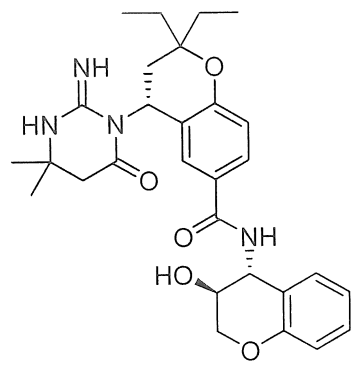
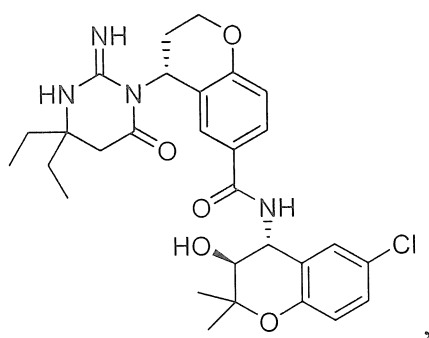


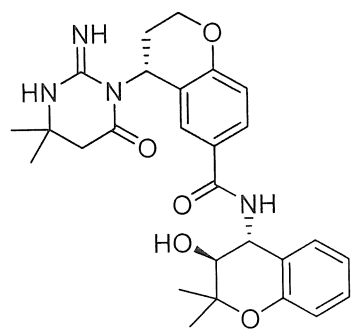
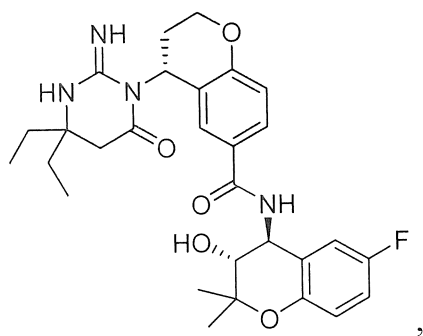
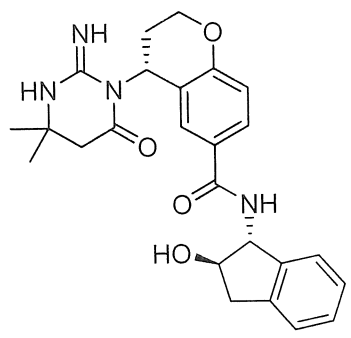
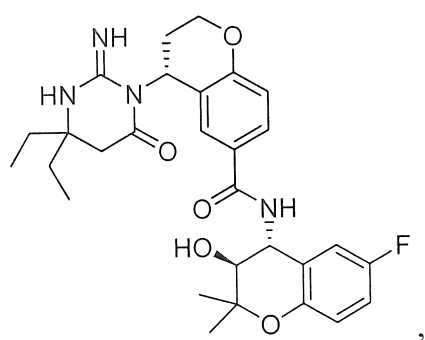
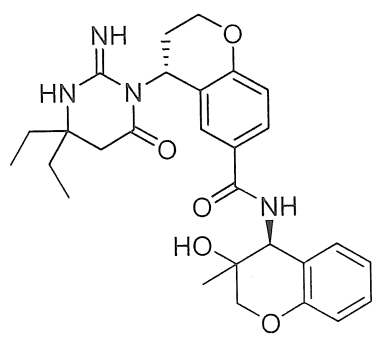
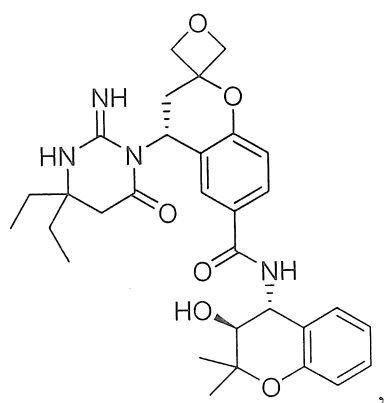
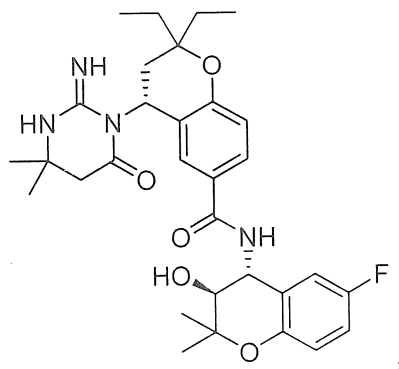
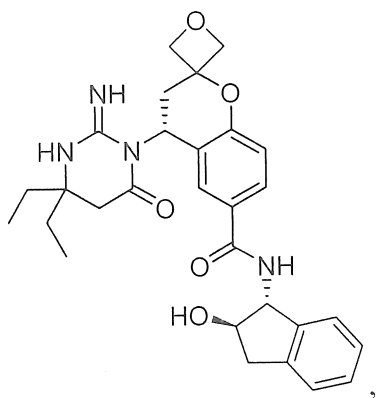


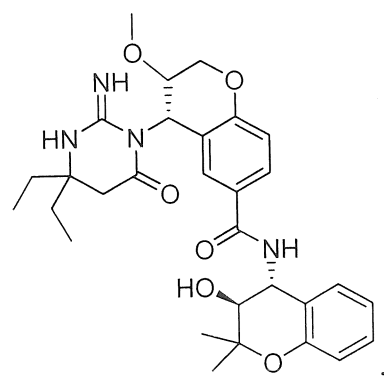
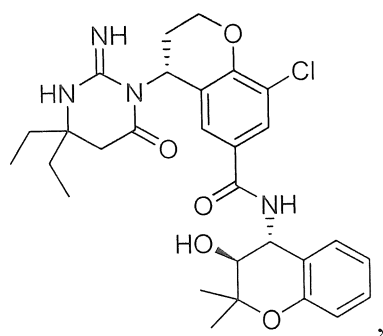
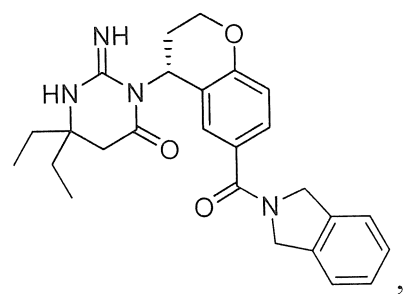
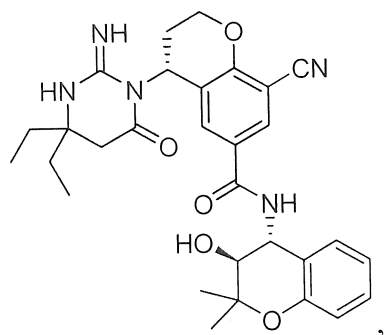
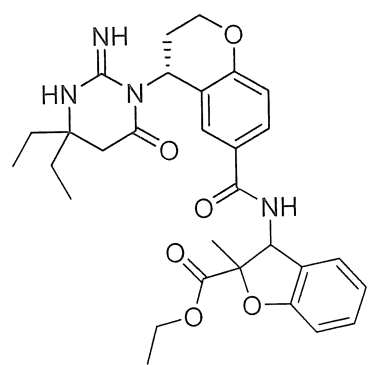
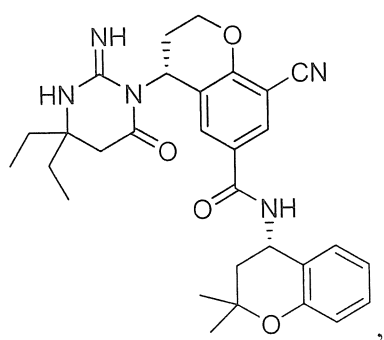
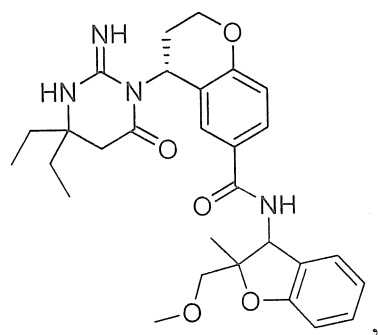
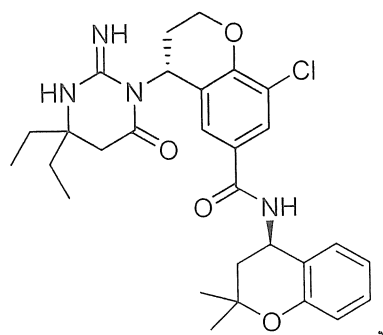
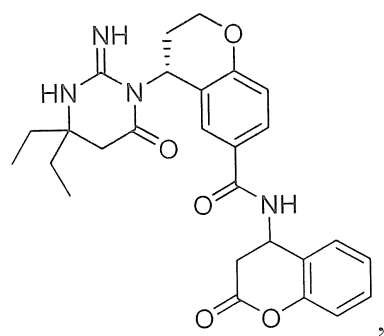
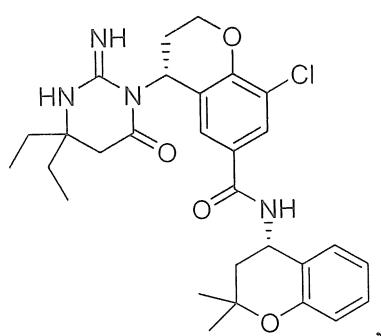


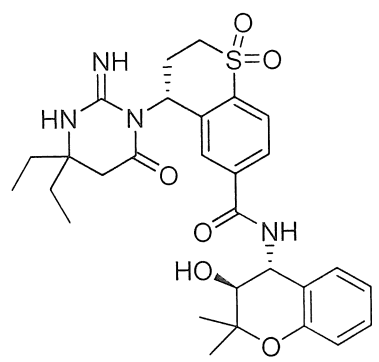
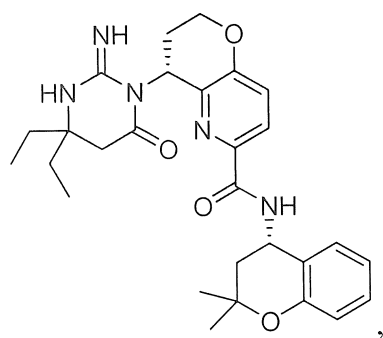
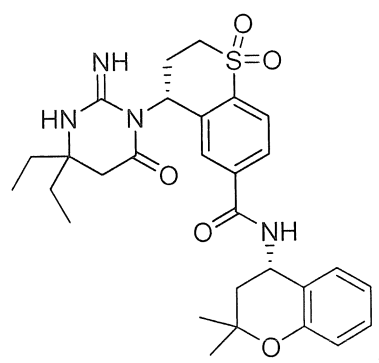
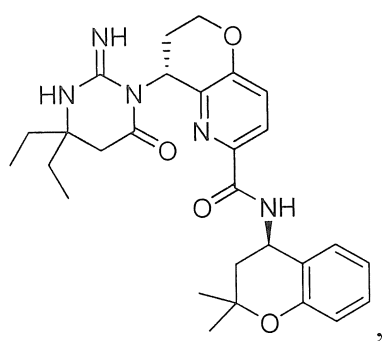
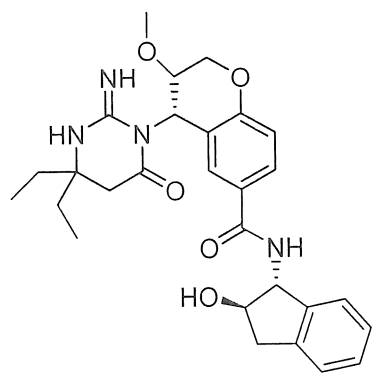
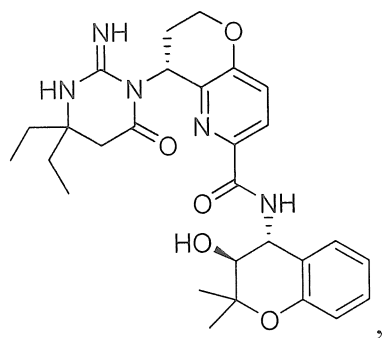
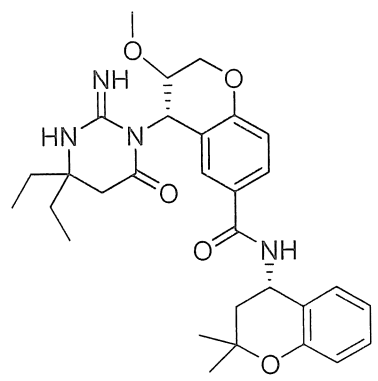
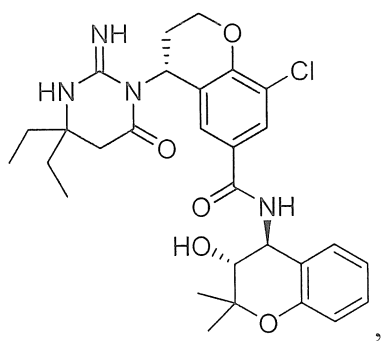


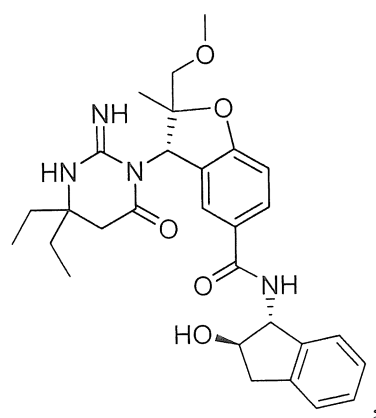
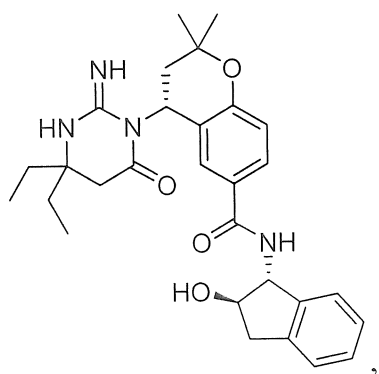
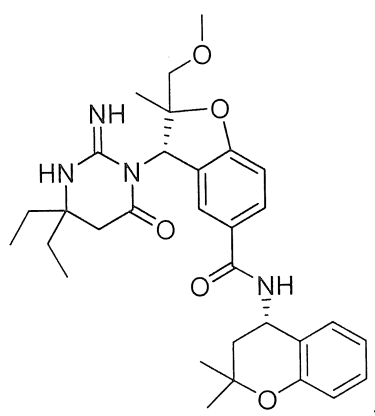
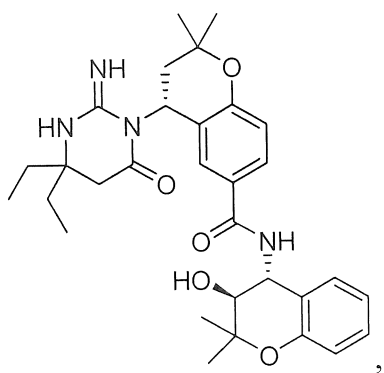
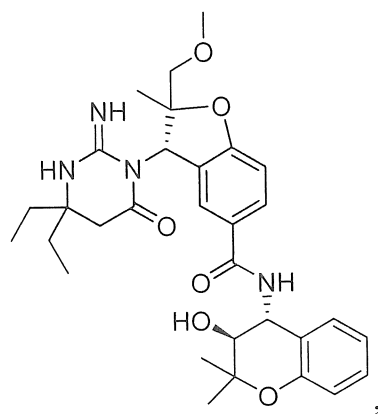
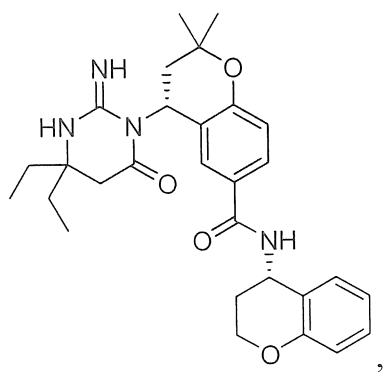
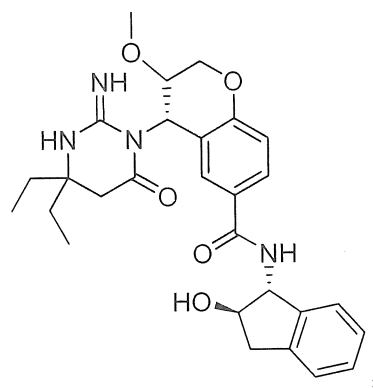
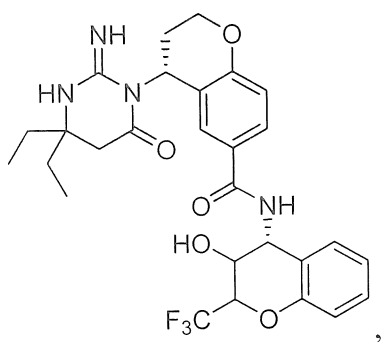


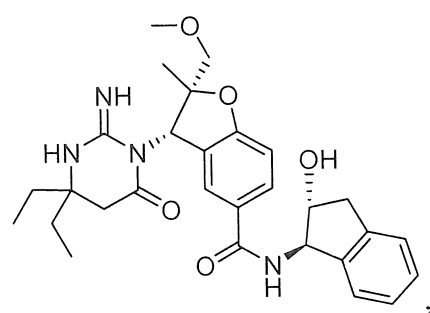
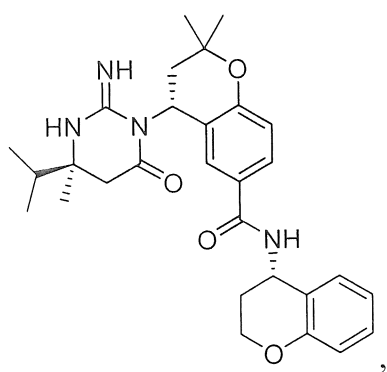
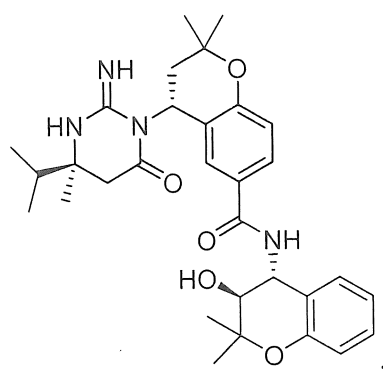
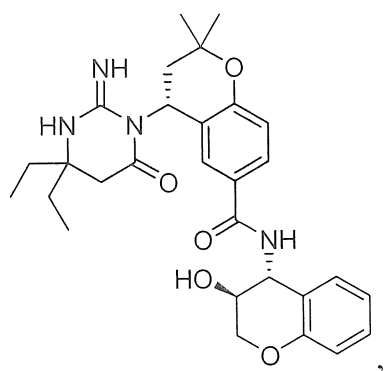
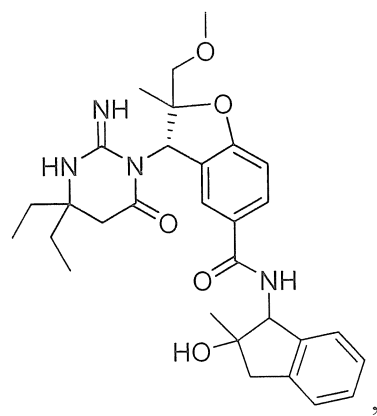
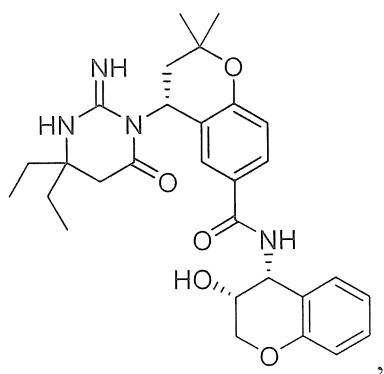


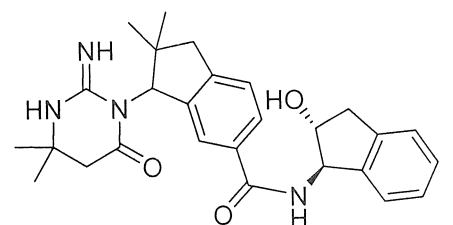
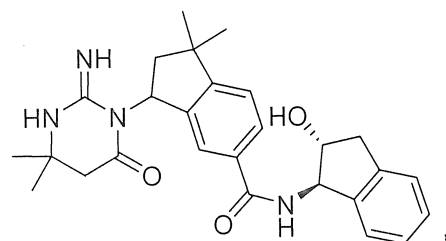
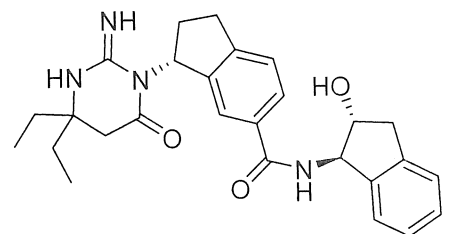
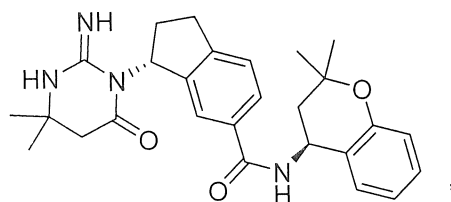
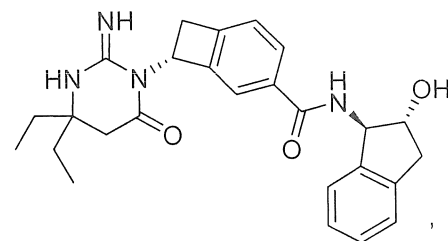
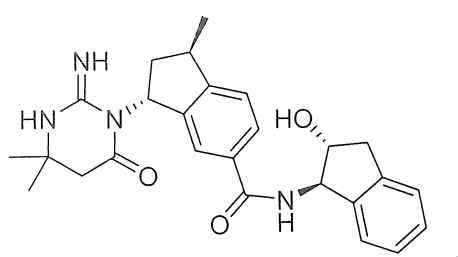
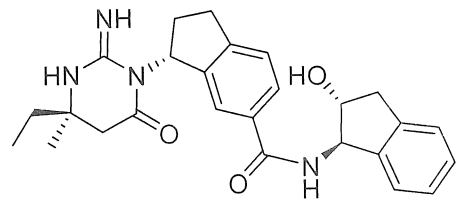
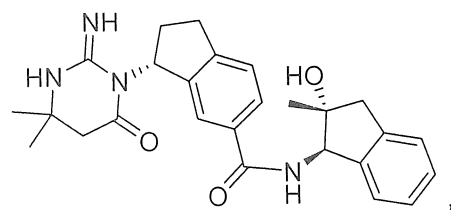
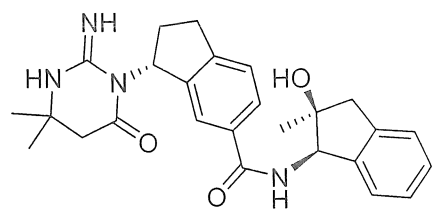
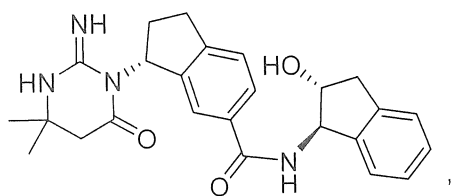


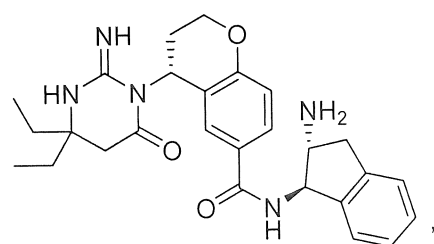
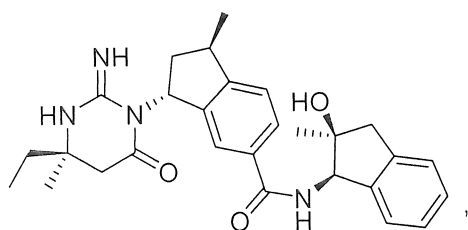
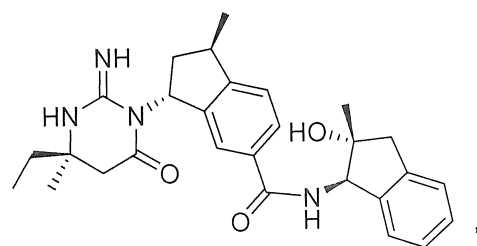
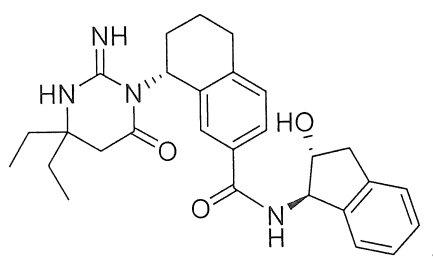
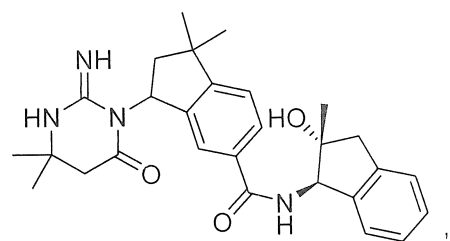
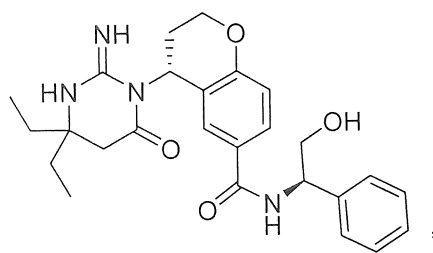
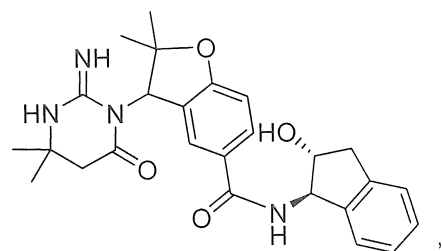
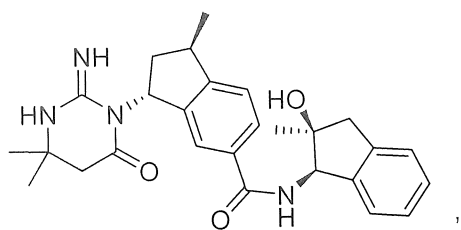
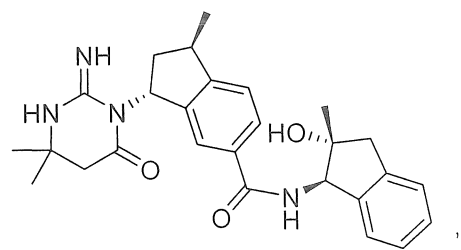
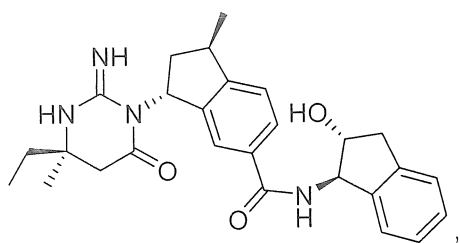


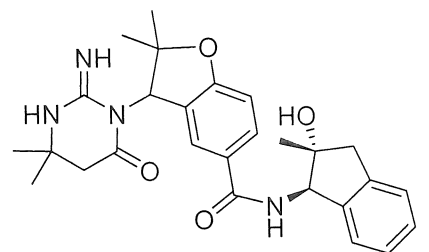
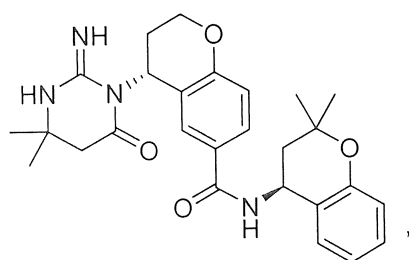
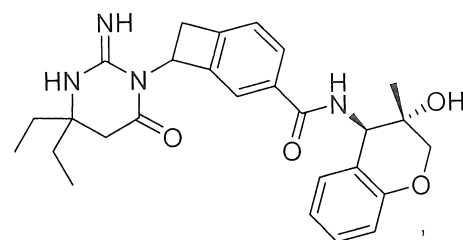
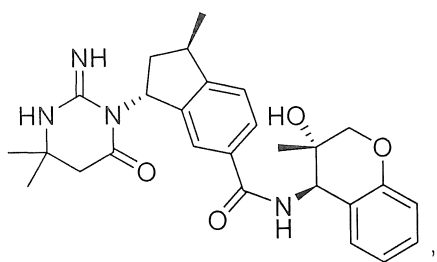
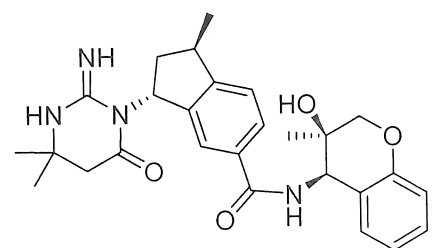
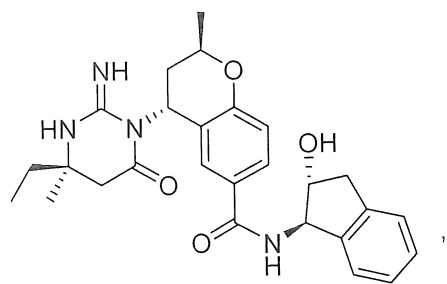
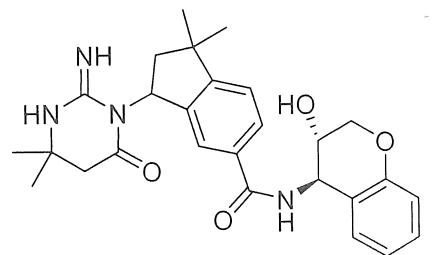
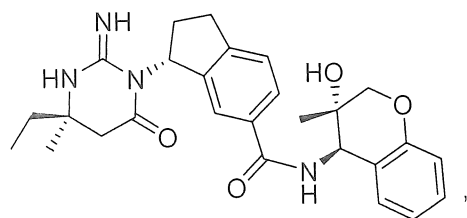
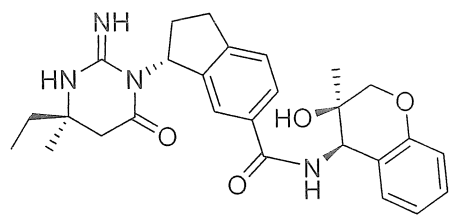
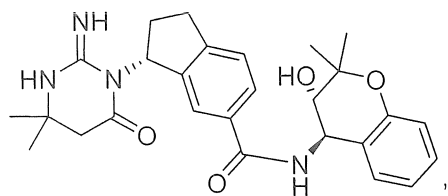


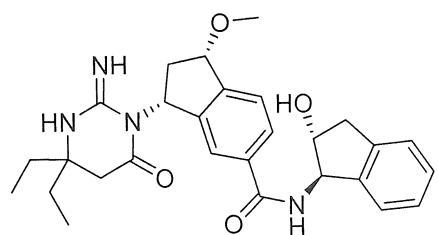
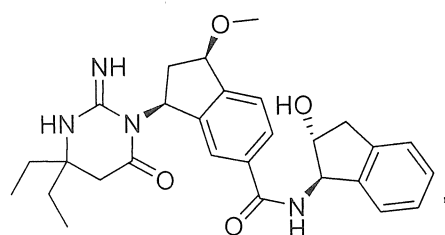
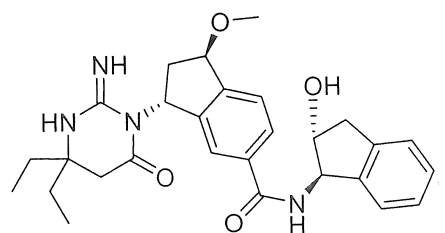
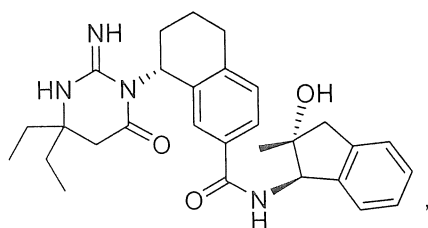
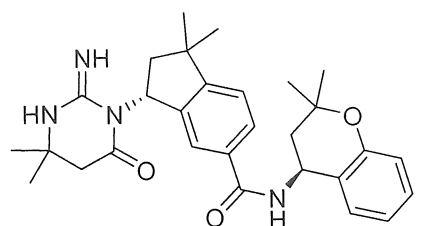
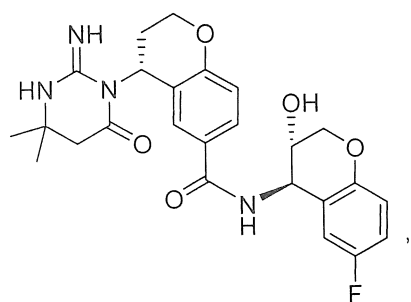
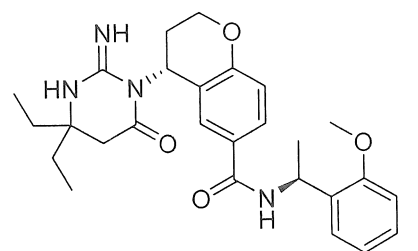
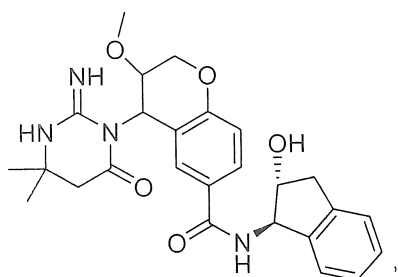
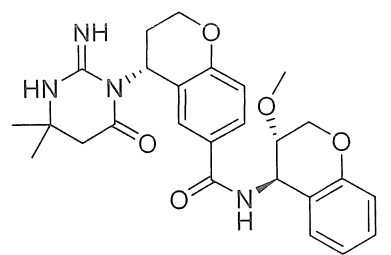
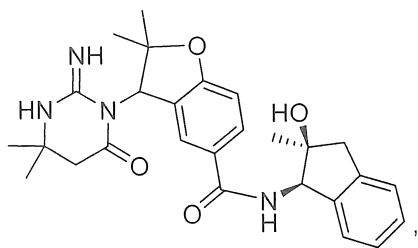


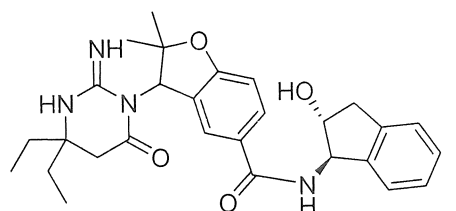
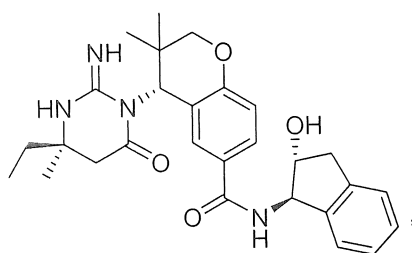
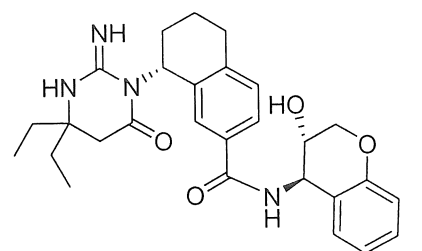
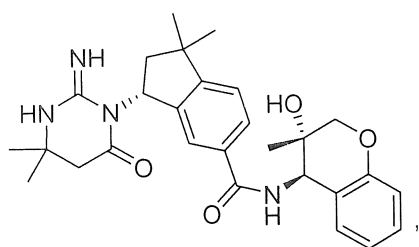
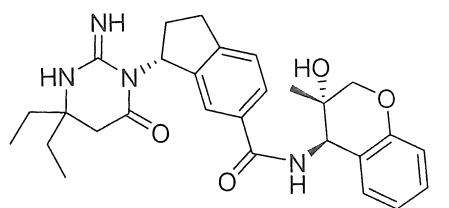
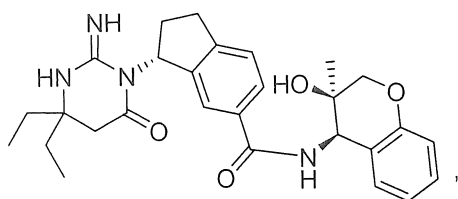
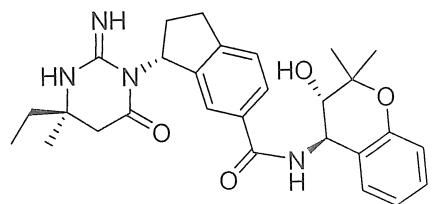
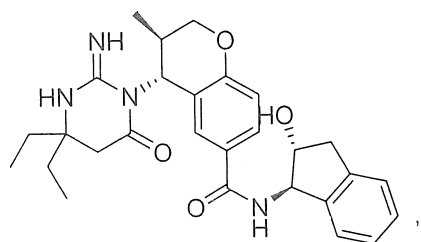
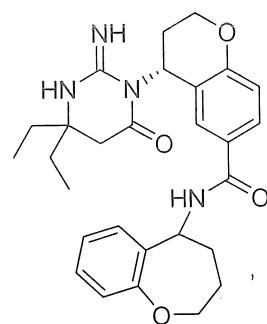
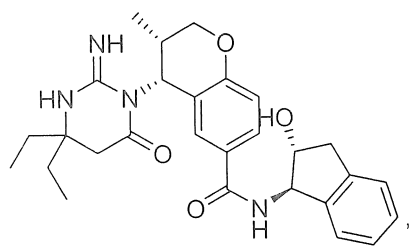


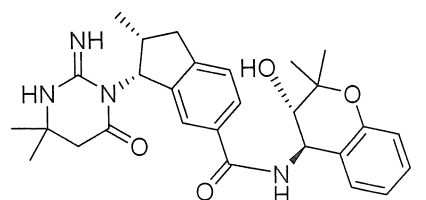
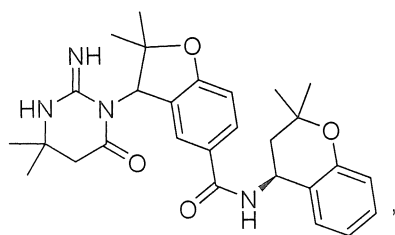
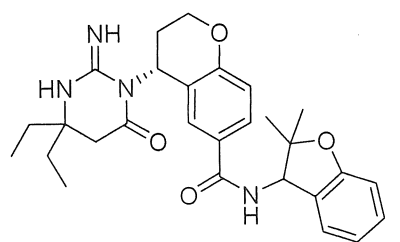
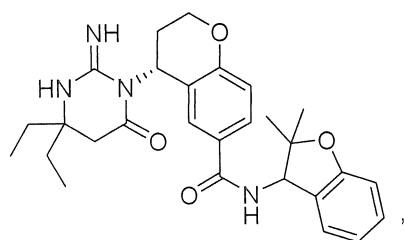
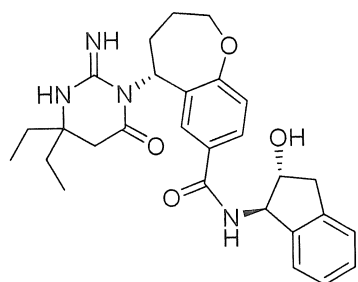
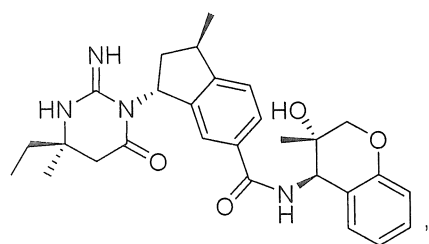
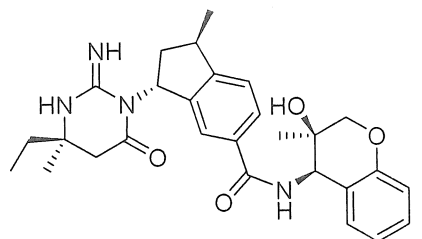
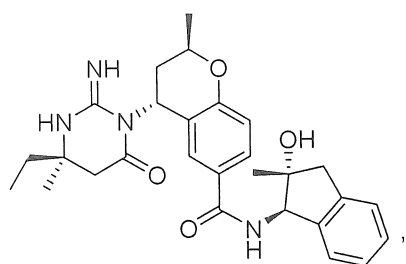
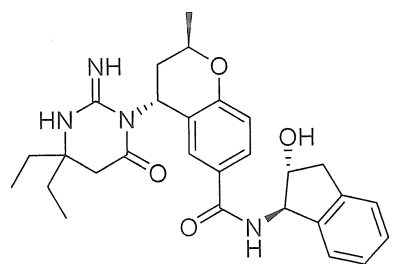
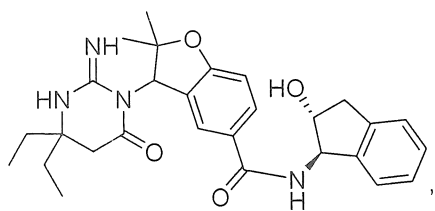


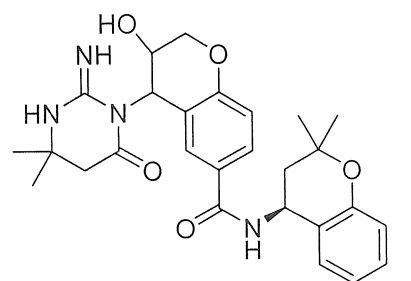
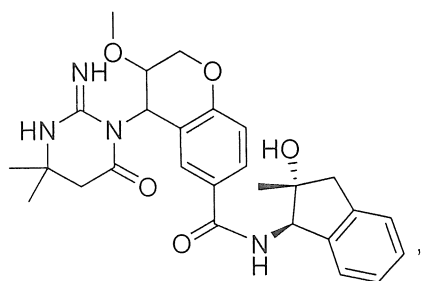
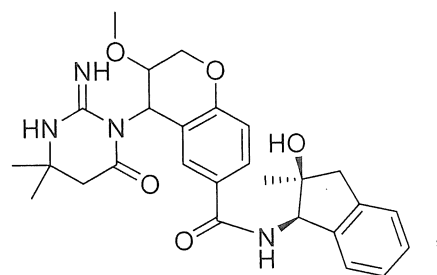
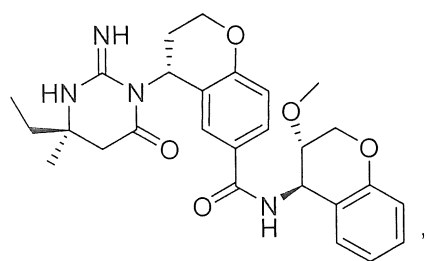
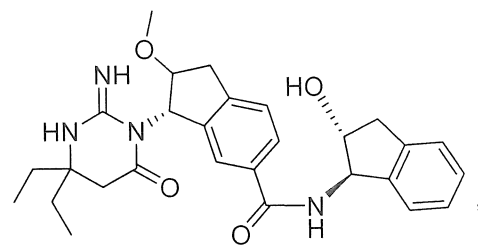
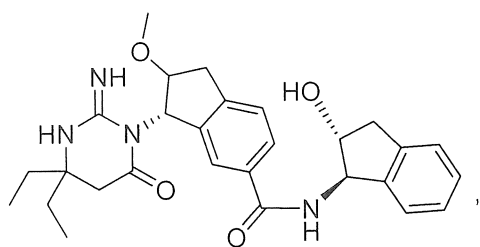
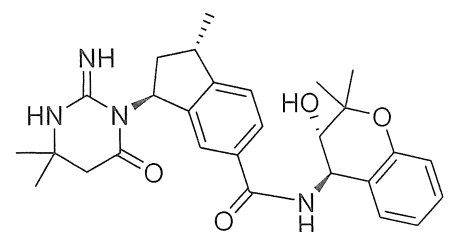
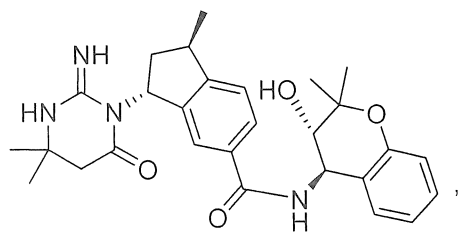
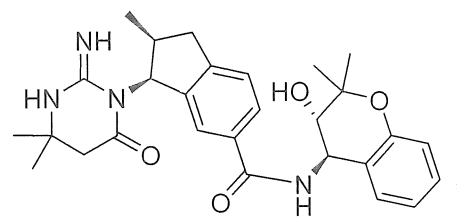
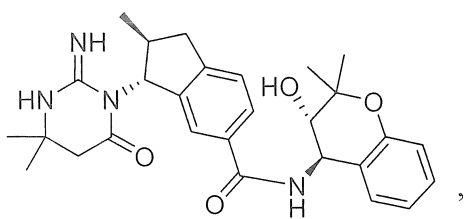


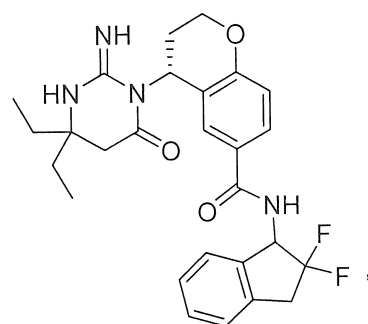
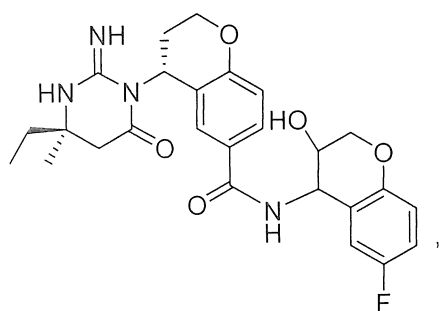
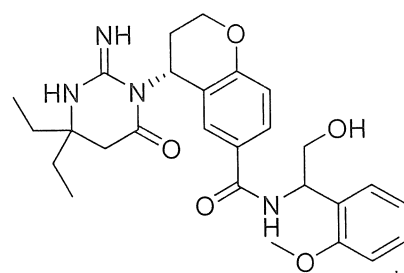
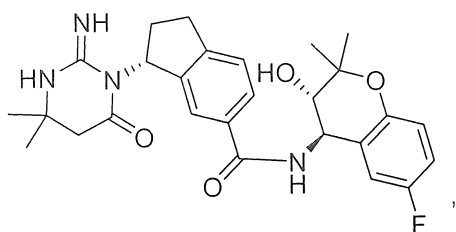
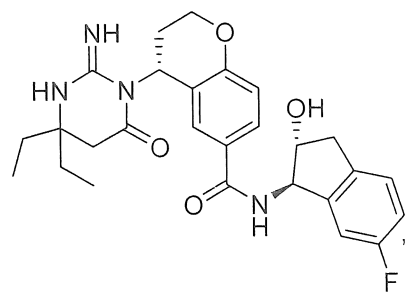
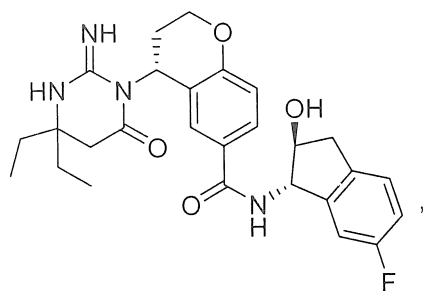
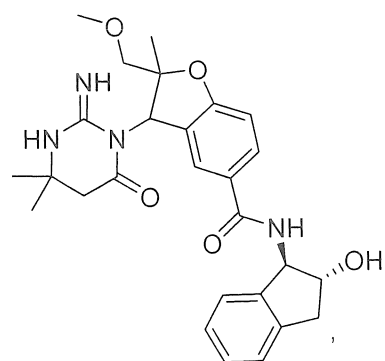
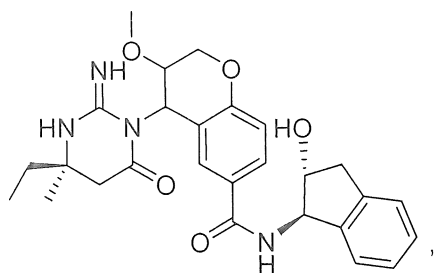


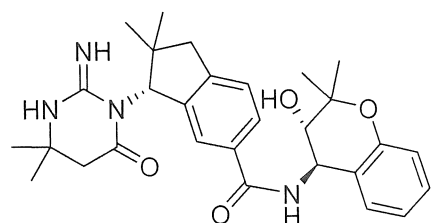
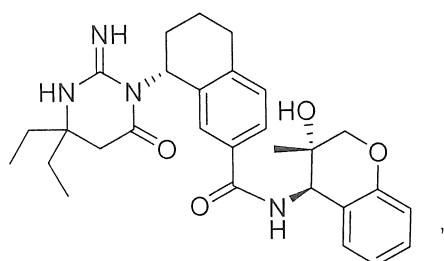
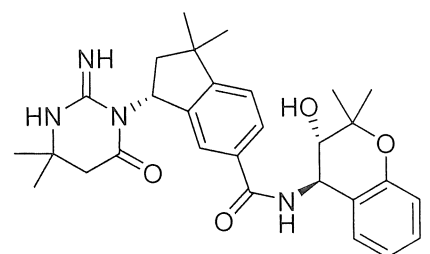
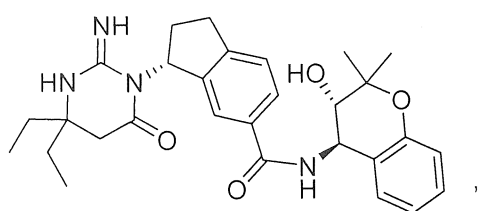
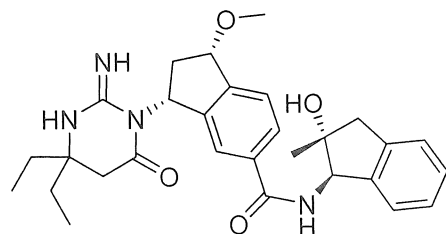
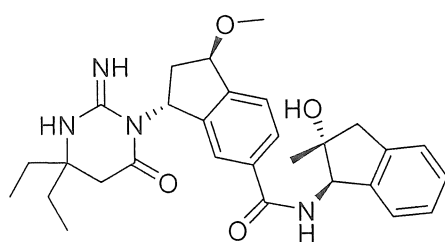
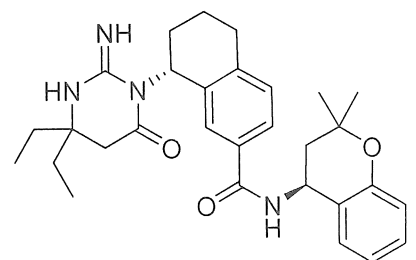
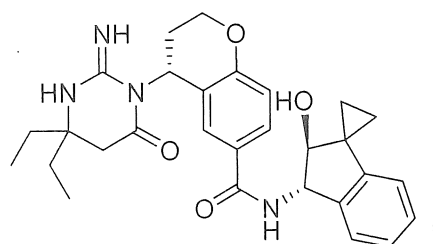
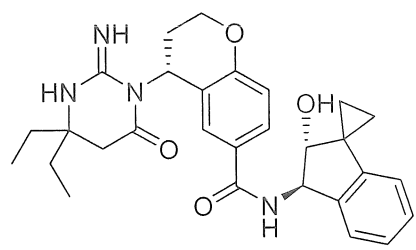
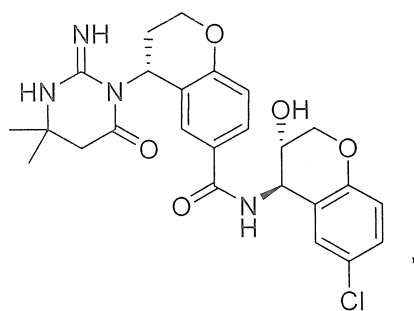


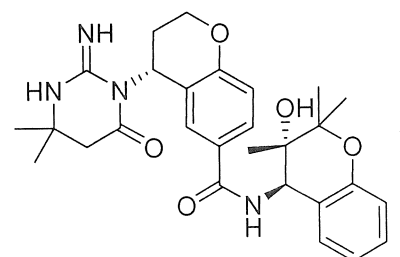
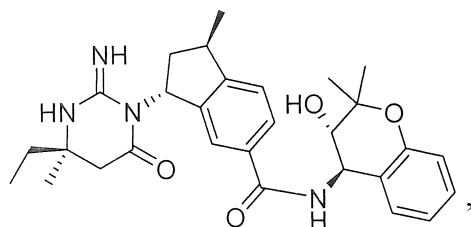
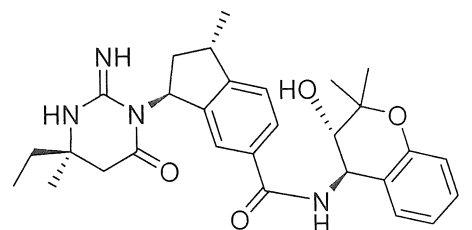
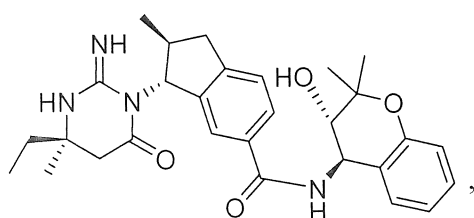
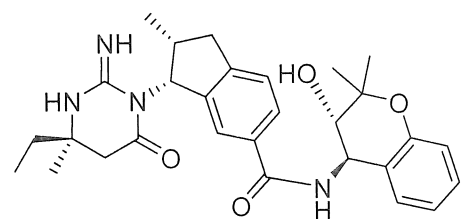
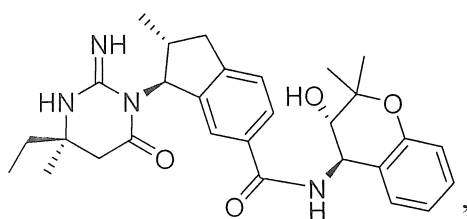
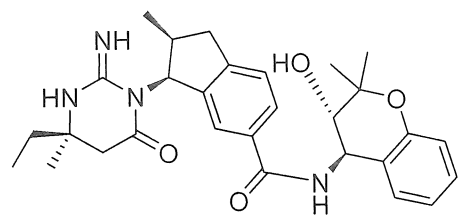
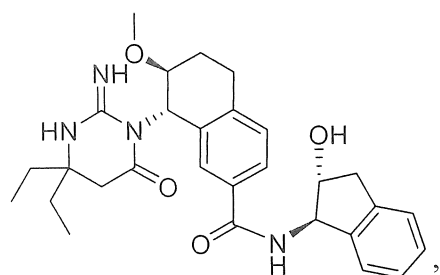
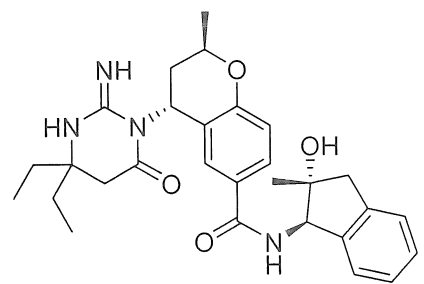
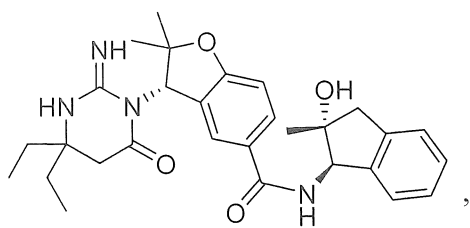


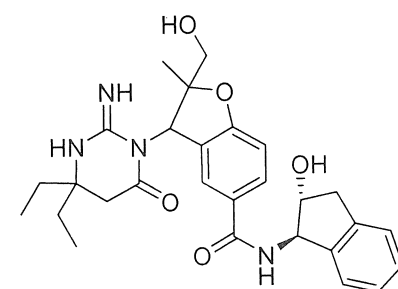
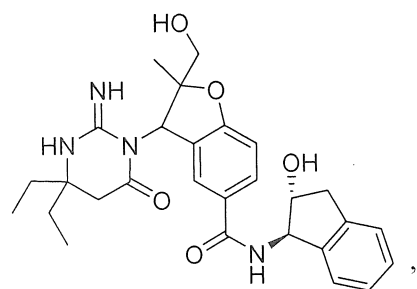
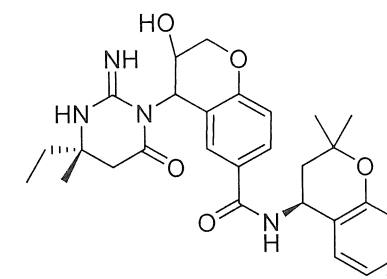
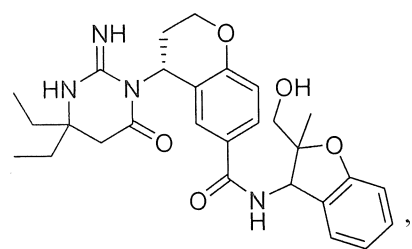
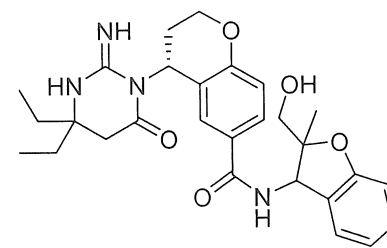
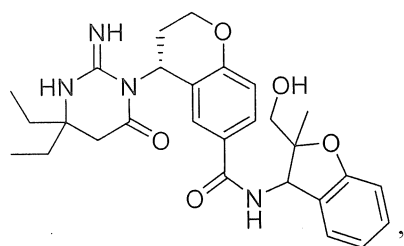
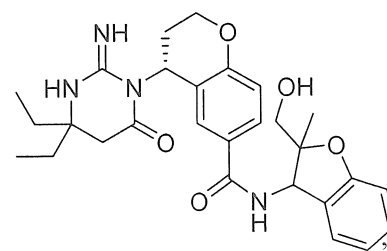
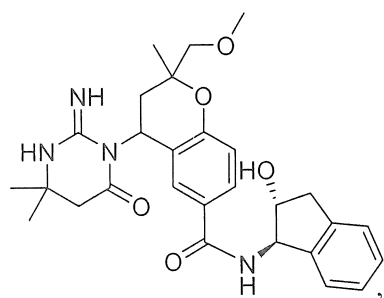
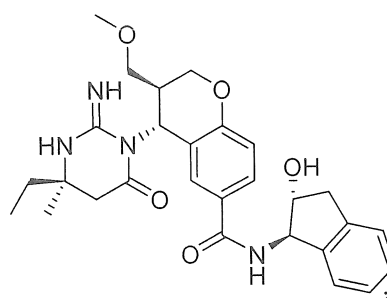
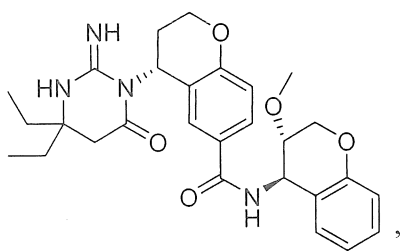


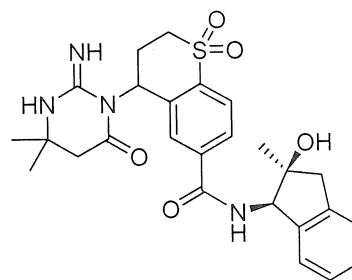
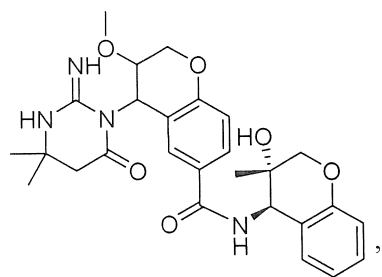
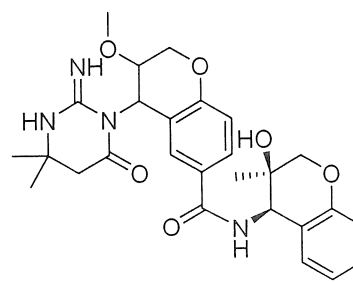
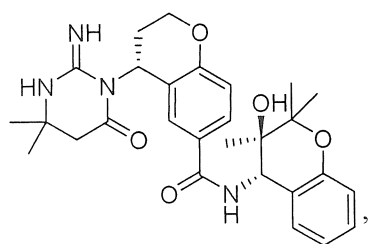
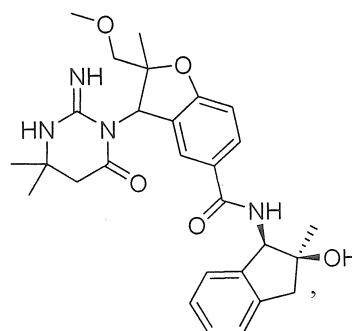
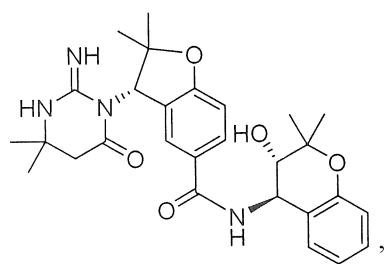
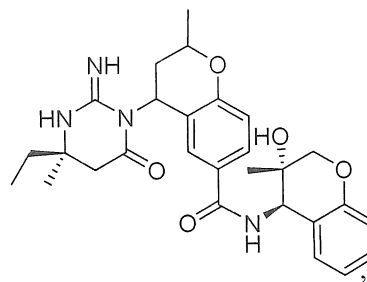
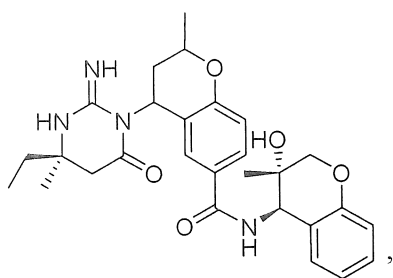
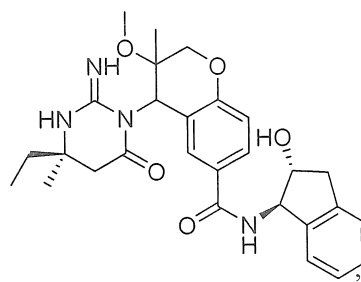
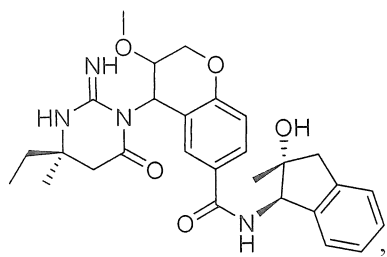


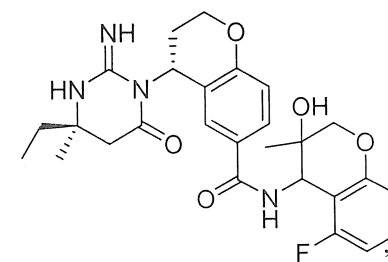
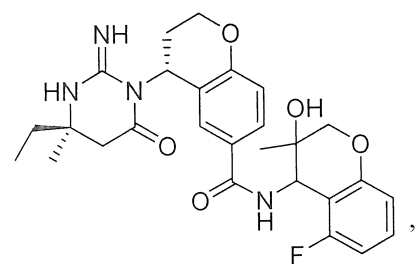
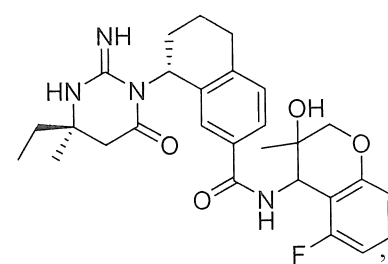
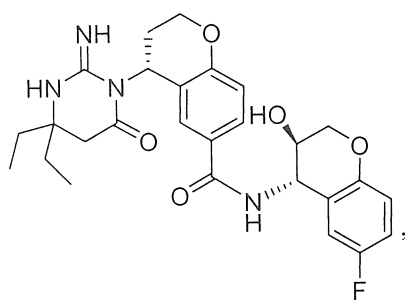
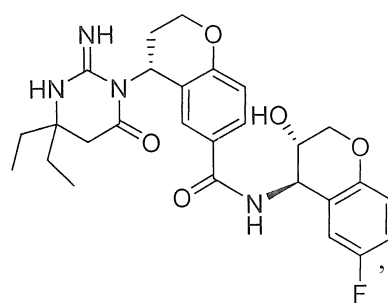
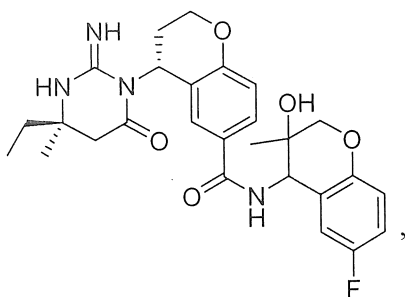
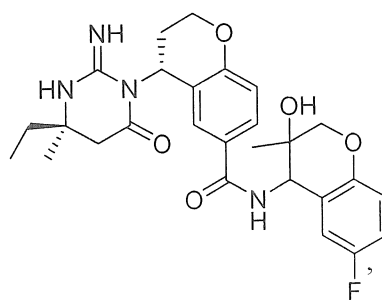
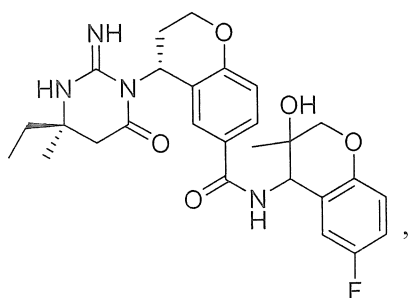
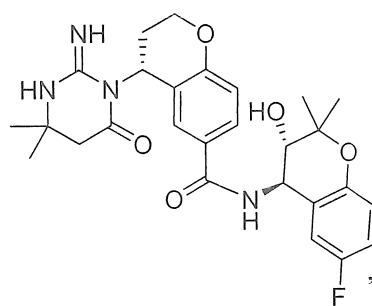
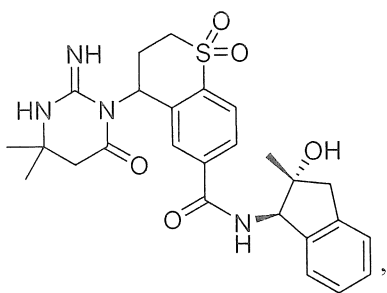


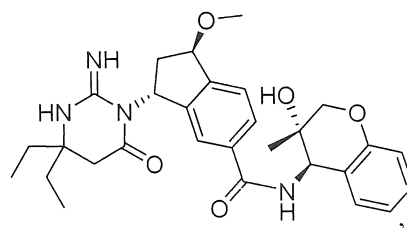
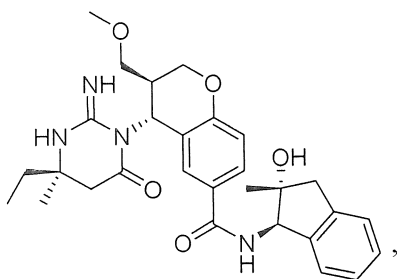
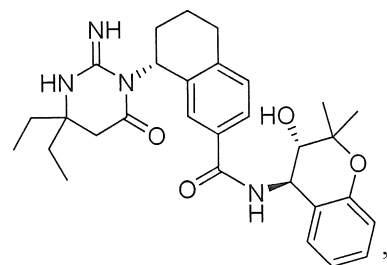
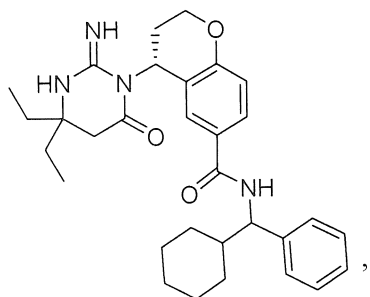
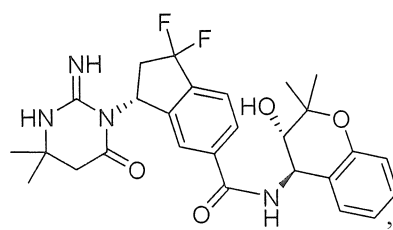
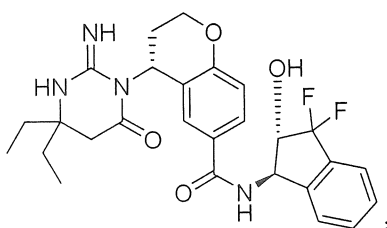
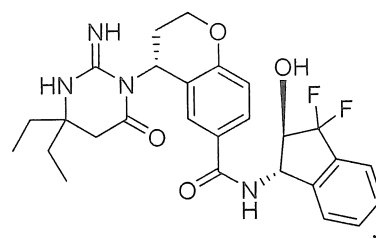
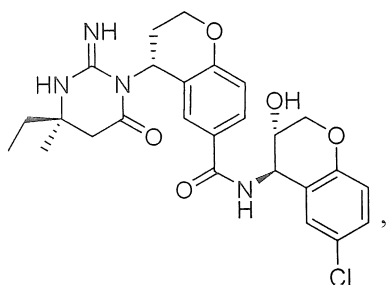
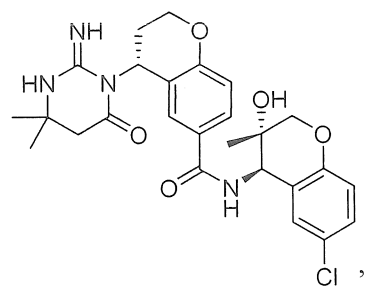
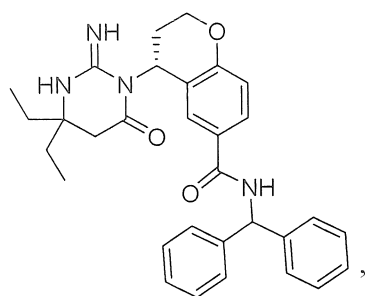


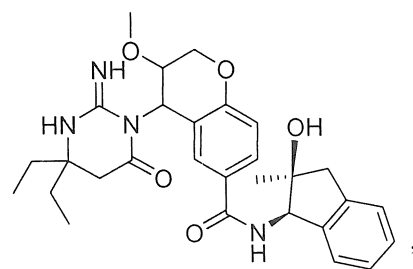
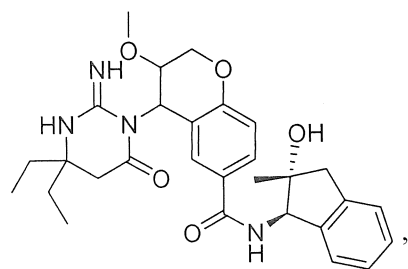
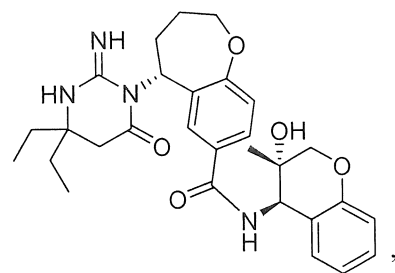
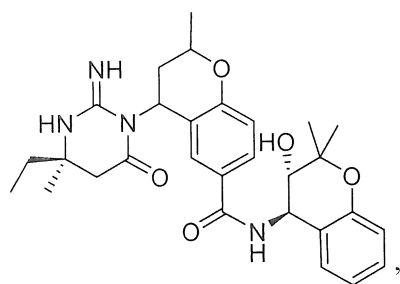
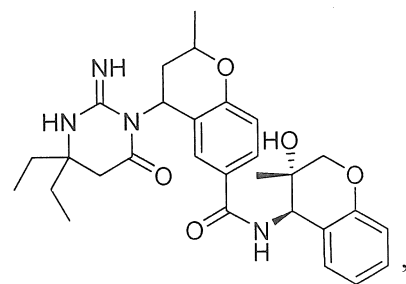
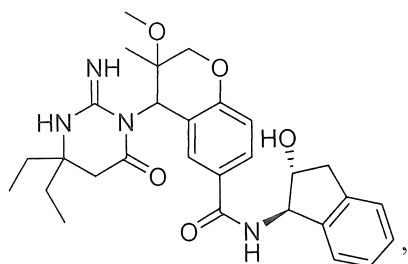
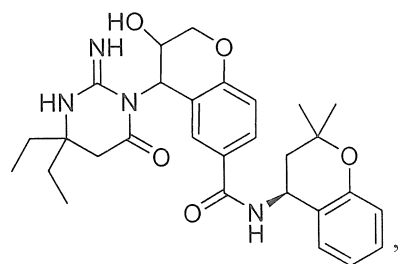
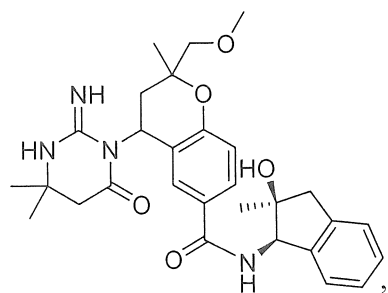
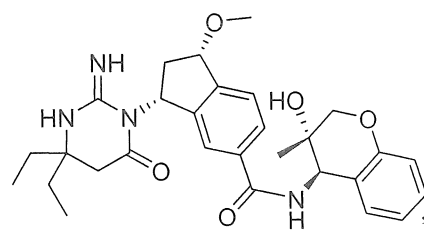
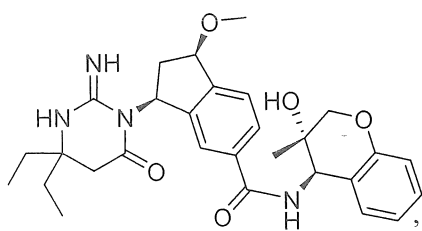


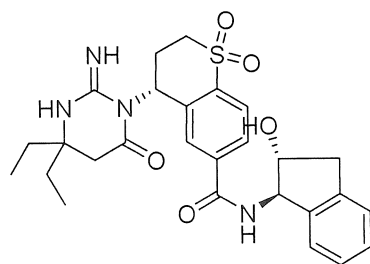
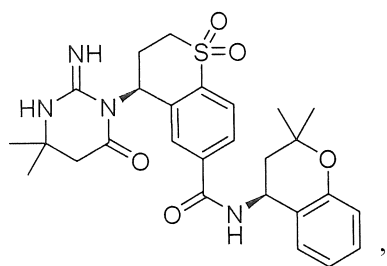
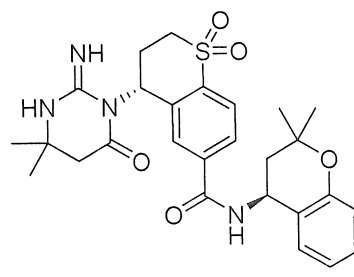
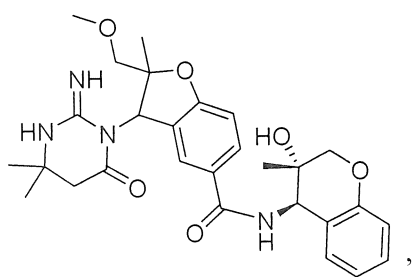
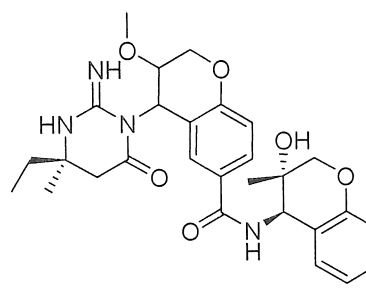
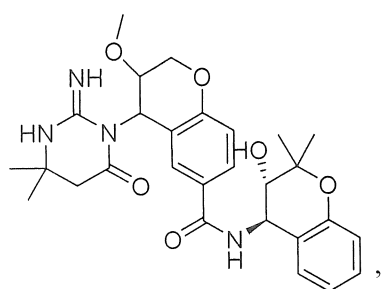
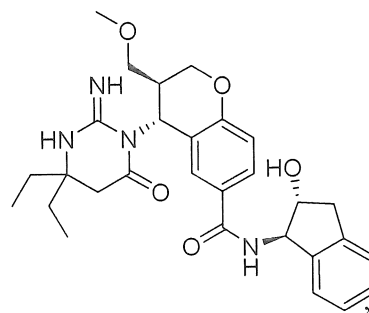
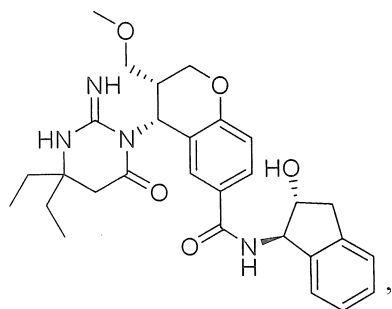
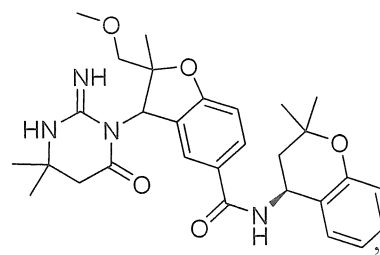
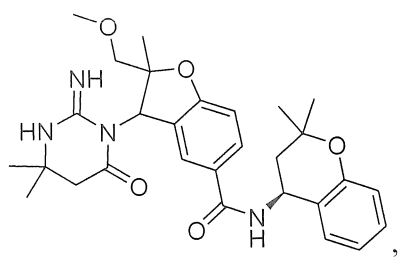


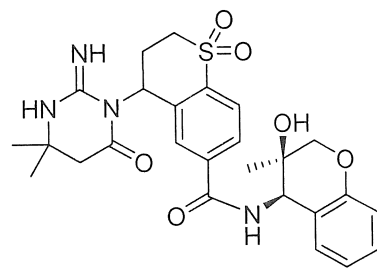
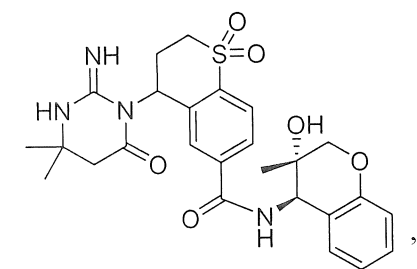
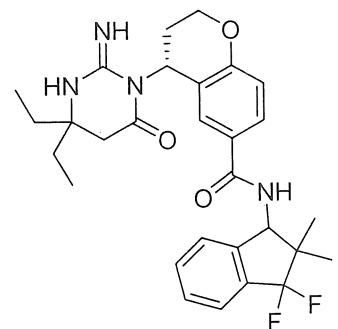
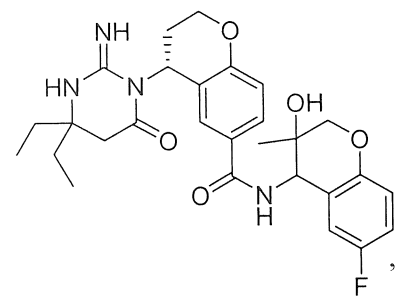
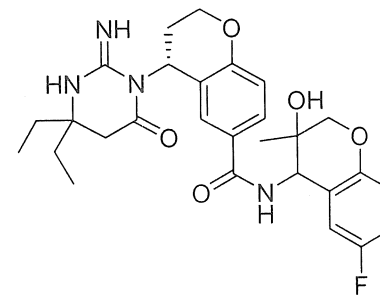
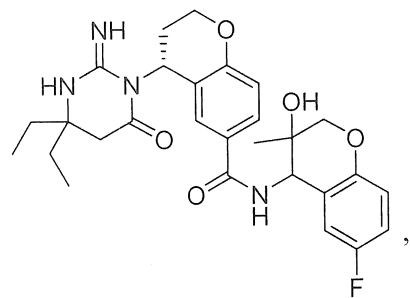
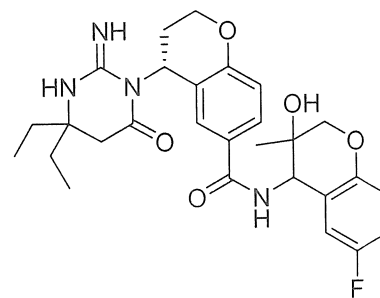
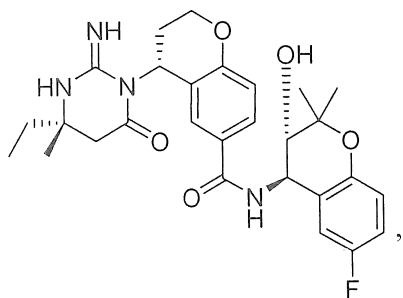
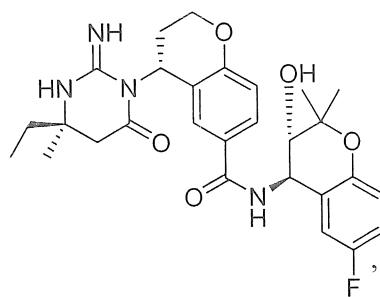
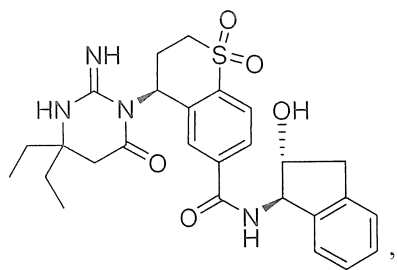


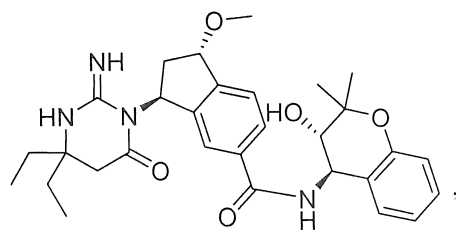
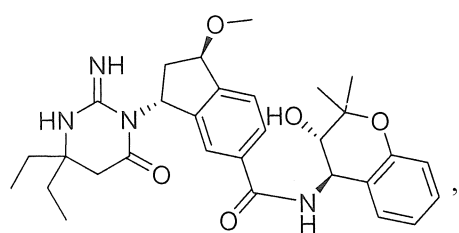
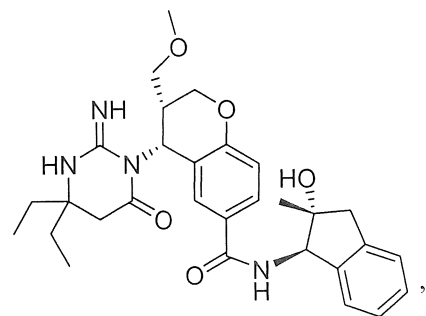
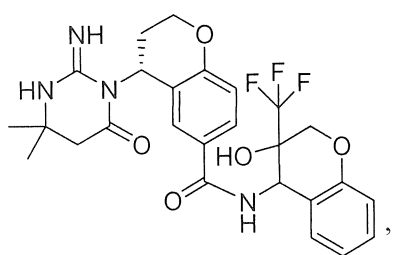
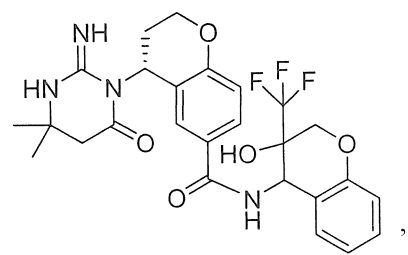
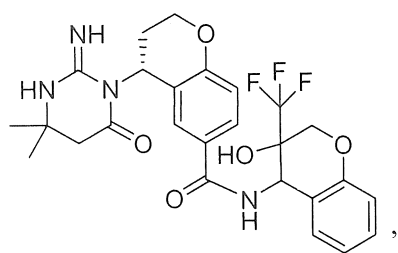
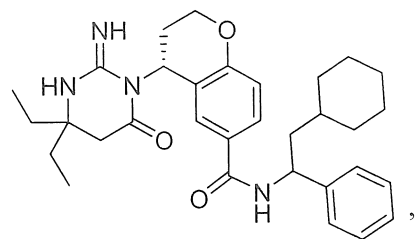
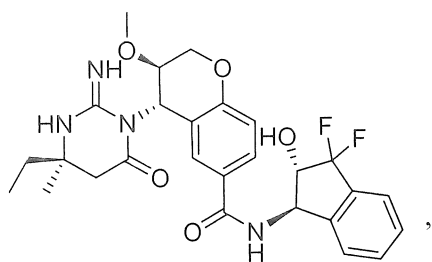
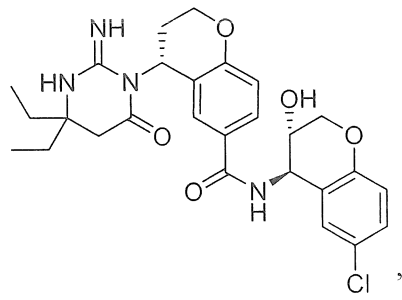
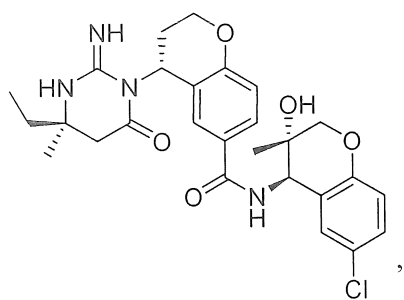


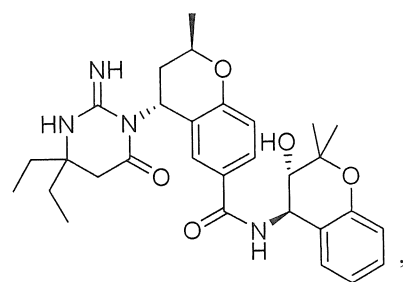
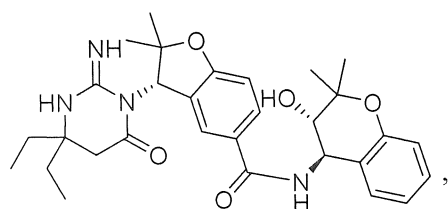
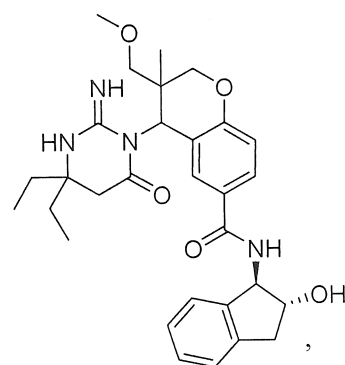
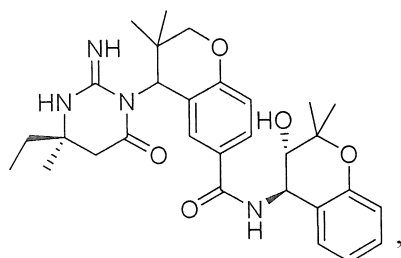
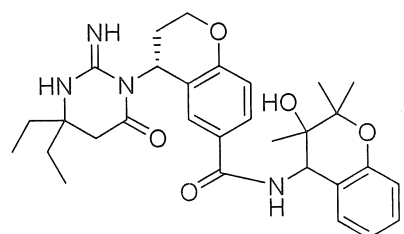
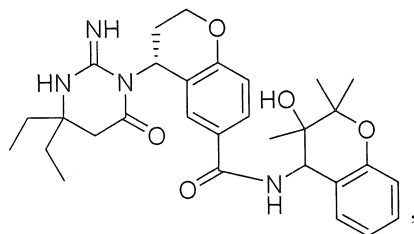
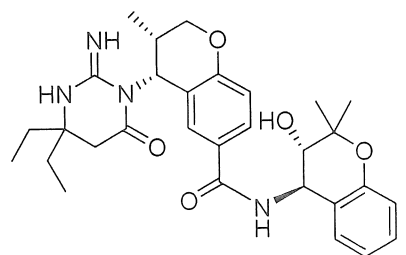
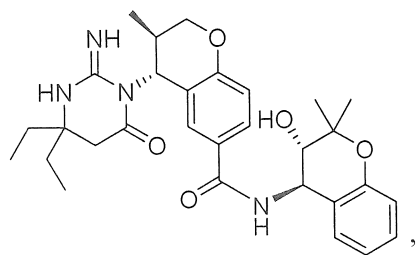
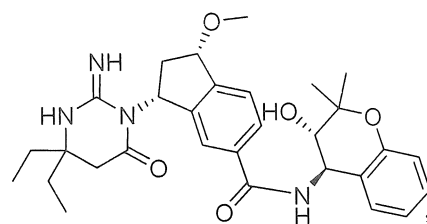
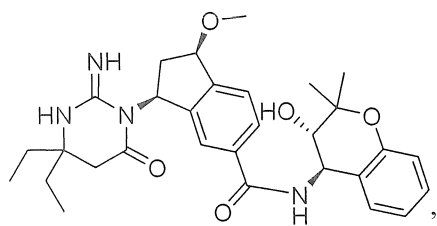


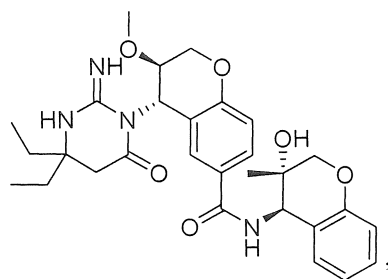
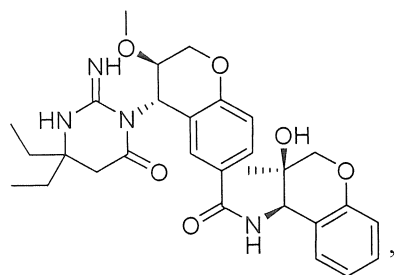
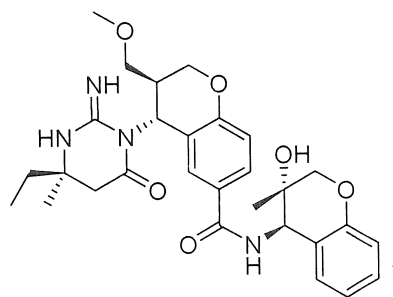
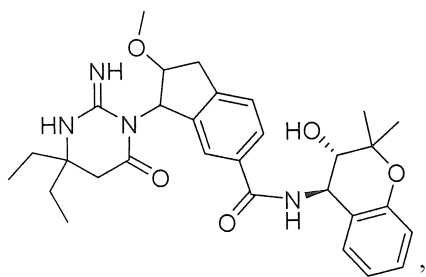
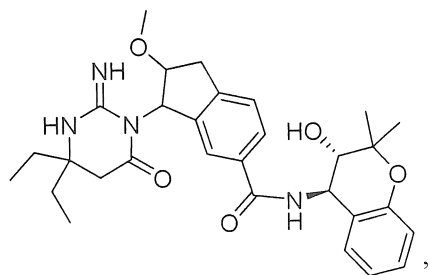
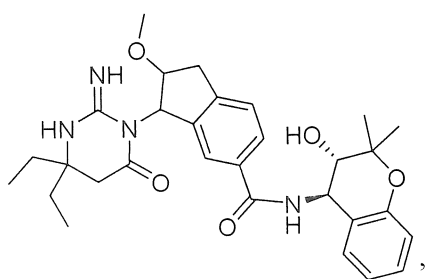
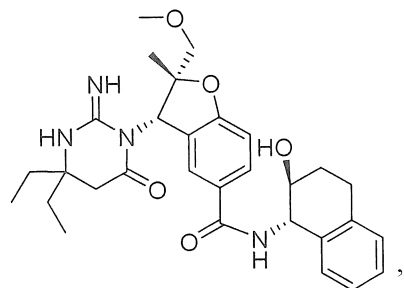
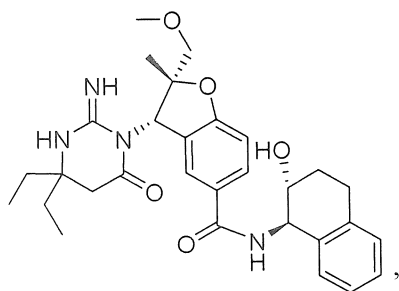
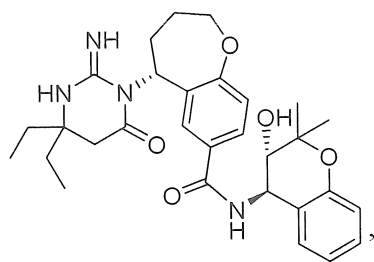
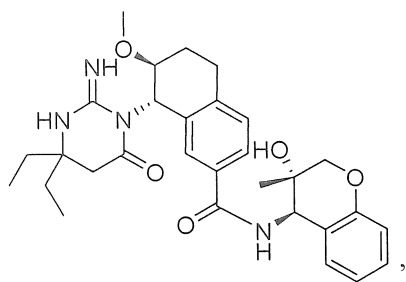


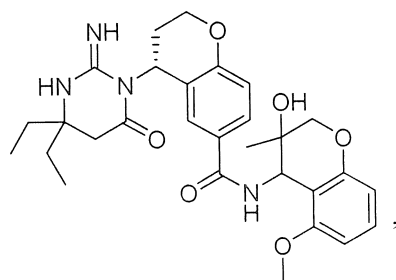
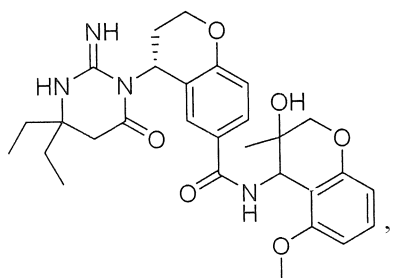
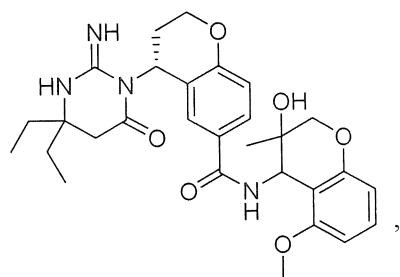
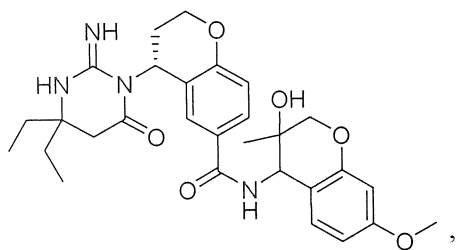
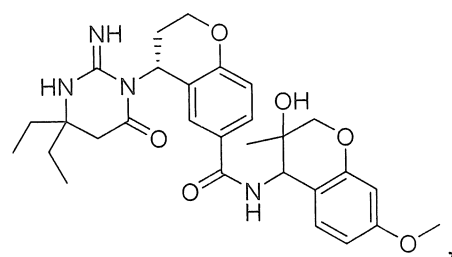
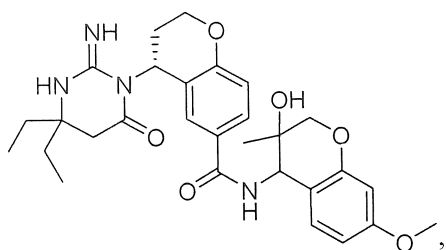
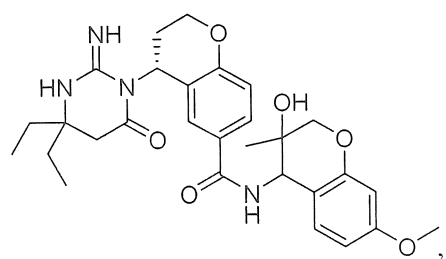
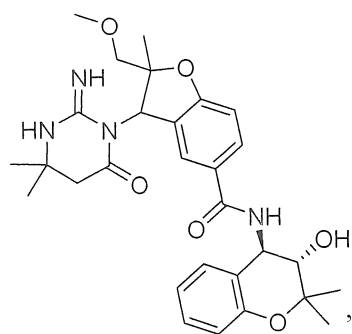
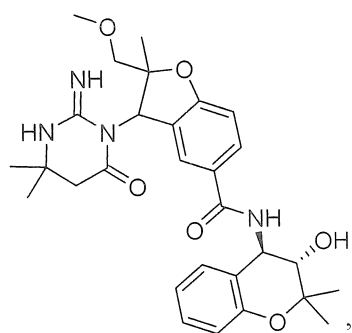
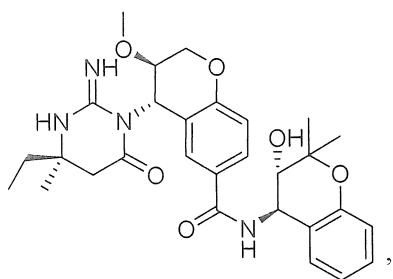


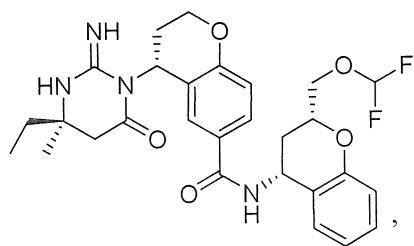
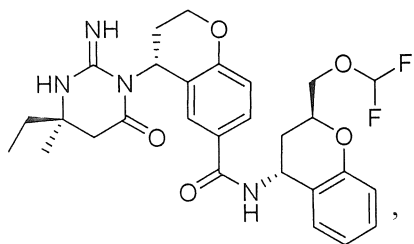
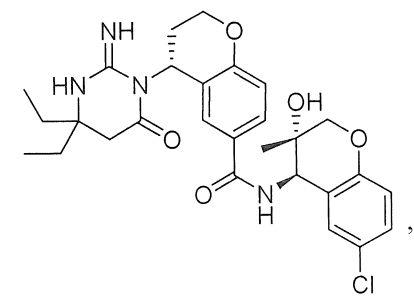
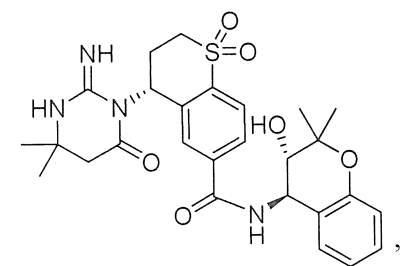
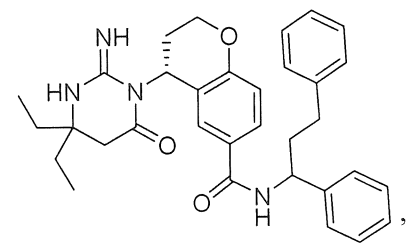
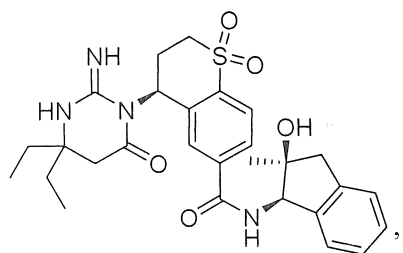
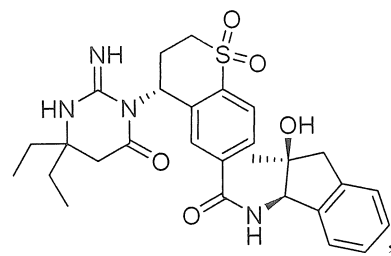
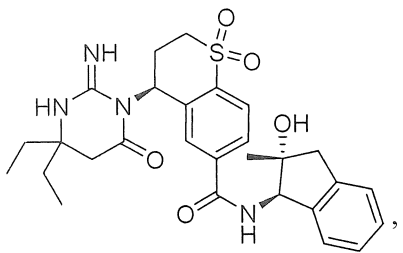
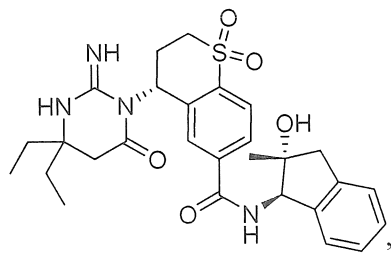
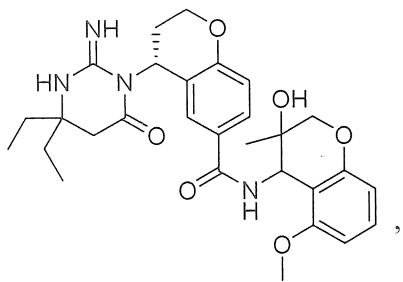


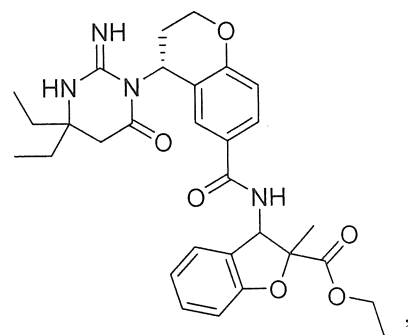
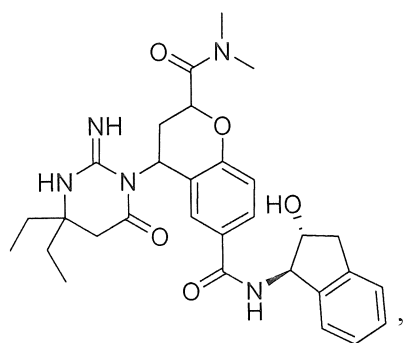
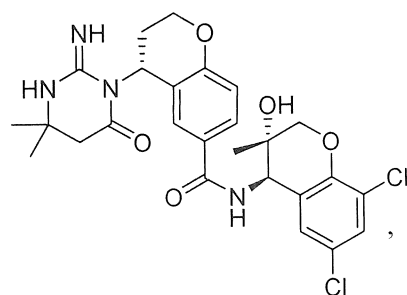
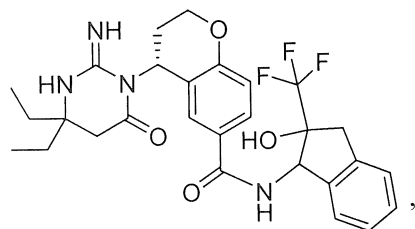
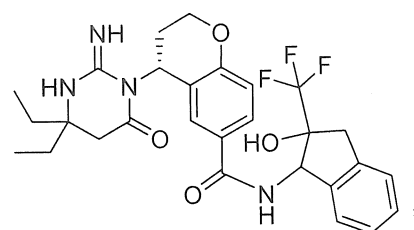
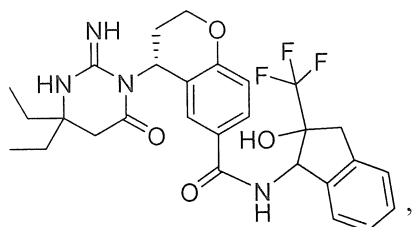
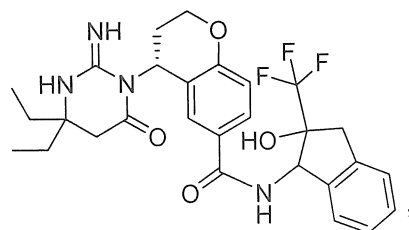
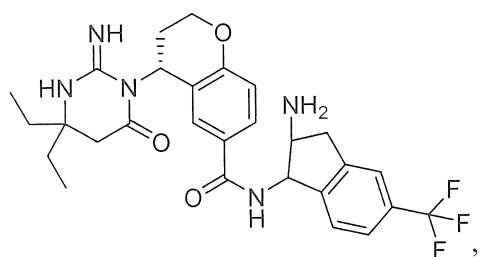
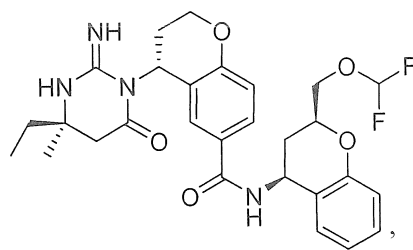
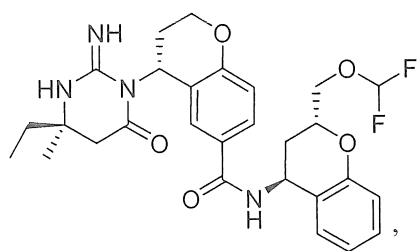


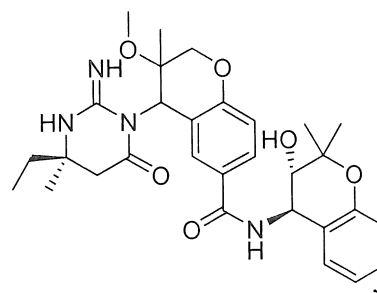
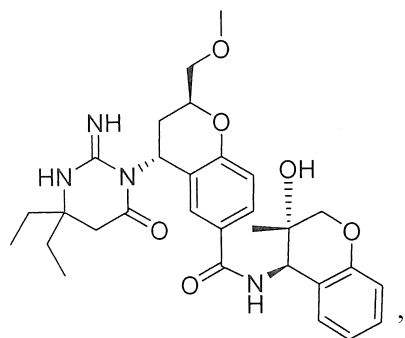
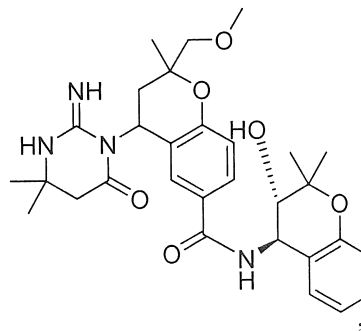
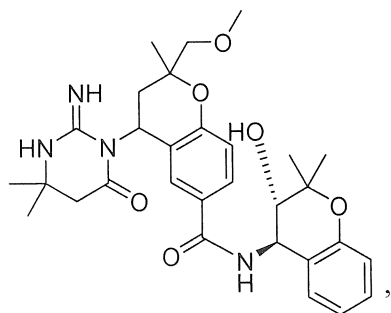
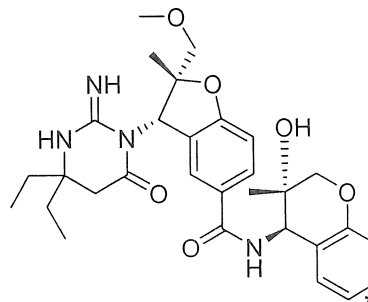
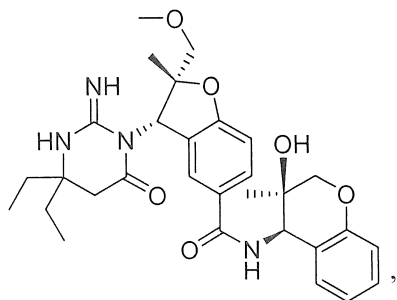
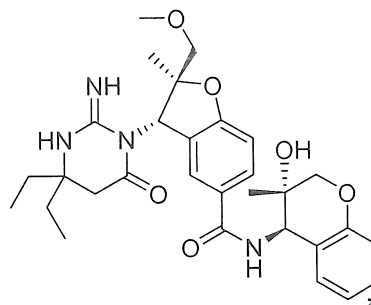
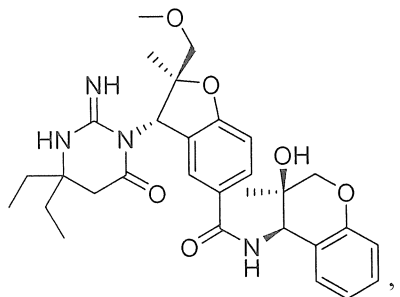
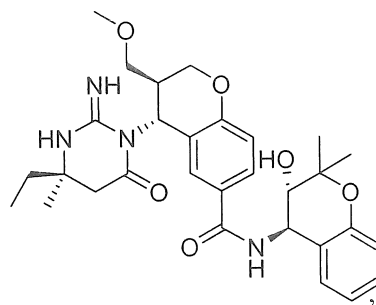
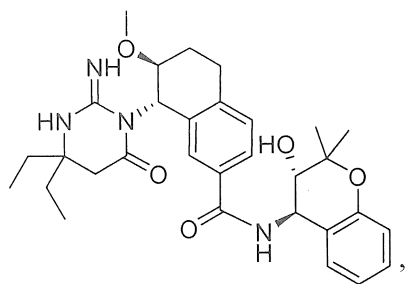


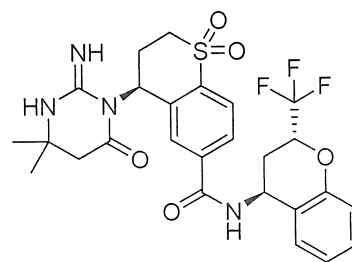
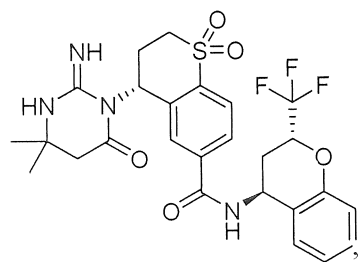
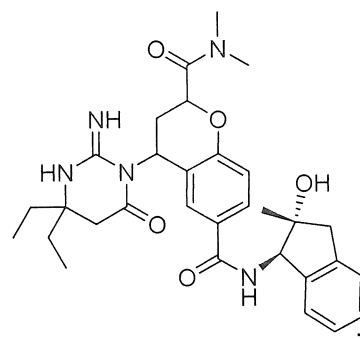
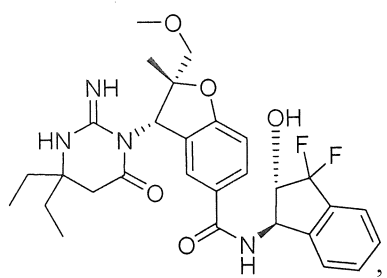
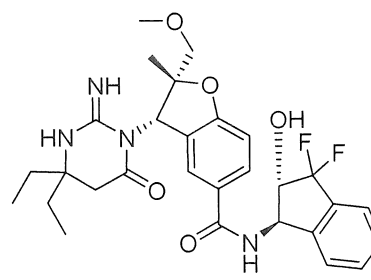
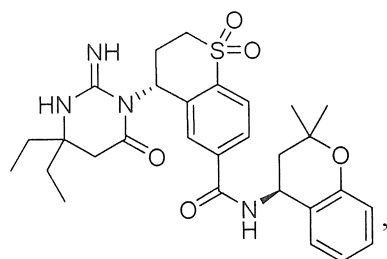
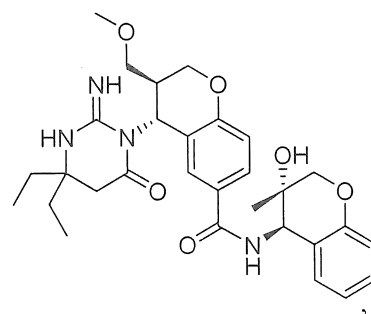
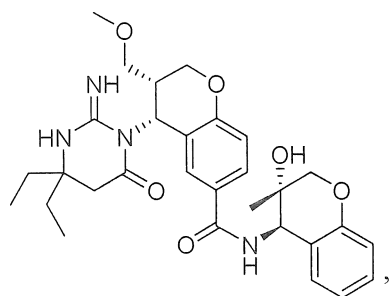
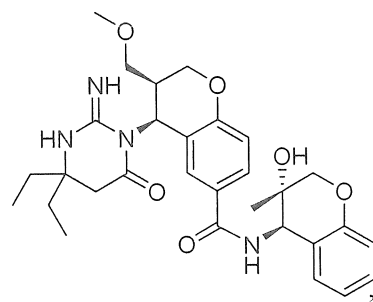
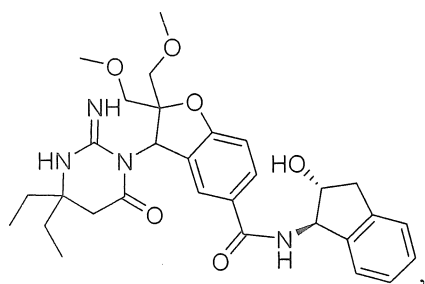


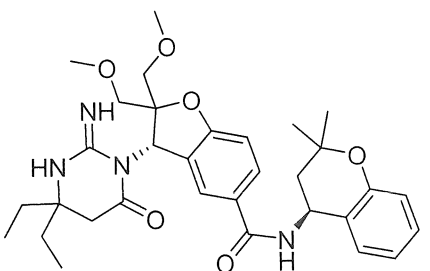
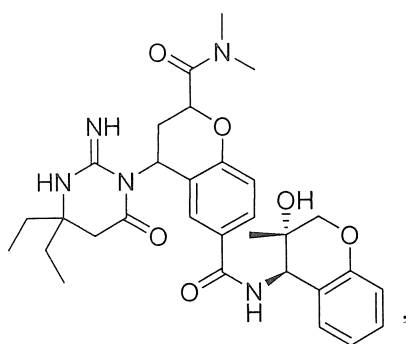
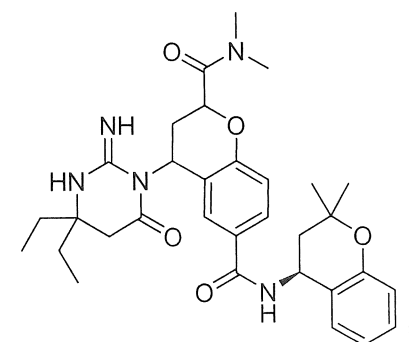
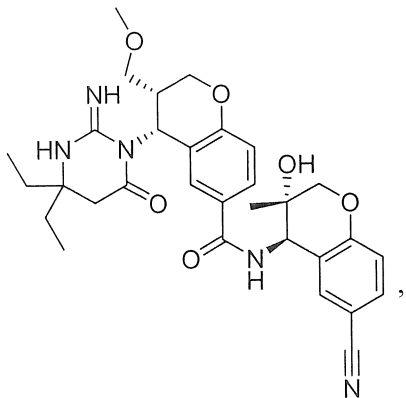
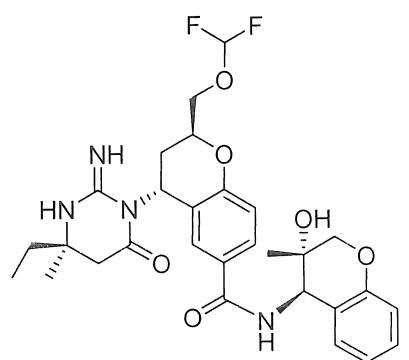
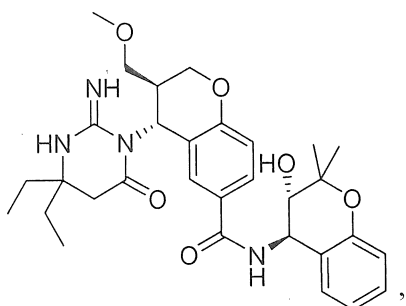
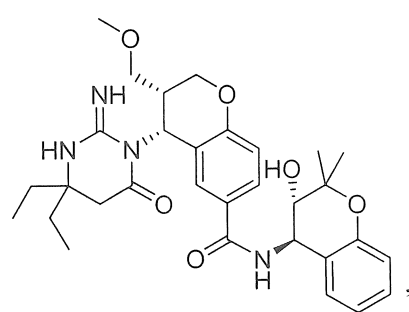
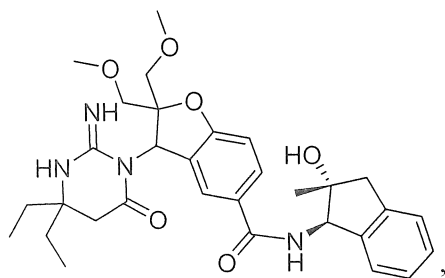
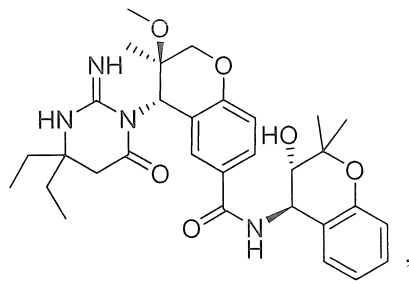
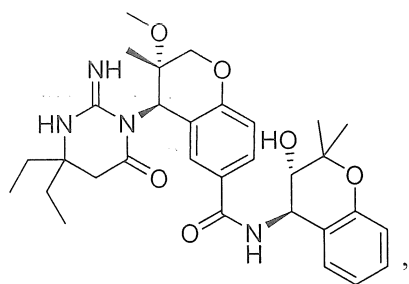


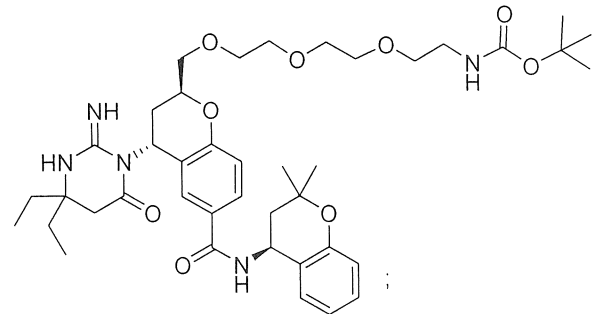
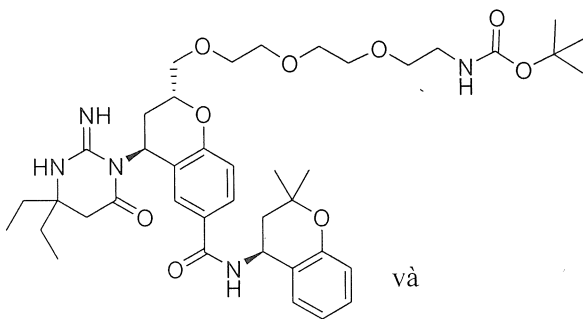
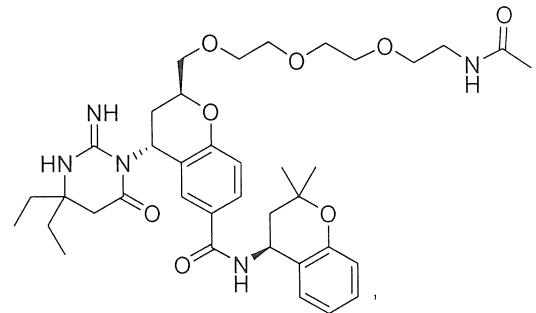
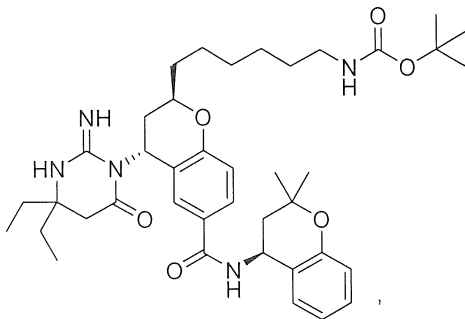
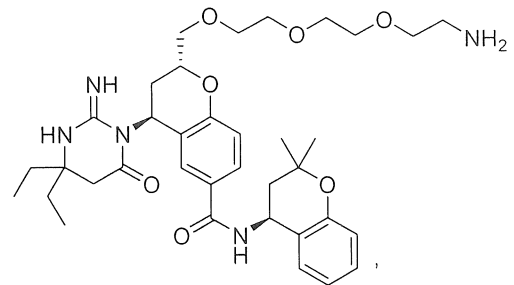
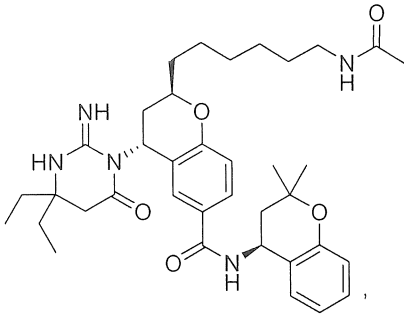
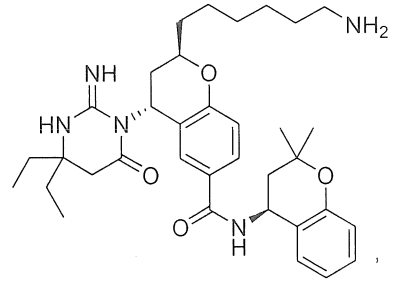
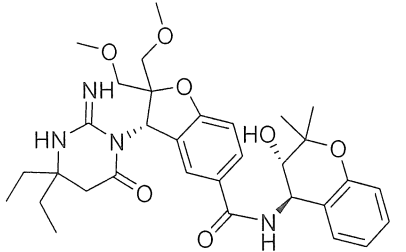
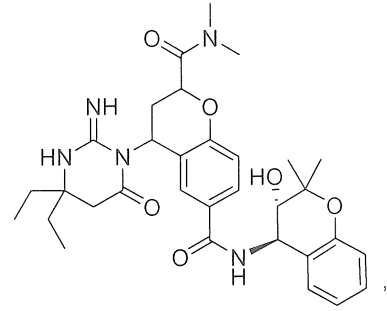
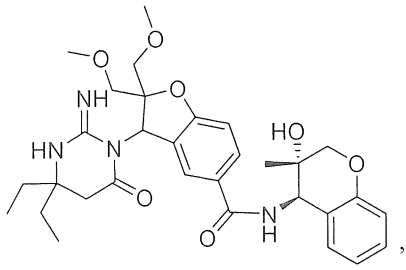








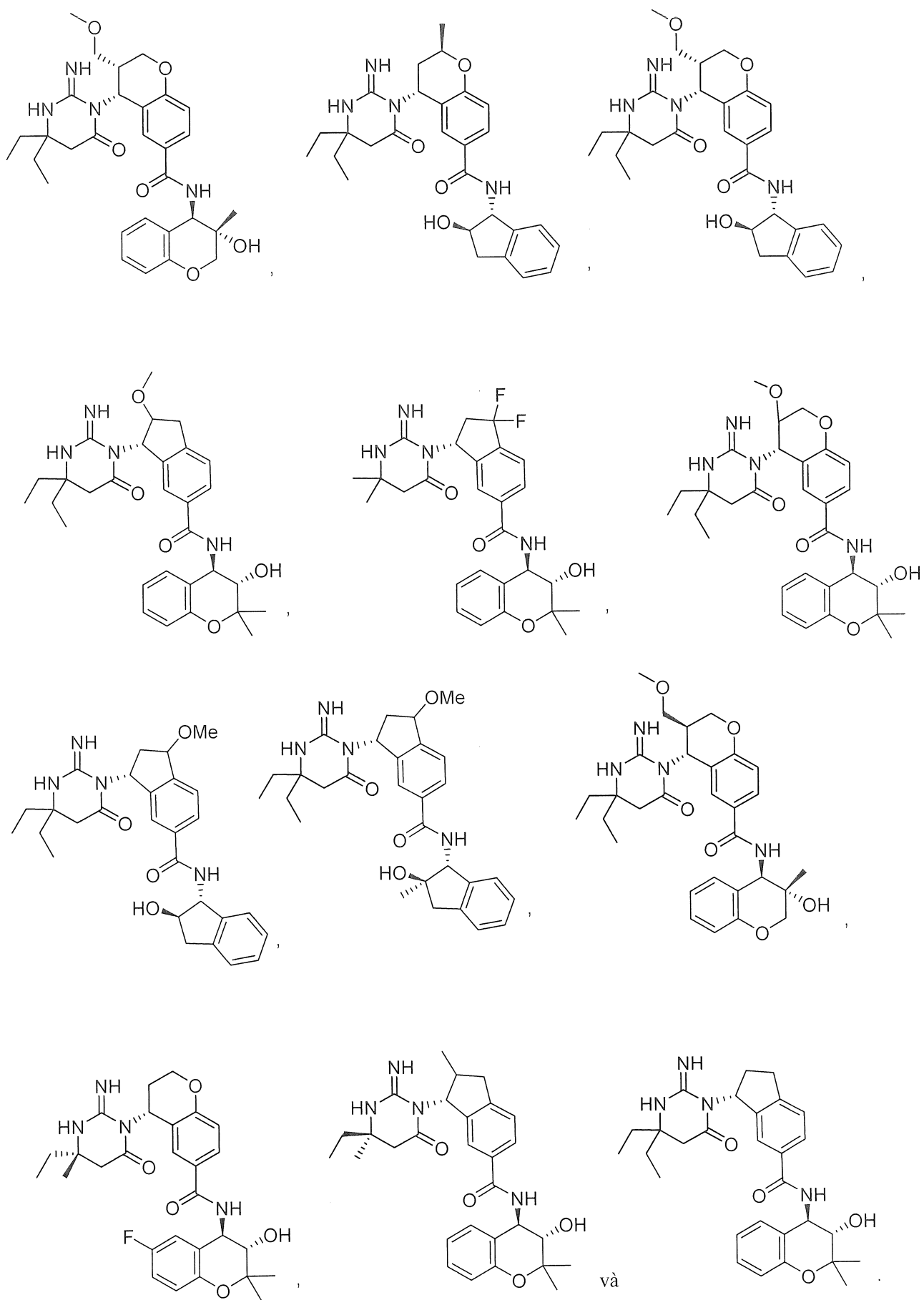




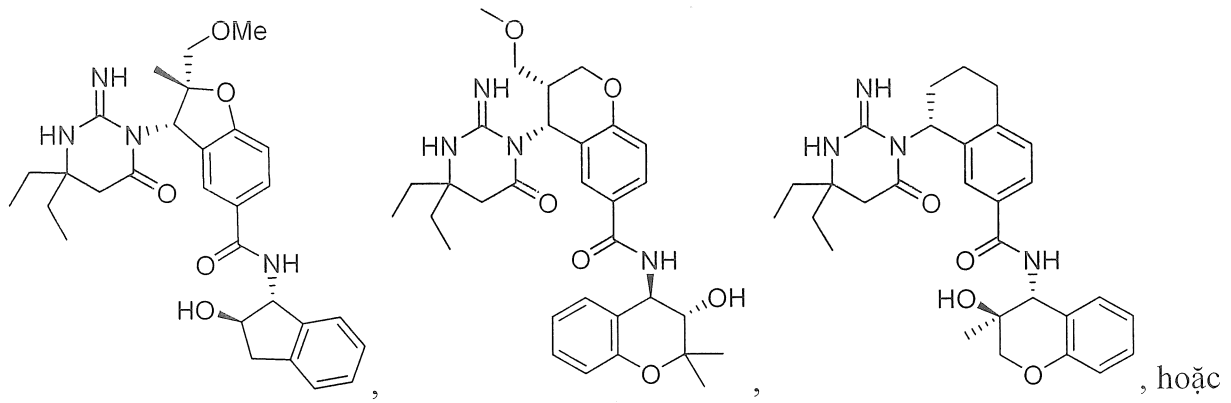
và

hoặc muối được dụng của nó.

28. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

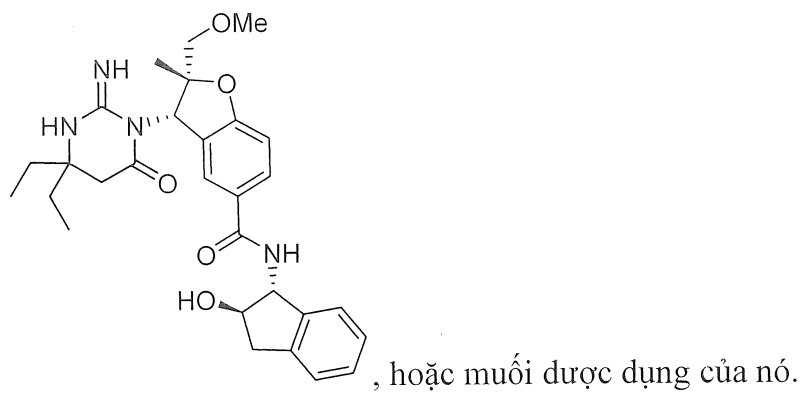


29. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

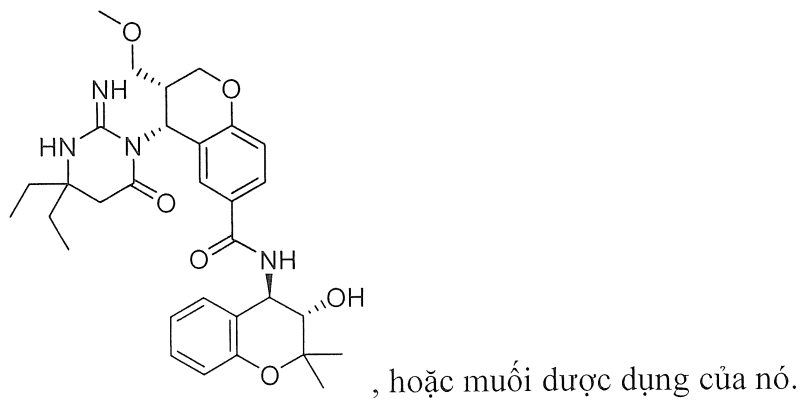


muối được dụng của nó.

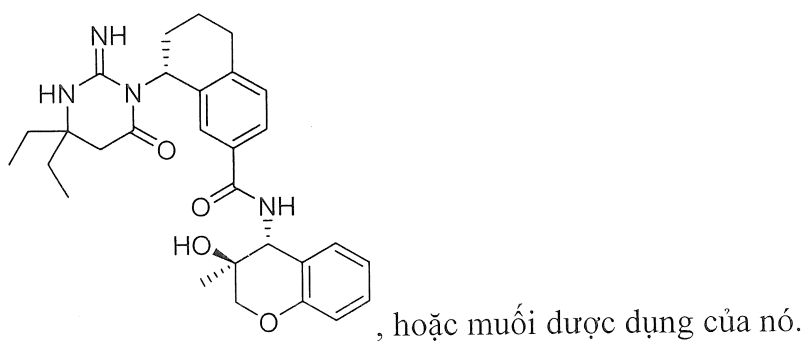
30. Hợp chất có công thức



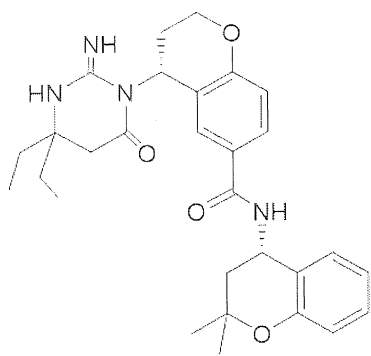
31. Hợp chất có công thức



32. Hợp chất có công thức



33. Hợp chất có công thức



, hoặc muối dược dụng của nó.

34. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

35. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33 và chất mang dược dụng.

36. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 29, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều thuốc trị sốt rét bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: artemete, lumefantrin, dihydroartemisinin, piperaquin, pyronaridin, artesunat, amodiaquin, mefloquin, sulfadoxin, pyrimethamin, lumefantrin, quinin, cloquin, atovaquon và proguanil, và chất mang dược dụng.

37. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 29, hoặc muối dược dụng của nó, pyronaridin và/hoặc artesunat, và chất mang dược dụng.